

KANSER GÜNDEMİ



Prostat Kanseri

İlerlemiş Prostat Kanserinde amaç, altın standart bilateral orşiektomi ile benzer testosteron düzeyine ulaşmaktır¹⁻³

Eligard® testosteronu düşürür ve düşük seviyede kalmasını sağlar.¹⁻³

Eligard® 22,5mg



REFERANSLAR: 1- Chu FM et al. J Urol 2002;168(3):1199-203. 2- Perez-Mareno R, Tyler RC. Expert Opin Pharmacother 2004;5(2):447-57. 3- Tombal B, Berges R. E Urology Suppl. 2005;4:30-36.

Eligard® 7,5 mg ve Eligard® 22,5 mg (Leuporelin asetat) KÜB ÖZETİ:

Etkin madde: Her kutulanma hazır şırınga Eligard® 7,5 mg için 9,7 mg Leuporelin (asetat olarak), Eligard® 22,5 mg için 26,9 mg Leuporelin (asetat olarak) içerir. Eligard® 7,5 mg için çözelti hazırlandıktan sonra verilebilen miktar 0,25 mL'lik her bir doz için 7,5 mg leuporelin asetat, Eligard® 22,5 mg için 0,375 mL'lik her bir doz için 22,5 mg leuporelin asetat'tır. **Yardımcı maddeler:** Pol (DL-laktik-ko-glikolik asit), N-Mellipridin. **Farmakodinamik özellikler:** Leuporelin asetat, doğal olarak ortaya çıkan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) sentetik bir nonapeptid agonistidir ve sürekli olarak uygulandığında hipofizer gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve erkeklerde testiküler steroidogenesi baskılar. Etkelerinde testosteron konsantrasyonu enjiden daha düşük bir düzeye indirir (550 ng/dL). Bu etki, tübi ürün tedavisinin bırakılmasından sonra geri döner. **Farmakokinetik özellikler:** İlk enjeksiyonu takiben ortalamada serum leuporelin konsantrasyonları, Eligard® 7,5 mg ile enjeksiyondan 4-8 saat sonra 25,3 ng/mL'e (Ornaksil) ulaşmakta, her bir dozdan sonraki 2-26 günlerde - plato fazı serum konsantrasyonları nispeten sabit kalmaktadır (0,26-1,67 ng/mL). Eligard® 22,5 mg ile enjeksiyondan 4-8 saat sonra 127 ng/mL'e (Ornaksil) ulaşmakta ve her bir dozdan sonraki 3-84 günlerde - plato fazı, serum konsantrasyonları nispeten sabit kalmaktadır (0,2-2 ng/mL). Tekrarlanan doz uygulamalarında birikime ilişkin herhangi bir bulguya saptanmamıştır. İn vitro olarak insan plazma proteinlerine bağlanma oranı %43 ila %49 aralığında değişmektedir. Hızlı ilaç metabolizması çalışmaları yapılmıştır. İlaçın kutulanma şekli, subkütanöz yolla derialtı enjeksiyon şeklinde olduğundan, leuporelin asetat ile aktif araştırılmamıştır. **Terapötik endikasyonlar:** Eligard®, hormona duyarlı ilerlemiş prostat kanseri tedavisi için endikedir. **Kontraindikasyonlar:** Leuporelin asetatı, diğer GnRH agonistlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, daha önce orşiektomi uygulanmış olan hastalar, omurilik kompresyonu bulunan ya da spinal metastaz bulguları olan prostat kanseri hastalarında tek başına tedavi olarak uygulanması, kadınlar ve pediyatrik hastalarda kontraindikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Tedavinin ilk haftası boyunca testosteron, östrodioltestosteron ve asit fosfatazın serum konsantrasyonlarında geçici bir artışa neden olmaktadır. Hastalarda kemik ağrısı, nöropati, hemalüri ya da üretra veya mesane çıkışında obstrüksiyonu içeren yeni semptomlar görülebilir ya da mevcut semptomlarda kötüleşme ortaya çıkabilir. Tedavi sürdürülürken bu semptomların genellikle azaldığı görülmektedir. Cerrahi kastrasyonu takiben, Eligard® erkek hastaların serum testosteron düzeylerinde daha fazla düşüğe yol açmaz. GnRH agonistleri ile üretra obstrüksiyonu ve omurilik kompresyonu olguları bildirilmiştir; bunlar fatal komplikasyonlarla birlikte ya da bu tür komplikasyonlar olmaksızın ortaya çıkan paralizis karlıda bulunabilir. Omurilik kompresyonu ya da böbrek fonksiyonu bozulmuş gelimesi durumunda, bu komplikasyonlar için standart tedaviye başlanmalıdır. Üriner sistem obstrüksiyonu bulunan hastaların yanı sıra, ventröba veya beyin metastazları olan hastaların, leuporelin ile birkaç hafta boyunca yakından izlenmelidir. Hastaların bir bölümünde iktidim, hormon manüplasyonuna karşı duyarlı olmayacaktır. Orşiektomi uygulanan ya da GnRH agonistleri ile tedavi edilen erkek hastalarda kemik osteoporozu azaldığı bildirilmiştir. Osteoporozdan kaynaklanan kırık riski, genellikle patolojik kırıklara kıyasla daha yüksektir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında, yüksek leuporelin asetat dozlarının uygulanmasında takiben organlarda hafif adenomiyozis saptanmıştır. Bu durum, leuporelin asetat ile yapılan uzun süreli klinik araştırmalarda gözlemlenmiştir. GnRH agonisti tedavisi uygulanan bazı hastalarda glukoz toleransında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Eligard® tedavisi sırasında diyabetik hastaların daha sık izlenmesi önerilmektedir. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Bu konuda araştırmalar yapılmamıştır. **Tedavinin olası yeni etkiler olan ya da altta yatan hastalıkları kaynaklanan bükünk, baş dönmesi ve görme bozuklukları, araç ve makine kullanma yeteneğini bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** Eligard® ile farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi araştırılmamıştır. Leuporelin asetat ile diğer tıbbi ürünler arasında herhangi bir etkileşime ilişkin bildirim mevcut değildir. **Gebelik ve Laktasyon:** Gebelik kategorisi: X. Eligard® kadınlarda kontraindikedir. **İstenmeyen etkiler:** En sık bildirilen advers reaksiyonlar, sıcak basması, yorgunluk ve bükünk ile enjeksiyon yerindeki geçici lokal itasyondur. Hafif sıcak basmaları hastaların yaklaşık %55'inde ortaya çıkmaktadır. Enjeksiyonu takiben hafif geçici yanma hissi çok yaygındır. Batma hissi, ağrı ve morarma yaygındır. Erilim ve pruritus yaygın değildir. Serleşme ve üsürleşme seyrekler. Genel olarak, derialtı enjeksiyonu takiben ortaya çıkan bu lokalize advers olaylar hafifdir ve kısa süreli olarak tamamlanır. Yaygın olarak ortaya çıkan bildirilmiş diğer istenmeyen etkiler: nematozoid değişiklikler, hipotansiyon, bulantı, dispepsi, diyare, pruritus, antritis, seyrek idrara çıkma, idrar yapmada güçlük, düzür, noktür, öğür, bükünk, rigor, zayıflık, meme hassasiyeti, testiküler atrofi, testis ağrısı, iktidim, meme hipertrofi, kan kreatinin fosfatı artışı, uzmam koagülasyon zamanları, Pazzilama sonrası deneyiminde genellikle ortaya çıkıyor bildirilmiş olan diğer istenmeyen etkiler: İmpotans, böbrek azalması, perikard ödem, pulmoner embolizm, dispezi, palpasyonlar, miyopji, kas zayıflığı, titreme, perikard vertigo, ödemli, ameli, görme bozuklukları ve deri duyarlılığı. Leuporelin asetat ile uzun süreli tedavide, osteoporoz belirtilerinde artış gözlemlenmesi beklenilebilir. Bu durum, leuporelin asetat ile tedavi, iki hafta boyunca hastaların belirti ve semptomlarının alevlenmesine neden olabilecektir. Verilme metastazları ve/veya üriner obstrüksiyon ya da hemalüri gibi sorunları şiddetlendirmesi durumunda, zayıflık ve/veya alt ekstremitelerde parestezi gibi nörolojik sorunlar ya da üriner semptomlarda köyün güçlüğü ortaya çıkabilir. **Pozoloji ve Uygulama Şekli:** Yalnızca erkek erkek hastalar için dozu, Eligard® 7,5 mg için, ayda bir kez derialtı enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjekte edilen solüsyon, bir aylik bir dönem boyunca sürekli leuporelin asetat salımı sağlayan katı bir depo oluşturur. Eligard® 22,5 mg üç ayda bir kez derialtı enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjekte edilen solüsyon, üç aylik bir dönem boyunca sürekli leuporelin asetat salımı sağlayan katı bir depo oluşturur. İlerlemiş prostat kanserinin Eligard® ile tedavisi uzun süreli tedaviyi gerektirir ve remisyona ya da düzelmeye göre düzenli olarak tedaviyi kesilmelidir. Tedaviye verilen yanıtın izlenmesi açısından prostat kanseri tedavisinde deneyimli bir uzman hekim gözetiminde uygulanmalıdır. Eligard® a verilen yanıt, klinik parametreler yoluyla ve prostat spesifik antijen (PSA) serum düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Eğer hasta suboptimal yanıt verirse, serum testosteron düzeylerinin kastrasyonu düzeyine ulaştığı ya da bu düzeylerde kaldığı doğrulanması önerilir. Kullanma hazırlanma sunulan iki steril şırınganın içeriği, Eligard® in derialtı enjeksiyon yoluyla uygulanmasından hemen önce karıştırılmalıdır. Yanlışlıkla intravenöz olarak uygulanması, ya da intravenöz enjeksiyondan kesinlikle kaçınılmalıdır. Enjeksiyon yeni periyot olarak değerlendirilmelidir. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Böbrek veya karaciğer fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda klinik araştırmalar yapılmamıştır. Bu nedenle özel bir uyum bulunmamaktadır. Çocuklara uygulanmamaktadır. Gerçekleşen popülasyon için özel bir uyum bulunmamaktadır. **Amalgamın etkileri ve içeriği:** İki polipropilen şırınga vardır. Şırınga A özütü ve şırınga B tuz çözümleri. İki şırınga birlikte bir karışım sistemi meydana gelir. İçerikler: Şırınga B'de bulunan leuporelin, yalnızca şırınga A'daki çözelti ile karıştırılabilir ve diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. **Kullanma hazırlama:** İki steril özütten doldurulan şırınga derialtı enjeksiyon yoluyla hastaya uygulanmalıdır. Karşıtama işlemi kısa sürün bilmesi ve kullanma talimatında belirtilen aşkılardan ve gemalar doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. Çözelti, ilacı karıştırıldıktan sonra, açık ila kutu sanması kalverengi renkli (Eligard® 7,5 mg) / renksiz ila soluk sarı renkte (Eligard® 22,5 mg) bir görünüm olacaktır. Formülasyon içinde küçük hava kabarcıkları olabilir. Bu küçük edilebilir bir durumdur ve enjeksiyonu takiben depo oluşumu üzerinde hiçbir negatif etkisi yoktur. Ürün, karıştırıldıktan hemen sonra derialtı yola uygulanmalıdır. Yalnızca tek kullanımlık için tasarlanmıştır. **Doz aşımı ve tedavi:** Eligard® ile akut doz aşımının etkilerine ilişkin klinik deneyim bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda hasta izlenmeli ve gerekli görüldüğünde uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır. **Raf ömrü:** 24 aydır. Saklamaya yönelik özel tedbirler: Buzdolabında (2°C-8°C aralığındaki sıcaklıklarda) ve orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözülmeden kullanmayınız. **Ruhsat sahibi:** Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş., Teftişkent Koza Plaza A Blok Kat: 16 No: 60 34235 Eserler, İstanbul. Tel: 0212 440 08 00 Faks: 0212 438 36 71 Ruhsat tarihi: 12.03.2009. **Ruhsat numarası:** Eligard® 7,5 mg için 12716, Eligard® 22,5 mg için 12717. **Parakende satış fiyatı:** 18 Kasım 2011 tarihinden itibaren geçerli olan KDV dahil parakende satış fiyatı Eligard® 7,5 mg için 193,49 TL, Eligard® 22,5 mg için 475,48 TL'ür. **KÜB onay tarihi:** 12.03.2009 Reçete ile satış. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.astellas.com.tr



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 1/2, Nisan 2013

PROSTAT KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

----- ∞ -----

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

----- ∞ -----

Basım Tarihi

Nisan 2013

----- ∞ -----

Basım Yeri

Ufuk Reklamcılık Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
Tel.: 0212 544 92 30 • Faks: 0212 544 92 29



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. Özdal Dillioğlugil

Sayı Editör Yardımcısı

Dr. Hakan Özveri

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Mert Başaran

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Onkoloji Bölümü

Dr. Erem Kaan Başok

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Kamil Çam

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. İbrahim Çevik

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Enis Rauf Coşkun

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Özdal Dillioğlugil

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Serhat Dönmezer

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Dündar

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Murat Tuğrul Eren

Acıbadem Sağlık Grubu, Kozyatağı Hastanesi

Dr. Ali Erol

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Şirin Ertek

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Mert Ali Karadağ

Acıbadem Kayseri Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Selçuk Keskin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Serkan Keskin

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Dr. Melahat Garipağaoğlu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Burak Özkan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Hakan Özveri

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Sofikerim

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Meriç Şengöz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Ali Tekin

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Evrim Kadriye Tezcanlı

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Asif Yıldırım

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

Dr. Hasan Yılmaz

İzmit Seka Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Alpaslan Yüksel

Başkent Üniversitesi, İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

----- ∞ -----

Yazışma Adresi

Türkiye Kanseri 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 • info@kanservakfi.com

ÖNSÖZ

Otuz yılı aşkın süredir kanserle savaşta halkımızın yanında yer alan Türkiye Kanserle Savaş Vakfı misyonu doğrultusunda hizmet vermeye devam etmektedir. En önemli sorumluluklarından biri hekimlerimize kanser konusunda güncel bilgilerin aktarılmasıdır. Bu amaçla uzun yıllardır düzenli olarak Vakıf binamızda yer alan Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar Konferans Salonunda hekimlerimize yönelik bilimsel toplantılar sürdürülmüş ve sürdürülmektedir. Aynı görev doğrultusunda onkoloji dalında üç çalışmaya ödül verilmekte ve yine hekimlerimize onkoloji dalında olmak üzere karşılıksız burs imkanları sunmaktadır.

Türk Onkolojisinin öncülerinden ve Vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan değerli hocamız Doç. Dr. Metin Aran tarafından çıkartılan “Kanser Gündemi” isimli periyodik dergimizi yeniden gündeme aldık. Onun anısına bu dergiyi devam ettirmek istedik. Yeniden yapılandığımız “Kanser Gündemi”ni yılda 3 defa olmak üzere belirli bir konuyu ele alarak ayrıntıları ile hekimlerimize ulaştırmayı amaçladık.

Bu yılın ikinci sayısında “Prostat Kanseri” incelendi. Bu sayının oluşturulmasında emeği geçen sayı editörü Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil’e editör yardımcısı Yrd. Doç. Dr. Hakan Özveri’ye ve katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkür ederiz.

Prostat kanseri, erkek kanserleri içerisindeki yeri ve önemi nedeni ile önümüzdeki sayılarda daha da genişletilmiş ve güncellenmiş olarak incelenmeye devam edecektir.

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

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

İÇİNDEKİLER

Prostat Kanserinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri	9
Dr. Serhat Dönmezer, Dr. Erem Kaan Başok, Dr. Ali Erol <i>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Park Göztepe Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prostat Kanserinde Erken Tanı - Tarama Kime? Nasıl?	18
Dr. Mert Ali Karadağ, Dr. Mustafa Sofikerim <i>Acıbadem Sağlık Grubu, Kayseri Hastanesi, Üroloji Kliniği</i> <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prostat Kanserinde Evrelendirme ve Evrelendirmede Tanı Araçları	23
Dr. Hasan Yılmaz, Dr. Özdal Dillioğlul <i>İzmit Seka Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prostat Kanserinde Korunma	39
Dr. Hakan Özveri, Dr. Murat Tuğrul Eren <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i> <i>Acıbadem Sağlık Grubu, Kozyatağı Hastanesi, Üroloji Kliniği</i>	
Prostat Kanserinde Serum ve İdrar Belirteçleri	46
Dr. Kamil Çam <i>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem	52
Dr. Selçuk Keskin <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Lokalize Hastalıkta Farklı Cerrahi Yöntemlerin Karşılaştırması	
Açık Radikal Prostatektomi Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi	57
Dr. Enis Rauf Coşkun, Dr. Burak Özkan, Dr. İbrahim Çevik <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i> <i>Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prostat Kanserinde Radyoterapi	68
Dr. Evrim Tezcanlı, Dr. Melahat Garipağaoğlu, Dr. Meriç Şengöz <i>Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde (cT3) Tedavi	74
Dr. Asıf Yıldırım <i>S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prostat Kanseri Tedavisinde Neoadjuven ve Adjuvan Hormonal Tedavi Uygulamaları	79
Dr. Alpaslan Yüksel, Dr. Ali Tekin <i>Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı</i> <i>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Metastatik Prostat Kanserinde Androjen Baskılama Tedavisi (ABT)	84
Dr. Mehmet Şirin ertek, Dr. Mehmet Dünder <i>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri; Güncel Tedaviler - Gelecek Yönelimler	90
Dr. Serkan Keskin, Dr. Mert Başaran <i>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü</i>	

Prostat Kanserinde Epidemiyoloji, Etyoloji ve Risk Faktörleri

Dr. Serhat Dönmezer, Dr. Erem Kaan Başok, Dr. Ali Erol

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Park Göztepe Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

Yaş

Prostat kanseri, yaş ile artış gösteren kanserler arasında en güçlü ilişkiye sahip kanserdir. Kırk yaş öncesinde nadir görülürken, sonrasında insidensi hızla artar. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün SEER ("Surveillance Epidemiology and End Results") verilerine göre, 1995 yılında beyaz erkeklerdeki prostat kanserinde yıllık yeni olgu insidensi 50'li yaşlarda %0,1, 60'lı yaşlarda %0,6 ve 70'li yaşlarda %1 olarak saptanmıştır⁽¹⁾. Yeni olgu insidensinin 80'li yaşlarda giderek azalıyor olması, PSA nedenli biyopsilerin çok az hastaya yapılıyor olmasıyla açıklanabilir. Prostatın histolojik incelemesine dayanan ve klinik kanıt olmayan prostat kanseri prevalansı, klinik bulgu verenlerden çok daha yüksektir. Okült prostat kanseriyle ilgili prevalans oranlarının farklı çalışmalarda büyük değişkenlik göstermesine karşın, tüm çalışmalardaki ortak nokta yaşla birlikte dramatik artış göstermesidir. Çok sayıda ülkede yapılan otopsi çalışmalarına göre, yaşla dramatik biçimde artan okült prostat kanser prevalansı 20 - 30 yaş için % 2 - 8, 31 - 40 yaş için % 9 - 31, 41 - 50 yaş için % 3 - 43, 51 - 60 yaş için % 5 - 46, 61 - 70 yaş için % 14 - 70, 71 - 80 yaş için % 31 - 83 ve 81 - 90 yaş için % 40 - 73 arasındadır⁽²⁾. Bildiriler arasındaki değişkenlikler, patolojik inceleme teknikleri ya da çevresel ve etnik faktörlere bağlı coğrafik farklılıklara bağlı olabilir.

Etnik Köken

Prostat kanseri, Afrika kökenlilerde, beyaz ırka göre daha fazla görülür. Bu durum beslenme ve/veya genetik faktörlere bağlı olabilir⁽³⁾. Afrika kökenli Amerika'lılarda, görülme yaşı diğer gruplara göre daha erkendir. Çok merkezli bir çalışmada, 50 yaş altında 12.000 den fazla olgu değerlendirilmiş ve görülme yaşı, siyahlarda % 8,3 iken beyazlarda bu oran %3,3 olarak saptanmış-

tır⁽⁴⁾. Birçok çalışmada, Afrika kökenli Amerikalı'larda serum PSA düzeylerinin daha yüksek, Gleason toplamalarının daha kötü ve tanı konulduğunda hastalığın evresinin daha ileri aşamada olduğu bulunmuştur⁽⁵⁾.

Genetik Faktörler

Prostat kanserinin güçlü bir genetik bağlantısı olduğunun kanıtı olsa da, hastalığı oluşturan spesifik genler konusunda kanıtlar net değildir. Çalışmalarda çeşitli genlerin tutulumundan bahsedilmiştir, ancak çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyumsuzdur. Genetik faktörlerin rolünü destekleyen kanıtlar, prostat kanserli hastaların akrabalarında yapılan çalışmalardan, genom ilişkili çalışmalardan ve BRCA2 ile BRCA1 gibi kanserle ilişkili genleri olan hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

Aile Çalışmaları. Birinci derece akrabalarından (kardeş veya baba) bir ya da daha fazlasında prostat kanseri tanısı konulan erkeklerde prostat kanseri saptanma riski yaklaşık iki kat daha fazladır. Ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça risk daha fazla artmaktadır. Bir çalışma sonucunda birinci derece iki ya da üç akrabasında prostat kanseri olanlarda, sırasıyla 5 ve 11 kat daha artmış prostat kanser riski saptanmıştır. Bir aile bireyinde ne kadar erken yaşta prostat kanseri tanısı konulursa, risk de artmaktadır^(6, 7). 45.000 İskandinav ikizleri üzerinde yapılan çalışmada, ikizlerde kanser uyumu, meme ve kolorektal kanserlere göre, prostat kanserinde daha yüksek olduğu gözlenmiştir⁽⁸⁾. Aynı çalışmada, prostat kanser riskinin % 42 kadarının herediter faktörlerle açıklanabileceği öngörülmüştür. Prostat kanser gelişim risk etkisine ek olarak genetik faktörler, prostat kanseri olan erkeklerde prognozu etkileyebilir. Babalarında prostat kanseri olan 610 erkek üzerinde yapılan bir İsveç çalışmasında oğulların yaşam beklentisinin babaları-

nınki ile korele olduğu belirtilmiştir. Babaları beş ya da daha fazla yıl yaşayanların, oğullarındaki ölüm tehlikesi oranı, babaları 24 aydan daha az yaşayanlarla karşılaştırıldığında risk artışı 0,62 (%95 CI 0.41-0.94) olarak hesaplanmıştır⁽⁹⁾.

Genom ile İlişkili Çalışmalar. Prostat kanserine artmış duyarlılık ile ilişkili olan aleller tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, tek nükleotid polimorfizmi (TNP) olarak bilinen, genetik varyasyonların varlığına dayanmaktadır ve diğer kromozomlarda olduğu gibi, 8q24 bölgesi ve 17q bölgesindeki birçok odağı tanımlamaktadır⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Bu yaklaşım, prostat kanseri tanısı konulan 2.893 olgu ve 1.781 kontrol grubunu içeren İsveç'liler üzerinde yapılan bir çalışmayla örneklenmiştir. Prostat kanser riski, 8q24 deki üç loküste ve 17q12 ile 17q24.3 deki tek loküste, toplam beş TNP paneli kullanılarak değerlendirilmiştir. TNP'den herhangi biri varlığında risk oranları 1,22 – 1,53 olarak saptanırken, görece sınırlı olmasına karşın, eğer beş TNP'den dördü varsa risk oranlarının dramatik olarak arttığı belirtilmiştir (4,47, %95 CI 2,93-6,80). Eğer 4 ya da 5 TNP varsa ve kişinin birinci derece akrabasında prostat kanseri tanısı konmuşsa risk oranı daha fazla artmaktadır (9,46, %95 CI 3,62-24,72). Bu genetik varyantların prostat kanser gelişimi ile ilişkisine karşın, beşinden hiçbirisi, prostat kanserli erkeklerdeki prognostik parametrelerle (Gleason toplamı, tanı sırasındaki serum PSA düzeyleri ve yaş) önemli derecede ilişkili bulunmamıştır⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Bu marker panelindeki bilgilerin prostat kanseri açısından yüksek riskli olan erkekleri saptamada yararlı olabilmesine karşın, başka yapılacak prospektif değerlendirmeler ile diğer toplumlarda da bu yaklaşımın kullanılabilirliğini ortaya koymak gereklidir. TNP bilinen bir gen için gerekli olmasa da, daha fazla onaylama gerektiren aday genleri tanımlamak için kullanılabilir. Bunun için önerilen genler arasında HOXB13, MSMB (beta-mikrosemipoprotein), LMTK2, KLK3, CPNE3, IL16, CDH13 ve HNF1B vardır^(11, 12, 15). Genom ilişkili çalışmalarda tanımlanan bazı genlerin, prostat kanseri taramasında veya tedavi edici amaçlar için eninde sonunda bir rolü olabilir. Çeşitli etnik gruplarla yapılan ve 8q24 bölgesi dışındaki olguları içeren sınırlı sayıda çalışmanın varlığı, farklı TNP'lerin katkısındaki önemli değişimler bu konudaki en önemli kısıtlamalardır. TNP riskinin azlığı düşük risk anlamına gelmemektedir, çünkü tanımlanmamış genetik faktörler, anlaşılır bir biçimde riski artırabilmektedir. Kromozom 8p'deki dizilerin delesyonu, prostat tümör genomunda yaygın görülen bir durumdur⁽¹⁶⁾. Genetik geçiş çalışmalarının sonuçları, 8p'deki değişimlerin herediter prostat kanseriyle bağlantılı olabileceğini gösteren bazı kanıtlar ortaya koy-

muştur. Bu genom ile ilişkili çalışmalar, prostat kanserinin genetik karmaşık yapısını destekleyen kanıtlar ortaya koymuştur⁽¹⁷⁾. Çok sayıda TNP'ler bir arada düşünüldüğünde, bu çalışmaların serum PSA'ya benzer biçimde, prostat kanserini öngören bir gücü olabilir. Özellikle yüksek riskli prostat kanserli erkekleri saptamada, PSA düzeyleri ve diğer klinik faktörler (örneğin: yaş, ırk, aile öyküsü, önceki biopsiler) ile birlikte kullanılabilirliğini saptamak için ek çalışmalar gereklidir.

Genetik ve Çevresel Etkileşim. Potansiyel olarak tek genetik çevresel etkileşim, ribonükleaz L (RNaseL) geni loküs tutulumuyla tanımlanmıştır. RNaseL'in özel germ-çizgi varyantları, belli antiviral immün yanıtla oluşan bu enzimin azalmış fonksiyonuyla birliktedir. Bu özel genotipi olan bireylerden alınan prostat dokusu, bilinen murine lökemi-indükleyen retrovirus ile yüksek derecede homolog olan ve daha önceden tanımlanmamış ksenotropik murine lökemi virus- ilişkili retrovirus (XMRV) içerir⁽¹⁸⁾. Prostat kanser riskini etkileyen gen ile çevre etkileşimi, bir anahtar antioksidan enzim, manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) ve plazma antioksidan düzeyleri arasındaki ilişki ile gösterilmiştir. MnSOD'nin belirli polimorfizmi, diğerleri ile karşılaştırıldığında, daha düşük enzimatik aktiviteyle ilişkilidir. Bu genetik varyantların prostat kanser riski ile ilişkisi incelendiğinde hiçbir bağlantı bulunamamıştır⁽¹⁹⁾. Bununla birlikte, plazma antioksidan düzeyleri göz önünde tutulduğunda, MnSOD polimorfizminin, daha düşük plazma antioksidan düzeyleri olan erkeklerde sadece prostat kanserini arttırdığını gösteren güçlü bir ilişki görülmüştür.

BRCA2 ve BRCA1

BRCA2 ya da BRCA1 mutasyonlarının varlığı prostat kanser gelişim riskini artırır. Örnek olarak, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki 20 merkezde yapılan, BRCA2 mutasyonu tanımlanmış 173 meme ve over kanserli ailelerden seçilen 3.728 erkeği kapsayan bir kohort çalışmasında, BRCA2 taşıyıcıları arasında prostat kanserinin beklenen görece riski, kontrol grubundan 4,7 kat daha fazlaydı (%95 CI, 3,48-6,22). BRCA1 mutasyonları, prostat kanser riskinin artışına daha az neden olabilir. Çokuluslu, BRCA1 mutasyonu olan 11.847 bireyli bir kohort çalışmasında, prostat kanser riski, 65 yaş altındaki erkeklerde 1,8 kez yüksek bulundu, ancak bu artış 65 yaş üstündeki erkeklerde gözlenmedi. BRCA mutasyonlu erkeklerdeki prostat kanseri, yüksek Gleason toplamı ile ve büyük ölçüde kötü prognozla birlikte görülmektedir^(20, 21). BRCA2'de 999 del5 mutasyonu saptanan 30 hastayı içeren bir İzlanda çalışmasında, prostat kanseri tanısı daha genç yaşlarda konulurken (69'a

karşın 74 yaş) önemli derecede daha kısa survi (2,1 yıla karşın 12,4 yıl) ile birlikte olduğu izlendi⁽²²⁾. Benzer olarak, ailelerinde BRCA2 olduğu bilinen 183 ve BRCA1 olduğu bilinen 119 prostat kanserli erkekte yapılan çokuluslu bir kohort çalışmasında, BRCA2 ailelerinde önemli derecede daha kısa (4 ve 8 yıl) survi saptandı⁽²³⁾. Gözlemsel IMPACT çalışması, BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonları olan hastalarda PSA takibinin rolünü araştırmaktadır. Elli yaşından önce prostat kanser riskinin az olmasına karşın ve herhangi bir toplumda tarama yoluyla erken saptamanın surviyi artırdığı konusunda bir kanıt olmamasına karşın ASCO kılavuzu, mutasyonu olan erkeklerde, prostat kanser taramasının elli yaşından önce başlatılmasını önermektedir⁽²⁴⁾.

HOXB13

Homeobox B13 (HOXB13) geni prostat gelişiminde önemli bir transkripsiyon faktörünü kodlar. HOXB13 geninin G84E varyantı, herediter prostat kanserli dört ailede 17q21-22 bölgesinde saptanmıştır. Prostat kanseri saptanan 5.083 olgu ve 1.401 kontrol grubundan oluşan çalışmada, prostat kanserli erkeklerde bu varyantın sıklığı prostat kanseri olmayanlarla karşılaştırıldığında, 20 kat daha fazla bulunmuştur (%1,4 ve %0,1). HOXB13 anormalliğine bağlı prostat kanserinin moleküler patogenezinin gerekleri ve moleküler yolları henüz net değildir⁽²⁵⁾.

Diyet

Beslenme ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yazı vardır. Burada diyetin en önemli bileşenleri ve bazı vitamin ile mineraller tartışılmıştır.

Hayvansal Yağ. Hayvansal yağ içeriği yüksek bir diyet, prostat kanseri gelişiminde önemli bir faktör olabilir. Özellikle yüksek miktarlarda alfa-linolenik asid ve düşük miktarda linolenik asid alımı risk artışıyla ilişkili gözükmektedir ki bu bileşim kırmızı ette ve günlük tüketilen ürünlerde vardır⁽²⁶⁾.

Sebzeler. Sebzenin az olduğu diyetler de prostat kanseri için bir diğer risk faktörü olabilir. Bir olgu-kontrol çalışmasında, haftada 14 öğünden az sebze tüketenlerde, 28 ve daha fazla tüketenlere göre daha fazla prostat kanseri riski saptanmıştır. Diğer taraftan, 1.338'inde prostat kanseri tanısı olan prostat, akciğer, kolorektal ve overian kanser taramasında (PLCO) 29.361 erkekte prostat kanseri gelişim riski ile meyve ve/veya sebze tüketimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Turpgillerden zengin diyet (özellikle brokoli ve karnabahar) ile beslenenlerde tanı konulduğunda ekstraprostatik tümör riskinin önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır. PLCO çalışması prostat kanser taraması için yapıldığından, bu veriler

özellikle beslenme alışkanlığı ve prostat kanser riski açısından önemli bir çalışmadır. Domates içeren ürünler, güçlü antioksidan özellikler içeren likopenden zengindir. İyi yürütülen kohort çalışmaları likopen içeren besinlerin prostat kanserini düşürdüğünü ileri sürmüştür. Bununla birlikte diğer çalışmalar, serum likopen ile prostat kanser riski arasındaki ilişkiyi göstermede başarısız olmuşlardır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi kanıta dayalı görüşünde, likopen alımı ile prostat kanseri riskinin azalması arasında güvenilir kanıtın olmadığı, sadece domates tüketimi ile azalmış prostat kanseri riski arasında sınırlı bir kanıt olduğu sonucuna varıldığını belirtmiştir⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Soya. Fitoöstrojenler (flavonlar, izoflavonlar, lignanlar) doğal olarak östrojen benzeri aktivite gösteren bitki bileşimleri içerirler. İnsan beslenmesinde predominant izoflovoidler olan genistein ve daidzein temel olarak soya fasulyesi ve baklagillerden köken alır. Soya içeren besinlerde bulunanlar gibi fitoöstrojenlerin, ya östrojenik özellikleri yoluyla (olasılıkla hormonal dengeyi değiştirerek) ya da fazla prostat-aktif androjen dihidrotestosteron konsantrasyonlarını düşüren 5-AR enzimini inhibe ederek prostat kanseri riskini azalttığı varsayılmaktadır. Asyalı erkekler arasında yüksek soya tüketimi olması ve bu erkekler arasında prostat kanseri insidensinin daha az olmasının tek gerekçesi olarak soya tüketimi gösterilmiştir. Birkaç insan çalışması yürütülmesine karşın kohort çalışmalar sonucunda, soya alımının prostat kanseri riski için orta derecede koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir. İki kohort ve altı olgu-kontrol çalışmalarından yapılan bir meta-analizde, sosyal beslenmenin koruyuculuğu konusunda, tüm beklenti riski 0,70 (%95 CI 0,59-0,83) olarak gösterilmiştir⁽³⁰⁾.

Alkol. Bir meta-analizde (117.000 hasta, 235 çalışma) alkol kullanımı ile prostat kanseri arasında tutarlı bir ilişki saptanamamıştır⁽³¹⁾. Alkol kullanmayan veya orta derecede (0 ile <50 gram/gün) kullanan 10.660 erkekte yapılan Prospektif Prostat Kanseri Önleme Çalışmasında, alkol tüketimiyle prostat kanseri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, günde ≥50 gr tüketen (nüfusun %2,4) 260 erkek arasında, yüksek dereceli prostat kanserinin görece riski 2,0 (%95 CI 1,3-3,1) olarak bulunmuştur⁽³²⁾.

Kahve. Artmış kahve tüketiminin, ölümcül (ya da metastatik olarak tanımlanan) prostat kanser riskini azalttığı gözükmektedir. Sağlık profesyonelleri izlem çalışmasındaki yaklaşık 48.000 erkek üzerinde yapılan prospektif analizde 20 yılı aşkın sürede 642'si ölmüş ya da metastatik hastalığı olan prostat kanseri olduğu kanıtlanmış 5.035 erkek tanımlanmıştır. Ölümcül prostat

kanser riskinin azalması, kahve tüketimiyle ters orantılı olduğu belirtilmiştir (günde altı ve daha fazla içenlerde görece risk 0,44 (%95 CI 0,22-0,75). Bu ters orantı ilişkisi, kafeinden çok diğer bileşenlerle ilgili gözükmekeydi ve benzer koruma düzeyi düzenli dekafein içeren kahve içiminde de görüldü⁽³³⁾.

Vitaminler ve Mineral Tamamlayıcıları

Multivitaminler. Düzenli multivitamin kullanımının, erken veya lokalize prostat kanser riskine bir etkisi gözükmemektedir. Bununla birlikte, iki bildiride, görece yüksek multivitamin kullanan erkeklerde ileri ya da ölümcül prostat kanser riski artmış olarak bildirilmiştir. Prostat kanseriyle, multivitamin kullanım sıklığı arasındaki potansiyel ilişki 295.000 erkek üzerinde yapılan prospektif bir çalışma ile gösterilmiştir. Multivaryant analizleri, sonuçta prostat kanser insidensinde önemli bir artış göstermemiştir. Ancak, multivitaminleri haftada 7 kezden daha fazla kullananlarda, daha az kullananlar ya da hiç kullanmayanlara göre ileri evre ve ölümcül prostat kanserinde artış olduğu bildirilmiştir (sırasıyla risk: 1,32, %95 CI 1,04-1,67 ve 1,98, %95 CI 1,07-3,66). İleri evre ve ölümcül prostat kanserindeki risk artışı, tanısı konmamış ancak hastalık semptomları olan erkeklerdeki multivitamin kullanımındaki artışa da bağlı olabilir⁽³⁴⁾.

Folik Asit. Folik asit ile beslenme, Aspirin/Folat Polip koruma çalışmasının ikincil analizi olarak artmış prostat kanser insidensiyile ilişkili bulundu. Kolorektal poliplerin, kemoprovensiyonunu değerlendirmek için yapılan çalışmanın bir bölümünde, rastgele folik asit (1mg/gün) veya plasebo verilen 643 erkekte 34'ünde histolojik olarak prostat kanseri tanısı kondu. Ortalama yedi yıllık izlemde, prostat kanserinin on yıllık insidansı, folik asit verilenlerde önemli derecede artmıştı. (% 9,7 folik asit ve % 3,3 plaseboda, görece risk 2,63 (%95 CI 1.23-5.65). Bununla birlikte, yüksek bazal diyet folat alanlar arasında prostat kanser riskinde bir artış olmamıştır⁽³⁵⁾.

Selenyum ve Vitamin E. Her ne kadar gözlemsel çalışmalar ve randomize çalışmaların ikincil analizleri, selenyum ve/veya vitamin E yüksek miktarda alınımının prostat kanser riskini düşürdüğünü öne sürseler de, büyük randomize çalışmaların sonuçlarında spesifik olarak kanserden koruma ajanı olarak kullanılan bu bileşimlerin prostat kanser riskini azalttığına dair herhangi bir kanıt bulunamadı. Aslında vitamin E, istatistiksel olarak önemli derecede riski arttırıyor da olabilir⁽³⁶⁾.

Çinko. En az iki çalışma, çinko desteği kullanımı ile prostat kanser risk artışı arasında bir ilişki olduğunu ileri

sürmüştür. Sağlık Profesyonelleri İzlem Çalışmasında, 14 yıllık bir dönemde, 46.974 Amerikan erkeğinin 2.901'ine prostat kanseri tanısı konuldu. Kullanmayanlarla günde 100 mg'dan fazla çinko desteği alanlar karşılaştırıldığında, prostat kanser riski 2,29 kat artmıştı. Risk oranı 10 yıl ve daha uzun süre alanlarda 2,37 olarak saptandı⁽³⁶⁾.

Kalsiyum ve Vitamin D. Kalsiyum alımı ile yüksek prostat kanser riski arasındaki ilişki birçok çalışmada ileri sürülmüşse de tüm çalışmalar aynı sonuçlanmamıştır⁽³⁷⁾. Kalsiyum alımı ve prostat kanser riskini araştıran bir meta-analizin sonucunda, günlük hazır ürünlerle yüksek düzeyde kalsiyum alınımında prostat kanser riski, düşük düzeyde kullananlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (1,39 %95 CI 1,09-1,77)⁽³⁸⁾. Epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D düzeyleri ile prostat kanser insidensi arasındaki ilişkinin karmaşık olduğunu ileri sürmektedir. Vitamin D eksikliğinin, diğer epidemiyolojik risk faktörlerinde olduğu kadar (Ör. yaş, Afro-Amerikan ırk ve yaşanılan coğrafi bölge), prostat kanseri ile ilişkili altta yatan bir "ortak yolak" olduğu ileri sürülmüştür. Diğer çalışmalarda, vitamin D reseptörünün belli haplotipleri, vitamin D düzeyleri ve prostat kanseri arasında bir ilişki gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinin görece yüksek gözlemlendiği İskandinavya'da yapılan çalışmalarda, vitamin D düzeylerinin hem düşük hem de yüksek olmasının prostat kanser riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. İç içe geçmiş olgu kontrol çalışması olan prostat, akciğer, kolorektal ve overian kanser taramasında, serum vitamin D bazal değerleri, prostat kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur⁽³⁷⁻³⁹⁾. Tanı sırasında Gleason toplamı ≥ 7 , evre III ya da IV hastalığı olan prostat kanserli erkeklerde yüksek düzeydeki vitamin D'nin, artmış agresivite ile ilişkili olmasına karşın, toplam prostat kanser riski ile serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel artış izlenmemiştir.

Hormon Düzeyleri ve Obezite

Serum androjen ve insulin benzeri büyüme faktörü-I konsantrasyonları, prostat kanseri için olası risk faktörleri olarak incelenmiştir.

Seks Hormonları. Çeşitli seks hormonlarının serum düzeyleri ile prostat kanser riski arasındaki ilişkiyi gösteren en belirleyici çalışma, prostat kanserli 3.886 erkek ve 6.438 kontrolü içeren 18 prospektif çalışmanın meta-analizidir⁽⁴⁰⁾. Tanı öncesi alınan testosteron, dihidrotosteron ve diğer androjen türevlerinin serum konsantrasyonları prostat kanser riski ile ilişkili bulunmamıştır. Buna ek olarak, tanı öncesi östrojenlerin (estrodio, serbest estrodio) serum düzeyleri ile de bir ilişki

görülmemiştir. Ayrıca, hipogonadizm tedavisi olarak kullanılan testosteron, prostat kanser riskinin artışıyla ilişkili gözükmemektedir. Androjenik stimülasyonla prostat kanseri arasındaki olası ilişki, Prostat Kanseri Önleme Çalışması ve finasterid ile dutasterid'in kullanıldığı REDUCE çalışmasına dayanmaktadır.

İnsulin ve İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü. Çok sayıda çalışmada insulin ve insulin benzeri büyüme faktörü ile prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Prostat kanserli 3.700 erkek ve 5.200 kontrol grubu içeren bir meta-analizde, yüksek insulin benzeri büyüme faktörü-I düzeyleri olan erkeklerde orta düzeyde artmış risk bulundu (1,38 %95 CI 1,19-1,60). Bu ilişki, yüksek dereceli prostat kanserinden çok, düşük dereceli prostat kanserinde daha güçlü idi. Benzer olarak, birçok çalışma sonucu ama hepsi değil, yüksek serum insülin düzeyleri ile bel-kalça oranı ve prostat kanser riski arasında güçlü bir ilişkiyi destekler. Bel kalça oranı ve serum insülin düzeyleri yüksek olan Çinlilerde yapılan bir çalışmada, her ikisi de en düşük olanlara göre, prostat kanseri riski 8,55 kat daha fazla bulunmuştur^(41, 42).

Obezite. Çok sayıda prospektif kohort ve olgu kontrol çalışmaları, vücut kütle endeksinin değerlendirilmesiyle, prostat kanseri insidensi ile obezite arasındaki ilişki konusunda birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya koymuşlardır. Bu konudaki en kapsamlı bilgi 68.000 prostat kanserli erkeğin incelendiği meta-analizden alınan bilgidir. Sonuçta, vücut kütle endeksinde artışla birlikte olan prostat kanserinde istatistiksel anlamlı bir yükselme vardır (her 5 kg/m² için görece risk 1,06). Obeziteyle prostat kanserinin saldırganlığı arasında, belirgin bir ilişki vardır. Meta-analizde, artmış risk ileri evre hastalığı olanlarla sınırlı bulunmuş ve lokalize hastalıkla ilişkisi bulunmamıştır (her 5 kg/m² için 1,12 ve 0,96)⁽⁴³⁾.

Fiziksel Aktivite. Her ne kadar vücut kütle endeksi ile prostat kanserinin saldırganlığı arasındaki ilişkiyi gösteren veriler düzenli fiziksel aktivitenin yararlı olabileceği yönünde olsa da, prostat kanserinin gelişimini ve progresyonunu önleyip önlemediği belirsizdir. Bu bilgi, 1986-2000 yılları arasında 47.620 sağlık profesyonelinin üzerinde yapılan bir kohort çalışmadan alınmıştır⁽⁴⁴⁾. Prostat kanseri insidensi ile her çeşit fiziksel aktivite arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, yoğun egzersiz programı (haftada 3 saatten fazla yoğun aktivite) uygulayan 65 yaşından büyük erkeklerde, ileri evre (0,33 %95 CI 0,17-0,62) ya da ölümcül (0,26 %95 CI 0,11-0,66) prostat kanseri riski önemli derecede düşük bulundu. Daha genç erkeklerde bir fark

saptanmadı. Yine de, tüm yaş gruplarında yoğun fiziksel aktivite yapan erkeklerde (haftada 29 saat yapanlara karşı hiç yapmayanlar) yüksek dereceli (Gleason toplamı ≥ 7) prostat kanseri tanısı daha az konuldu. Birkaç çalışmada, yaşlı erkeklerde egzersizlerin yararlı etkisinin, açık alanda yapıldığında güneşe maruz kalınmasından olabileceği belirtilmiş. Bu kohort çalışmasında, yoğun fiziksel aktivitesi olanlarda, dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D düzeyi yüksek bulunmuş. Her ne kadar yoğun olan ya da yoğun olmayan aktiviteler yüksek vitamin D konsantrasyonlarıyla ilişkili olsa da yalnızca, yoğun aktivite ileri evre prostat kanserinin düşük riski ile ilişkilidir. Bu verilerin aksine, aynı araştırmacıların diğer bir bildirisinde, zayıf erkeklerde, eğer enerji içeceği kullanıyorlarsa, metastatik prostat kanseri riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür⁽⁴⁵⁾. Bu nedenle, düzenli fiziksel aktivitenin birçok yararı olmasına karşın prostat kanseri insidensini azalttığı net değildir.

Diğer Faktörler

Enfeksiyon ve Kronik Enflemasyon. Birçok farklı enfeksiyon etyolojisinin prostat kanserinin gelişimine katkısı olduğu öne sürülmüştür: **(1) Prostatit:** Birçok olgu-kontrol, kohort çalışması ve iki meta-analiz sonucunda, sifiliz ya da gonore öyküsü olan prostatitli erkeklerde prostat kanseri riskinde önemli, fakat orta düzeyde artış olduğu ileri sürülmüştür⁽⁴⁶⁾. Enflemasyonla kanser ilişkisi üzerine önemli derecede çok çalışma olmasına karşın, prostat kanseri ile prostatit arasında neden ve etki ilişkisi kurulamamıştır. Buna ek olarak, prostatit PSA değerlerini yükselterek daha fazla prostat biyopsisi yapılmasına, neticesinde de daha çok klinik önemsiz kanser tanısı konulmasına neden olmaktadır. **(2) Trichomonas Vaginalis Enfeksiyonu:** Sağlık profesyonelleri izlem çalışması ve hekim sağlık çalışmalarından alınan verilerin her ikisinde de, trichomonas vaginalis antikorlarına karşı seropozitifliği olan ve sonrasında da prostat kanseri tanısı alan erkeklerde insidensin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, daha çok ileri evreli ya da yüksek Gleason toplamı olgularda gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. **(3) XMRV virüs:** Xenotropic murine leukemia virus-related virüs (XMRV) bir gammaretrovirüstür ve bu grubun diğer üyeleri çeşitli kemirgen ve primatlarda bulunan onkogenik virüsler olarak bilinirler. XMRV bazı erkeklerde prostat kanserine neden olan bir ajan olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, daha sonraki çalışmalar bu bulguları doğrulamamıştır ve murine DNA ile kontaminasyonun anormal sonuçlara yol açabileceği belirtilmiştir⁽⁴⁸⁾.

Çevresel Karsinojenler

Agent Orange. 1965 ve 1971 yılları arasında Vietnam'da yaygın olarak kullanılan Agent Orange adlı dioksin içeren bir herbiside maruz kalınmasının prostat kanseri insidensini arttırdığı görülmektedir. Agent Orange'a bağlı gelişen prostat kanser olguları daha agresiftir⁽⁴⁹⁾.

Chlordecone. Batı Hint adalarında 1973-1993 yılları arasında yaygın olarak kullanılan chlordecone, östrojenik özellikleri olan bir insektisiddir. Hayvan modellerinde chlordecon'un karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Bir olgu kontrol çalışmasında, chlordecon'un plazma düzeyleri ile daha önceden maruz kalınma öyküsü olan 623 prostat kanserli erkek ile 671 kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmış ve daha önce bu kimyasala maruz kalmışlarda prostat kanser riski insidensinde istatistiksel önemli artış saptanmıştır⁽⁵⁰⁾.

NSAID Kullanımı. Aspirin ve diğer nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların kullanımı, özellikle kolorektal kanserler gibi bazı kanserlerin riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Amerikan Kanser Cemiyeti'nin 70.144 erkek arasında yapmış olduğu büyük bir çalışmada, uzun süreli ve düzenli aspirin ya da NSAID'lerin kullanımı ile prostat kanseri riskinin ılımlı bir azalışı ortaya konulmuştur (0,85 ve %95 CI 0,73-0,99). 12 çalışmadan oluşan bir meta-analiz sonucunda, aspirinin prostat kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (0,9 %95 CI 0,82-0,99)⁽⁵¹⁾.

Statinler. Çok sayıdaki gözleme dayalı çalışmalar, statin kullanımının, tüm kanserlerle ve özellikle bazı spesifik kanserlerle ilişkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, randomize çalışmaların meta-analizleri, statinlerin kanser insidensi veya kanser mortalitesine bir etkisi olmadığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Birkaç büyük çalışmada, prostat kanseri riski üzerine statinin etkileri spesifik olarak incelenmiştir. Bu incelemelerin sonucunda, prostat kanseri insidensinde artış üzerine çelişen veriler olmasına karşın, statin kullanımının, klinik olarak önemli ilerlemiş hastalık riskini azattığı ileri sürülmüştür. 6 randomize çalışma ve 13 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde statin kullanımı ile prostat kanser riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla 1,06 %95 CI 0,93-1,20 ve 0,89 %95 CI 0,65-1,24). Bununla birlikte, statin kullanımı ileri evre prostat kanser riskinin düşüklüğü ile ilişkili gözükmektedir (0,77 %95 CI 0,64-0,93)⁽⁵²⁾.

Vazektomi. Vazektominin prostat kanseri oluşum riskini arttırdığı konusu tartışmalıdır. Her ne kadar daha önce yapılan çalışmalarda, vazektominin prostat kanseri riskini hafifçe arttırdığı ileri sürülmüşse de çok yakın ta-

rihli yapılan çalışmalarda, vazektomi ile prostat kanseri arasında bir ilişki saptanmamıştır⁽⁵³⁾.

Ejakülasyon Sıklığı. Ejakülasyon sıklığı ile düşük prostat kanser riski arasındaki ilişki, iki olgu-kontrol çalışmasında ileri sürülmüştür. 70 yaş altındaki prostat kanseri olan erkeklerle aynı yaştaki kontrol grubu karşılaştırıldığında, yirmili yaşlarda haftada 5 ya da daha fazla ejakülasyonu olan erkeklerde, daha az olanlara göre, prostat kanser riski önemli düzeyde düşük olarak saptanmıştır (30'lu ve 40'lı yaşlardaki sıklık etken değil)⁽⁵⁴⁾. Sağlık profesyonelleri izlem çalışmasında, prostat kanseri olan 1.449 erkek ile aynı yaştaki benzer ejakülasyon sıklığı olan, ama prostat kanseri olmayan kontrol grubu karşılaştırılmıştır⁽⁵⁵⁾. Ejakülasyon sıklığının birçok kategorisi prostat kanseri ile ilişkisiz olsa da, 40'lı yaşlarda ayda 20 ya da daha fazla ejakülasyonu olanlarda, ayda 4 ile 7 kez ejakülasyonu olanlara göre prostat kanser riski önemli derecede düşük olarak bulunmuştur. Bu ilişkinin geçerliliğini sorgularken, yaşlı erkeklerdeki ejakülasyon sıklığı ile prostat kanseri ilişkisinin eksikliğine ek olarak evli olmanın koruyucu etkisi ve birden fazla partner ile beraber olma gibi faktörlerin eksikliğinin bu çalışmaların zayıf noktaları olduğu unutulmamalıdır.

Ultraviyole Işığa Maruz Kalma. Bir olgu kontrol çalışmasında, ultraviyole ışığa maruz kalmanın prostat kanseri gelişmesi üzerine koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Benzer ilişki, başka çalışmalarda da gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾. Ne kadar ve ne süreli etkileşimin, bazal hücreli deri kanseri riskini arttırmadan, prostat kanser riskini başarılı bir biçimde azaltabildiği net değildir. Her ne kadar, alta yatan mekanizma açık olmasa da vitamin D ve/veya reseptörünün tutulumu hipotezi geçerli olabilir⁽⁵⁷⁾.

Tanısal Radyolojik İşlemler. Tanısal radyolojik işlemlere bağlı prostat kanser riskindeki olası artış, 60 ya da daha genç yaşlarda tanısı konmuş 431 erkek ve 409 kontrol grubu içeren bir çalışmada incelenmiştir⁽⁵⁸⁾. Artmış risk ile ilişkili işlemler, prostat kanseri tanısı konmadan en az 5 yıl öncesinde baryumlu enema ve kalça ya da pelvis röntgenleridir.

Rektum Kanseri İçin Radyoterapi (RT). Her ne kadar, prostat kanseri için yapılan eksternal beam radyasyon tedavisi (EBRT), rektum kanserinin artmış riski ile ilişkili olsa da, rektum kanseri için yapılan RT, daha sonraki prostat kanserinin artmış riski ile ilişkili değildir. SEER verilerine dayanan bir çalışmada, daha önce rektum kanser tedavisi için EBRT yapılmış 1.572 erkekte, prostat kanser riski %72 oranında azalmıştır⁽⁵⁹⁾. Buna karşın, rektal kanserli 3.114 ve RT yapılmamış kolon

kanserli 24.578 hasta arasında, prostat kanseri insidensi, genel popülasyonda beklenen değere benzer bulunmuştur. SEER çalışmasındaki bulgulara karşıt olarak, rektum kanseri için EBRT tedavisi görmüş erkeklerde yapılan iki İsveç çalışmasında, prostat kanser insidensinde bir düşüş gözlenmedi⁽⁶⁰⁾. Farklı bulguların olası açıklaması, İsveç çalışmalarında uygulanan EBRT dozlarının büyük ölçüde daha düşük olmasındandır. En azından iki mekanizmanın pelvik kanser için yapılan EBRT sonrası prostat kanseri riskini azaltmaya katkısı vardır. Prostata uygulanan insidental RT, subklinik alanlarda hastalığı azaltan veya yok eden biyolojik etki yapabilir. Alternatif olarak, prostatı da içine alan bir ışın tedavisi, serum PSA düzeylerini ve insidensini etkilemeden prostat kanseri tanısını azaltabilir.

Prostat Kanser Riskini Tahmin Etmede Kullanılan Risk Faktörleri

Yaş, serum PSA düzeyi, parmakla rektal muayene sonucu, aile öyküsü, ırk ve önceki negatif biyopsi öyküsü gibi belirli risk faktörlerine dayanan, prostat biyopsisiyle tanı konan hastalığın riskini tahmin etmede kullanılan, çevrimiçi prostat kanser risk hesaplayıcısı geliştirilmiştir⁽⁶¹⁾. Risk tahminleri, prostat kanser önleme çalışmasında finasterid kontrol grubunda olan 5.000'den fazla erkekte alınan verilere dayanmaktadır ve sadece son bir yıl içerisinde serum PSA ve parmakla rektal muayene yapılmış, daha önceden prostat kanser tanısı almamış, 50 yaş ve üzeri erkeklere uygulanmıştır. Ne zaman prostat biyopsisi yapılması gerekliliği konusunda, bir kılavuzluk yapamamasına karşın, risk konusunda hastayla iletişimi kolaylaştıran ve PSA düzeylerinin riskini anlamada yardımcı olan bir uygulamadır.

Kaynaklar

1. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017.
2. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13:158.
3. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:2009.
4. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology* 2011; 78:110.
5. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2002; 20:2863.
6. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97:1894.
7. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107:797.
8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343:78.
9. Hemminki K, Ji J, Försti A, et al. Concordance of survival in family members with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1705.
10. Haiman CA, Patterson N, Freedman ML, et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet* 2007; 39:638.
11. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40:316.
12. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 2008; 40:310.
13. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:977.
14. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:910.
15. Sun J, Zheng SL, Wiklund F, et al. Evidence for two independent prostate cancer risk-associated loci in the HNF1B gene at 17q12. *Nat Genet* 2008; 40:1153.
16. Dong JT. Chromosomal deletions and tumor suppressor genes in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20:173.
17. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, et al. Genetic variants and family history predict prostate cancer similar to prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1105.

18. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, et al. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2006; 2:e25.
19. Li H, Kantoff PW, Giovannucci E, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism, prediagnostic antioxidant status, and risk of clinical significant prostate cancer. *Cancer Res* 2005; 65:2498.
20. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112.
21. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98:502.
22. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:929.
23. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99:371.
24. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010; 103:918.
25. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366:141.
26. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008; 98:1574.
27. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, et al. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:962.
28. Kristal AR, Till C, Platz EA, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:638.
29. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration's evidence based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1074.
30. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer* 2005; 117:667.
31. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85:1700.
32. Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, et al. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* 2009; 115:3661.
33. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:876.
34. Lawson KA, Wright ME, Subar A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:754.
35. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:432.
36. Zhang Y, Coogan P, Palmer JR, et al. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer Causes Control* 2009; 20:691.
37. Severi G, English DR, Hopper JL, Giles GG. Re: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:794.
38. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1768.
39. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:796.
40. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170.
41. Albanes D, Weinstein SJ, Wright ME, et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1272.
42. Hubbard JS, Rohrmann S, Landis PK, et al. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose,

- and anthropometry in the Baltimore longitudinal study of aging. *Urology* 2004; 63:253.
43. Stewart SB, Freedland SJ. Influence of obesity on the incidence and treatment of genitourinary malignancies. *Urol Oncol* 2011; 29:476.
 44. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, et al. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med* 2005; 165:1005.
 45. Platz EA, Leitzmann MF, Michaud DS, et al. Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res* 2003; 63:8542.
 46. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60:78.
 47. Stark JR, Judson G, Alderete JF, et al. Prospective study of *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians' Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1406.
 48. Paprotka T, Delviks-Frankenberry KA, Cingöz O, et al. Recombinant origin of the retrovirus XMRV. *Science* 2011; 333:97.
 49. Shah SR, Freedland SJ, Aronson WJ, et al. Exposure to Agent Orange is a significant predictor of prostate-specific antigen (PSA)-based recurrence and a rapid PSA doubling time after radical prostatectomy. *BJU Int* 2009; 103:1168.
 50. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3457.
 51. Salinas CA, Kwon EM, FitzGerald LM, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 2010; 172:578.
 52. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statin use and the risk of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *Int J Cancer* 2008; 123:899.
 53. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, et al. Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA* 2002; 287:3110.
 54. Giles GG, Severi G, English DR, et al. Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92:211.
 55. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, et al. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291:1578.
 56. John EM, Dreon DM, Koo J, Schwartz GG. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:549.
 57. Tuohimaa P, Pukkala E, Scélo G, et al. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation. *Eur J Cancer* 2007; 43:1701.
 58. Myles P, Evans S, Lophatananon A, et al. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2008; 98:1852.
 59. Hoffman KE, Hong TS, Zietman AL, Russell AH. External beam radiation treatment for rectal cancer is associated with a decrease in subsequent prostate cancer diagnosis. *Cancer* 2008; 112:943.
 60. Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6126.
 61. Online prostate cancer risk calculator. www.compass.fhcrc.org/edrnci/bin/calculator/main.asp (Accessed on February 25, 2011).

Prostat Kanserinde Erken Tanı - Tarama Kime? Nasıl?

Dr. Mert Ali Karadağ, Dr. Mustafa Sofikerim

*Acıbadem Sağlık Grubu, Kayseri Hastanesi, Üroloji Kliniği
Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

Tarama testi, risk altındaki asemptomatik hastaların belli bir hastalık için incelenmesidir. Çoğunlukla da bir bilimsel çalışma veya araştırma amaçlı olarak inceleyen kişi/ kurum tarafından başlatılır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarama programlarının uygulanabilmesi için 10 adet kriter bildirmiştir⁽¹⁾. Bu kriterler:

1. Hastalığın önemli bir sağlık problemi olması gerekir.
2. Tanı konulan hastalarda kimin tedavi edileceği, kimin tedaviye gerek duyulmadığı bilinmelidir.
3. Tanı ve tedavi için yeterli yöntemlerin olması gerekir.
4. Hastalığın latent veya erken semptomatik evresi olması gerekir.
5. Tarama amacıyla kullanılan teknikler etik olmalıdır.
6. Testler taranan toplumda kabul görmelidir.
7. Hastalığın doğal seyri, latent fazdan klinik faza geçişi dahil bilinmelidir.
8. Lokalize hastalıkta etkin bir tedavinin olması gerekmektedir.
9. Taramanın maliyeti kabul edilir olmalıdır.
10. Etkin programın devamlılığı olmalıdır ve bir defalık olmamalıdır.

Prostat kanseri tarama programlarının ise 2 amacı vardır:

1. Prostat kanserine bağlı ölümlerde azalma sağlanması. Burada amaç daha fazla erken evrede kanser saptanması değildir; sadece hastalığa bağlı ölümleri azaltmaktır.
2. Yaşam kalitesine sahip seneleri arttırmaktır.

Prostat kanserinin ciddi bir sağlık sorunu oluşturup oluşturmadığı hususu tartışmalarla doludur. Bunun nedeni ise hastalığın biyolojik seyri tedavi edilmedikleri taktirde ilerleyen ve ölüme neden olan diğer kanserlerden farklı olmasındandır. Prostatın latent kanserleri ender olarak ölüme yol açarlar, bunlara çoğunlukla otopsi serilerinde rastlanılır. Hastalık klinik evrede ise semptom verir, mortalitesi vardır ve doğru tedavi edilmediği taktirde ölüme neden olabilir. 50 yaşını geçen erkeklerin otopsi serilerinde %50, 80 yaşını geçenlerde ise %70 oranında latent kansere rastlanması, prostat kanserinin biyolojik davranışının öngörülememesine yol açmıştır^(2,3).

Prostat spesifik antijen (PSA)'in prostat kanserinin tanı ve taraması amacıyla kullanılmaya başlandığı 1980'lerin ortasından itibaren tüm dünyada (özellikle gelişmiş ülkelerde) önemli bir evre kayması ortaya çıkmıştır. Bunun sonucu olarak da daha düşük evrede ve boyutta kanser saptanır hale gelmiştir. Ancak ilginç olarak, bu güne kadar taramanın etkin biçimde hastalığa özgü ve genel sağ kalımı belirgin derecede arttırdığına ilişkin net bilimsel kanıtlar elde edilememiştir. Dolayısıyla da prostat kanserinin sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde dahi tarama programlarının uygulanmasında fikir birliği yoktur.

Prostat kanserinde tarama yapmanın yaralı olduğunu öne sürenler, hipotez olarak tarama sonucunda saptanan tümörlerin daha düşük evre ve hacime sahip olduğunu, çoğunlukla da hastalığın organa sınırlı olduğunu, bu tip tümörlerin ise klinik olarak saptananlara göre daha başarılı tedavi edilip, hastanın sağ kalım şansını arttırdığını belirtmektedir⁽⁴⁾. Avusturya'da yapılan bir çalışmada prostat kanserine bağlı mortalite de 2003, 2004 ve 2005 senelerinde %48, %55 ve %54 oranında azaldığı tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Bu tarama sırasında saptanan bir grup pro-

stat kanserli hastanın (n=680) verilerinin incelenmesi gereksiz tanının PSA değeri 2-3.9 ng/ml olan grupta %19.7, PSA değeri 4-10 ng/ml olan grupta ise %16.5 olduğunu, buna karşın geç tanının bu gruplarda sırasıyla %18.9 ve %36.7 olduğunu göstermiştir⁽⁵⁾. Burada gereksiz tanı (over diagnosis) olarak kastedilen grup evre < pT2, Gleason skoru <7, cerrahi sınırları negatif hastalarken, geç tanı (under diagnosis) ise evre ≥ pT3, Gleason skoru ≥7, veya cerrahi sınır pozitifliği olan hastalardı. Yine aynı çalışmada Epstein kriterlerine göre klinik olarak önemsiz kanser oranı %8.7 olarak bulunmuştur. Klinik olarak önemsiz kanser deyimiyile kastedilen grup ise tümör volümünün <0.2 ml olan, Gleason skoru <7 ve organa sınırlı hastalığı olanlardı. Bu çalışmada sonuç olarak bu gruba morbidite ve mortalitede anlamlı bir azalma sağlanabilecektse, belirli oranlarda gereksiz tanı ve tedavinin kabul edilebilir bir yan etki olduğu belirtilmiştir.

Hasta yaşının, prostat kanseri söz konusu olduğundan önemi çok büyüktür ve taramaya karşı öne sürülen en büyük endişeler işte bu gereksiz tanı ve tedavi riskidir. Bu görüşü destekleyen en önemli çalışmalardan biri Fleming'in çalışması olmuştur⁽⁶⁾. 60-75 yaş arasında iyi, orta ve kötü diferansiyel kanseri olan olgularda değişik tedavi yaklaşımlarının prostat kanserinden ölme riskinde veya morbiditede azalmayı sağlayıp sağlamadığının irdelendiği çalışmanın sonucunda iyi diferansiyel kanserlerde yapılan herhangi bir tedavinin hastanın kaliteli yaşam süresine artı bir süre kazandırmadığı, orta ve kötü diferansiyel tümörü olanlarda, izlem politikası ile karşılaştırıldığında, radikal prostatektomi veya radyoterapi sadece 60-65 yaş arasındaki hastalara, kaliteli yaşam süresi olarak en fazla 1 sene süreli fayda sağladığı ve 70 yaşın üzerindeki hastalarda ise cerrahi ve ışın tedavisinin artılarından çok eksileri olduğu sonucuna varılmış ve izlem politikasının organa sınırlı prostat kanseri olan hastalarda etkin bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıktığı vurgulanmıştır.

Prostat kanserine bağlı mortalite gelişmiş ülkelerde farklılık göstermektedir ve ülkeden ülkeye göre değişmektedir⁽⁷⁾. Prostat kanserine bağlı ölümler A.B.D, Fransa, İngiltere ve Avusturya gibi ülkelerde düşme eğilimindeyken, İsveç'te ise 1960 senesinden 1988'e kadar prostat kanserine bağlı sağ kalımda, muhtemel olarak artan teşhis ve daha erken evrede öldürücü olmayan kanserlerin saptanmasına bağlı olarak artış olmuştur⁽⁸⁾. Fakat Hollanda'da yapılan benzer bir çalışmada ise bu düşme trendi saptanmamıştır⁽⁹⁾. Son zamanlarda A.B.D' de gözlemlenen prostat kanserine bağlı ölümlerdeki azalma agresif tarama politikalarına bağlanırken, yine de PSA ile tarama programlarının prostat kanserine

bağlı ölümleri azalttığına dair kesin bir kanıt yoktur⁽¹⁰⁾ (LE:2).

Tirol (Avusturya)'de yapılan randomize olmayan bir tarama projesi, taramaların prostat kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında etkili olabileceğini desteklemektedir. Bu bölgedeki hastalığa bağlı ölümlerin Avusturya'nın geri kalan bölgelerine göre %33 daha az olduğu saptandı⁽¹¹⁾ (LE:2b). Tedavi olarak ise hastaların % 96' sına radikal prostatektomi yapıldı. Ameliyata bağlı mortalite yoktu. Kontinans %92.3, anastomoz darlığı %1.6 idi. Bu çalışmada mortalite azalmasının erken olması nedeniyle sonuç direkt olarak tarama programının etkinliğine bağlanmadı.

Yine bir Kanada çalışmasında, kasım 1988 ile aralık 1996 arasında Quebec bölgesinde yaşayan 46193 kişinin 30956'sı PSA ile taramaya davet edildi. Geri kalan 15237 kişi tarama dışı olarak kabul edildi. Taramaya davet edilen kişilerin %23.1'i (7155) taramaya katıldı. Prostat kanseri için randomize şekilde aktif tarama programındaki erkeklerde %69 azalmış mortalite oranları saptamıştır⁽¹²⁾, fakat bu çalışmanın sonuçlarına itirazlar da vardır⁽¹³⁾. Tarama grubunda olan yüksek orandaki kompliance bozukluğu ve kontrol grubunda olan kontaminasyon nedeniyle çok eleştirildi. Taramaya katılanların gruplarını kendilerinin seçmesi ve her 2 grupta mortalite yönünden takiplerin eşit olması (3 seneye karşın 7 sene) istatistiksel analizlerin sağlıklı olmayacağına göstergesi olarak kabul edildi. Aynı rakamlarla değişik istatistikler yapıldığında taranan grupta ölüm riski oranının 1.06 kat arttığı görüldü.

Taramaya bağlı olduğu düşünülen pozitif sonuçların aksini iddia eden ve A.B.D'nin Seattle şehri (yoğun taranmış nüfus) ile Konnektikut eyaletini (az taranmış nüfus) karşılaştıran bir çalışma mevcuttur⁽¹⁴⁾. Bu iki bölgeden Seattle PSA test oranı diğer bölgenin 5 katı kadar fazla bakılmış, prostat biyopsileri 2 katı fazla alınmış, radikal prostatektomi 5.9, radyoterapi 2.3 katı fazla yapılmıştır. Bunlara rağmen çalışma sonucunda, PSA testi ve tedavilerdeki geniş farklılığa rağmen prostat kanserine bağlı mortalite oranında azalmada fark saptanmamıştır (LE:2b).

2009 senesinde, uzun zamandan beri sonuçları beklenen 2 prospektif randomize çalışmanın sonuçları açıklandı. Prostat, Akciğer, Kolorektal, ve ovaryan (PLCO) kanser tarama çalışmasında, A.B.D' deki 10 merkezde toplam 76693 erkek randomize edilerek ya PSA ve rektal muayene ile senelik olarak tarandı, ya da kontrol olarak standart tarama yapıldı. 7 senelik takip programı sonrasında, tarama grubundaki prostat kanseri insidansı 10000 kişide 116 (2820 kanser) iken, kontrol grubunda

bu oran 95 (2322 kanser) idi (oran 1.22)⁽¹⁵⁾. Taranan gruptaki kansere bağlı ölüm insidansı 10000 de 2 (50 ölüm) iken, kontrol grubunda bu oran 1.7 (44 ölüm) idi (oran 1.13). Çalışmanın 10. senesindeki bilgilerin %67'si tamamlanmıştır ve biraz önce bahsedilen sonuçlarla uyumludur. PLCO proje grubunun sonuçlarına göre prostat kanserine bağlı mortalite çok düşüktür ve taranan ile taranmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (LE:1b).

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), 7 ülkeden yaşları 55 ile 69 arasında olan toplam 162243 erkeği içeren bir çalışmadır. Çalışmaya alınanlar randomize bir şekilde ortalama olarak 4 senede 1 sefer PSA ile tarananlar ile kontrol grubu olarak da taranmayanlar olarak ayrılmıştır. Ortalama 9 senelik takip sürecinin sonunda, taranan gruptaki prostat kanseri insidansı %8.2 iken, bu oran kontrol grubunda %4.8 dir⁽¹⁶⁾. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, taranan gruptaki prostat kanserine bağlı ölüm oranı 0.8 dir. Mutlak risk farkı 1000 erkekte 0.71 ölümdür, bunun anlamı şudur: prostat kanserine bağlı 1 ölümü engellemek için 1410 kişi taranmalı ve ek olarak da 48 kişi de prostat kanseri için tedavi edilmelidir. ERSPC çalışmasının sonuçlarına göre, PSA tabanlı tarama programı ile prostat kanserine bağlı ölüm oranlarında %20' lik bir düşüş sağlanırken, beraberinde de yüksek oranda fazla teşhis (over diagnosis) riski taşımaktadır (LE:1b).

Her 2 çalışmada hatırı sayılır ölçüde ilgi ve yorumlar almıştır. PLCO çalışmasında, taranan gruptaki uyum oranı PSA ile taramada %85 iken, rektal muayene için %86 idi; fakat kontrol grubundaki kontaminasyon oranı 1. senede %40' lara varan yükseklikteyken, 6. senede bu oran PSA testi için %52' lere yükselmışti, rektal muayene için de %41-46 arasında değişen bir oran söz konusuydu. Bunun dışında biyopsi uyum oranı ERSPC ile karşılaştırıldığında %40-52' ye %86 idi. Bunların sonucu olarak da PLCO çalışması muhtemelen hiçbir zaman taramanın prostat kanserine bağlı ölüm oranlarını etkileyebileceği sorusuna cevap veremeyecektir.

ERSPC çalışmasının 20000 erkeği içeren Gothenburg bölümünün değerlendirilmesinde, yazarlar sonuç olarak ortalama 14 senelik takip sonrasında prostat kanserine bağlı mortalitede %50 azalma saptamışlardır; ama beraberinde de fazla teşhis (over diagnosis) riski taşıdığını ifade etmişlerdir⁽¹⁷⁾.

ERSPC çalışmasının sonucunda, gerçek faydanın 10-15 senelik takip süreci sonucunda belirgin olduğu, özellikle de taranılan grupta %41' lik metastazda azalma sağlandığı bildirilmiştir. Daha uzun takip süreci, tarama ve tedavi edilecek sayıyı azaltabilir.

Bu 2 geniş tabanlı randomize çalışmanın sonuçlarına bakılarak, günümüzde hepsi değil; ama çoğu üroloji dernekleri tarafından prostat kanserine yönelik geniş tabanlı tarama programlarının uygun olmadığı önerilmektedir. Radyasyon Onkoloji dernekleri tarama programlarını desteklerken, dahiliye, aile hekimleri ve epidemiyolog dernekleri taramaya olumsuz bakmaktadır.

AUA (Amerikan Üroloji Birliği) 50 yaşın üzerinde taramayı önermekte, aile öyküsü ve siyah ırk gibi risk grubunda olanlarda araştırmanın 45 yaşında başlaması gerektiğini belirtmektedir⁽¹⁸⁾.

Amerikan Kanser Topluluğu (ACS) rehberinde, PSA ile rektal muayenenin yıllık yapılmasını, 50 yaşında tarama programlarının başlatılmasını önermektedir. Tarama için 10 senelik yaşam beklentisi şartı aranmaktadır ve risk taşıyan olgularda daha erken yaşta taramanın başlanması önerilmektedir^(19,20).

A.B.D Koruyucu Hizmetler Görev Gücü prostat kanseri taramasının yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğunu ve gereksiz biyopsilere yol açtığını hatırlatmaktadır, erken ve gereksiz tedavinin zararlarını sıralamıştır. Tedavinin yararı hakkında verilerin yetersiz olduğunu belirtmektedir⁽²¹⁾.

Amerika Koruyucu Hekimlik Koleji, prostat kanseri taramasının erken evrede tedavinin mortaliteyi azalttığına dair yeterli veri olmadığından ötürü rutin tarama programlarını önermemektedir. Uygulanacak kişilere tarama ile ilgili yeterli bilgilendirmenin yapılması gerektiğini ve avantajlar ile dezavantajların açıklanmasını önermektedir⁽²²⁾.

İngiltere ise rutin bir şekilde PSA testi ile tarama yapılmasını, eldeki verilerin yetersizliği nedeni ile önermemektedir⁽²³⁾.

2 anahtar soru hala cevabını bulamamıştır:

1. Hangi yaşta erken teşhise başlanmalıdır?
2. PSA ve rektal muayene için ideal tarama aralıkları nedir?

40 yaşında PSA' nın ilk olarak baseline olarak bakılması önerilmektedir⁽²⁴⁾ (GR:B).

İlk PSA değeri ≤ 1 ng/ml olan hastalarda 8 senelik sürelerle PSA tekrarlarının yapılması önerilebilir⁽²⁵⁾. Yine 75 yaşından daha yaşlı hastalarda PSA bakılmasının, prostat kanserinin erken teşhisinin herhangi bir klinik etki yapmayacağından ötürü önerilmemektedir⁽²⁶⁾.

Buradaki görüşlere ek olarak, prostat kanseri taramasının olası etkilerinden bir tanesinin de prostat kanseri dışındaki sağlık konularında kişilerin farkındalığını artırıyor olmasıdır. Tarama için başvuran erkekler, en azından bir hekim tarafından değerlendirilip, sistem sor-

gulamaları yapılıyor, kan basıncı gibi temel incelemelerden geçmektedirler. Bunların sonucu olarak da başka sağlık problemlerinin saptanması ve tedavisi de gündeme gelmektedir⁽²⁷⁾. Zincirleme olaylar dizisi de prostat kanseri ve taramasından bağımsız bir şekilde sağ kalımda artış ile sonlanabilir.

Sonuç olarak günümüzde prostat kanseri taraması halen ürolojinin en tartışmalı alanlarından biridir. Şu ana kadar elimizdeki veriler tarama programlarının prostat kanseri insidansını arttırdığı, önemsiz kanserleri de tanıdığı ve gereksiz tanı tedavilerinin de yaşam kalitesine olan olumsuz etkileridir. Prostat kanseri mortalitesinde görülen azalmaları tarama programlarının etkinliğine bağlıymış gibi gösteren çalışmaların yanında, beslenme ve çevre faktörlerine, artefaktlara ve en önemlisi de lokal ileri ve ileri hastalıklardaki etkin yaklaşımlara bağlayanlar da vardır. 2009 senesinde sonuçları açıklanan 2 prospektif randomize çalışmada bu konudaki merakları gidermemiştir. Sonuçların birbiriyle çelişkili olması ve çalışmalara yapılan eleştiriler bu çalışmaların sonuçlarının beklentilerden uzak kalmasına yol açmıştır. Üroloji dünyasının bu en hararetle ve merak uyandıran konusunun, daha geniş tabanlı, çalışmanın yönteminde ve randomizasyonunda problem olmayan, daha uzun zaman dilimini kapsayan prospektif randomize çalışmalarla aşılabileceğini düşünmekteyiz. Kim bilir belki de ülkemizden bu tarama çalışması gelecekte yapılır ve biz de sonuçlarını gururla tüm dünya ile paylaşırız.

Kaynaklar

1. Wilson JM, Junger YG. Principles and practices of screening for disease. *Public Health Papers* 34; Geneva, WHO 1968.
2. Franks LM. Latency and progression in tumours: the natural history of prostatic cancer. *Lancet* 1956;1:60.
3. Dhom G. Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106:210.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *JAMA* 1993;270:948-954.
5. Pelzer AE, Bektic J, Akkad T, Ongarello S, Schaefer G, Schwentner C, Frauscher F, Bartsch G, Horninger W. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml. *J Urol* 2007;178:93-97.
6. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC ve ark. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localised prostate cancer. *JAMA* 1993;269:2650.
7. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001;92:893-8.
8. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, et al. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1216-21
9. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999;81:551-4.
10. Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007;18:279-85.
11. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417-24.
12. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
13. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999;40:130-4.
14. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325:740.
15. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
16. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
17. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32
18. American Urological Association. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. in AUA (ed): American Urologic Association 1992

- Policy Statement Book, pp4, 20. Baltimore, MD, American Urologic Association, 1992.*
19. Metlin C, Jones G, Averett H ve ark. *Defining and updating the American Cancer Society Guidelines for the cancer related checkup: Prostate and endometrial cancers. Cancer J Clin. 1993;43:42-6.*
 20. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. *American Cancer Society Guidelines for the early detection of prostate cancer. Cancer 1997;80:1805-7.*
 21. *US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer. Guide to clinical preventive services. 2nd ed, Baltimore MD: Willism and Wilkins 1996;119-34.*
 22. Ferini R, Woolf SH. *American College of Preventive Medicine practice policy: Screening for prostate cancer in American men. Am J Prev Med 1998;15:81-4.*
 23. www.cancerbacup.org.uk
 24. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, et al. *[Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. Urologe A 2010;49:181-9.*
 25. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. *Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). Urology 2005;65:343-6.*
 26. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. *Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? J Urol 2009;181:1606-14.*
 27. Walsh RM, Thompson IM. *Prostate cancer screening and disease management: How screening may have an unintended effect on survival and mortality-the camel's nose effect. J Urol 2007;177:1303-06.*

Prostat Kanserinde Evrelendirme ve Evrelendirmede Tanı Araçları

Dr. Hasan Yılmaz, Dr. Özdal Dillioğlul

İzmit Seka Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

A. Prostat Kanseri Evrelendirilmesi

Prostat kanserinde (PK) ilk evrelendirme Whitmore tarafından 1956 yılında önerilmiştir⁽¹⁾. Ancak günümüzde kullandığımız evreleme sistemi 1992 yılında UICC (International Union Contre le Cancer) ve AJCC'nin (American Joint Committe on Cancer) ortak çalışma ile ileri sürdüğü TNM evreleme sistemidir. TNM sistemi daha sonra 1997 ve 2002' de güncellendi ve son güncellemesi 2010 yılında yayınlandı⁽²⁾ (Tablo 1). 2002' ye göre bazı değişiklikler yapıldı; mesane boyunun mikroskopik invazyonu T3a kategorisine çekildi, Gleason önerilen tümör derecelendirme sistemi olarak kabul edildi, Gleason toplamı (GT) ve preop PSA prognostik faktör olarak kabul edildi ve evrelemeye dahil edildi.

TNM evrelendirmesi prostatın adenokarsinomları içindir. UICC' ye göre sadece adenokarsinomlar içindir, başka hiç bir patoloji içermez. AJCC' ye göre ise adenokarsinomlar ve müsinöz, küçük hücreli, papiller, duktal ve nöroendokrin alt grupları ile prostatın skuamöz kanserleri de sınıflandırmaya dahildir. Değişici epitel hücreli kansinomlar (üretra kanseri olarak değerlendirilir) ve sarkomlar ise sınıflandırmaya dahil değildir.

PK evrelendirmesi hem klinik hem de patolojik olarak yapılır. Klinik evrelendirme klinik bulgulara göre yapılırken patolojik evrelendirme, radikal prostatektomi (RP) ve pelvik lenfadenektomi spesimenlerinin patolojik değerlendirilmesi ile yapılır. PK' nin klinik evrelendirmesi için iyi tanımlanmış kriterler olmasına karşın, bu kriterlerin RP sonrası patolojik sonuçlarla uyumu konusunda hala belirsizlikler vardır. PK çoğu zaman multifokaldir, multifokal tümörler klinik evrelemeyi güçleştirir ve uygunsuz kılar ayrıca bunların patolojik evrelemesinde de net öneriler yoktur^{(3) (4)}. Klinik T1 tümörlerin, T1a ve T1b ayrımı patolojik bulgulara göre yapıldığı halde patolojik karşılığı yoktur (Tablo 1).

Tablo 1. TNM evreleme sistemi (2010).

		Klinik Evreleme
T evrelemesi	Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
	T0	Primer tümör saptanmadı
	T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor ya da görülmüyor
	T1a	Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak var
	T1b	Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak var
	T1c	Tümör sadece prostat iğne biyopsisi ile (örn. PSA yüksekliği nedeniyle) tespit edilmiş
	T2*	Tümör prostat dışına çıkmamış
	T2a	Tümör prostatın tek bir lobunun en fazla yarısında ya da daha azında sınırlı
	T2b	Tümör prostatın tek bir lobunun yarısından daha fazlasını kaplıyor
	T2c	Tümör her iki lobu da kaplamış
	T3	Tümör prostat kapsülünden dışarı taşmış
	T3a	Tek taraflı veya çift taraflı prostat dışına taşma
T3b	Tümör seminal vezikül invazyonu yapmış (tek veya çift taraflı)	
N evrelemesi	T4	Tümör seminal veziküller dışındaki dokulara da invaze ediyor veya fiks (Mesaneboyunu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvis duvarı).
	Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
	N0	Bölgesel lenf nodu metastaz yok
M evrelemesi	N1	Bölgesel lenf nodu veya nodlarında metastaz var
	Mx	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor (hiç bir yöntemle değerlendirilmemiş)
	M0	Uzak metastaz yok
	M1	Uzak metastaz var
	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz
	M1b	Kemik metastazı
	M1c	Diğer alanlara metastaz (Beraberinde kemik metastazı var veya yok)

* Biyopside loblardan birinde ya da her ikisinde tümör saptandığı halde, tümör palpabl değilse ya da güvenilir bir şekilde görülmüyor ise T1c olarak sınıflandırılır.

Klinik evreleme için kullanılan tanı araçları patolojik evreyi öngörmede yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kullandığımız transrektal ultrason (TRUS) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG), prostat dışına taşma (PDT) veya seminal vezikül/lerin invazyonunu (SVİ) göstermede yeterli değildir⁽⁵⁾. Klinik yalnızca düşük evreleme oranı %40-60 arasında değişmektedir⁽⁶⁻⁹⁾. Tümörlerin %5' i klinik olarak patolojik evreden daha yüksek evrelendirilmektedir⁽¹⁰⁾ ve klinik ile patolojik evreyuymu ise hastaların ancak % 36' sında izlenmektedir⁽⁵⁾.

1. T Evrelendirilmesi

T1a ve T1b evrelemesi transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonuçlarına göre yapılır. TUR-P yapılanların yaklaşık % 6 sında cT1a tümör saptanır⁽¹¹⁻¹⁵⁾. cT1a PK' lerinin %10-26' sı 7-10 yıl içinde klinik progresyon gösterir^(5,13). Bu ayırım 1981 yılında PSA çağından önce yayınlanmış bir çalışma temelinde yapılmaktadır⁽¹⁶⁾. Cantrell ve ark prostatektomi sonrası PK saptanan 117 hastanın 4 yıllık takipleri sonrasında PK oranı %5'in altında olanların %2'sinde, %5'in üzerinde olanların ise %32'sinde progresyon saptamıştır. Bu nedenle bu iki grup hastayı iki alt kategoride evrelemek gerektiğini ileri sürmüştür⁽¹⁶⁾. Cheng ve ark ise progresyonsuz sağkalımın prostattan TUR-P sırasında rezeke edilen doku miktarı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁽¹³⁾. Rezeke edilen prostat dokusu 30 gr ve üzeri olanlarda %100 progresyonsuz sağkalım saptarken, 12 gr' in altında rezeke edilenlerde progresyonsuz sağkalımı %73 olarak saptamışlardır⁽¹³⁾.

Klinik bulgu olmadığı halde PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat biyopsisinde PK saptanırsa, cT1c olarak evrelendirilir.

Klinik T2-T4 evrelendirmesi, parmakla rektal muayene (PRM), TRUS veya diğer görüntüleme yöntemleri (son zamanlarda en yaygın olarak MRG) kullanılarak tümörün varlığı ve yaygınlığı değerlendirilerek yapılır. Rutin olarak PRM ve TRUS bulguları kullanılır. Son zamanlarda ABD'de MRG de çok merkezde rutine girmiştir. PRM'nin hastalığın lokal olmasını tespit etmedeki duyarlılığı yaklaşık %50 olarak bulunmuş⁽¹⁷⁾ ve pT evresi ile PRM korelasyonunun %50'nin altında olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Buna karşın, lokal evrelemede TRUS'un da PRM' ye üstün olmadığı gösterilmiştir^(19,20). TRUS ile saptanan T2 tümörler, palpe edilebilen T2 tümörlerden daha küçük boyuttadır, ancak benzer Gleason derecesine, PDT riskine ve prognoza sahiptir⁽²¹⁾. Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2012 PK rehberi, cT evrelemesi için PRM ve TRUS dışındaki görüntüleme yöntemlerinin sadece hastanın tedavi planını değiştirecekse kullanılmasını önermektedir⁽²²⁾.

TNM evrelemesinde klinik olarak hastalar cT1a-cT4 alt gruplarında değerlendirilse de bazı soru işaretleri bulunmaktadır. TNM sistemine göre T1c tümörler, daha alt kategoride değerlendirildiğinden T2a tümörlerden dahi iyi prognozlu olmalıdır. Ancak literatürde T1c ve T2a hastalarının benzer prognoza sahip olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır⁽²³⁻²⁹⁾. Bunun yanında her ikisi de T2a' dan daha kötü prognozlu olsa da T2b ve T2c' nin benzer prognoza sahip olduğunu belirten pek çok çalışma vardır⁽³⁰⁻³³⁾. Ek olarak, cT2b tümörler, genellikle patolojik pT2b olarak saptanamıyor, bilateral multifokal hastalık olarak karşımıza çıkıyor⁽³⁴⁾. Eichelberger ve ark 369 RP spesimeninde pT2b hastalık saptamamış ve hastaların 312' sinde ise multifokal PK saptamışlardır. Bu çalışmada prostatın %25' inden fazlasını kaplayan palpabl tümörlerin çoğunlukla multifokal olduğunu görülmüştür⁽³⁴⁾. Literatürde tümör multifokalitesi %60-90 olarak verilmiştir^(4, 35, 36).

Prostat içinde yağ dokusu olmadığından, iğne biyopsisinde yağ ile birlikte PK varlığı cT3a hastalık anlamına gelir. Patolojik olarak PDT tespiti ise daha zordur. Patologlar arasında tam bir fikir birliği olmamasına rağmen prostatın, özellikle apekte, gerçek bir kapsülü olmadığı konusu geniş kabul görmektedir. Bu nedenle PDT'nin farkedilmesinde farklı kriterler kullanılır. PDT, dört şekilde farkedilir; 1) Yağlı doku içinde kanser hücreleri, 2) Büyük nörovasküler demetler arasında kanser hücreleri (5-7 hizasında), 3) Anterior kas arasında kanser hücreleri, 4) Seminal vezikül çevresindeki yumuşak dokuyu invaze eden kanser^(10, 37). Bu kriterlerden en çok yağ dokusu içinde kanser olması kullanılmasına rağmen prostatın çoğu zaman ancak yarısının yağ dokusu ile çevrili olduğu bilinmektedir.

TNM sisteminin 2010 güncellemesinde mesane boyunun mikroskopik invazyonu ile aşkar invazyonu birbirinden ayrılmış ve mikroskopik mesane boynu invazyonu pT3a olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1). Seminal vezikülün invazyonu ise pT3b' dir.

2. N Evrelendirilmesi

Klinik N evrelendirmesi için görüntüleme yöntemi kullanmak şarttır. Bu nedenle klinisyenler, N evrelemesinin yapılıp yapılmayacağına karar vermelidir. Literatürde nodal metastaz riskinin belirlenmesi amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda nodal metastaz için yüksek riskli hastalar; yüksek PSA değerleri, T2b-T3 hastalık, yüksek çekirdek dereceli tümör, perinöral tümör invazyonu olan hastalar olarak tariflenmiştir⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Haese ve ark Gleason 4 paterninin olmasının N1 hastalık riskini arttırdığını ve biyopside 3' den fazla pozitif örnek olmasının N1 riskinin %20-45' e çıkardığını

ileri sürmüştür⁽⁴¹⁾. Levran ve ark total PSA' sı (tPSA) 20 ng/ml'nin altında olan ve GT' 1 7 ve altında olan hastalarda lenf nodu metastazı araştırmasına gerek olmadığını ileri sürmüştür⁽⁴²⁾. O' dowd ise nodal evrelemenin tPSA' sı 20 ng/ml' nin üzerinde, GT' 1 7 ve üzerinde, tümör evresi cT3 ve üstünde olanlara yapılması gerektiğini ileri sürmüştür⁽⁴³⁾. EAU 2012 PK rehberi, klinik olarak N evrelendirilmesinin sadece elde edilecek bulgular hastaya yapılacak tedavi kararını değiştirecekse yapılmasını ve tPSA' sı 20 ng/ml'nin altında olan, GT' 1 6 ve altında olan, evre cT2a ve altı hastalara N evrelemesi uygulanmayabileceğini önermiştir⁽²²⁾.

Tüm bunlara ek önemli bir nokta ise nodal metastazların görüntüleme yöntemleri ile düşük oranda saptanmasıdır. Hövels ve ark yaptıkları metaanalizde hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de MRG' nin lenf nodu metastazı saptamada yaklaşık %40 duyarlılığa ve yaklaşık %80 özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur⁽⁴⁴⁾. Fuchsjaeger ve ark yeni tanı almış, asemptomatik, tPSA' sı 20 ng/ml'nin altında olan hastaların ancak %1' inde MRG veya BT ile lenf nodu saptanabildiğini ileri sürmüştür⁽⁴⁵⁾.

N evrelendirmesi için altın standart cerrahi yöntem, lenf adenektomi ile PK için bölgesel olarak kabul edilen lenf nodlarının çıkarılmasıdır. PK için bölgesel olan lenf nodları TNM sisemi tarifine göre pelvik, hipogastrik (internal iliak), obturator, eksternal illiak, lateral sakral, presakral ve promontor lenf düğümleridir. Ancak çeşitli ürologlar tarafından sınırlı, standart ve A. mesenterica inferior'a kadar çıkan genişletilmiş lenfadenektomi şablonları tarif edilmiş ve bu şablonlar arasında bile henüz bir standardizasyon ve terminoloji birliği sağlanamamıştır. Cerrahi planlanacak hastalara lenfadenektomi yapıp yapılmayacağına karar vermede dikkatli olunması gerekir. Cheng ve ark, PK evrelemesi ile ilgili sistematik gözden geçirmelerinde, bazı çalışmalarda pelvik lenfadenektomi yapılan ve mikrometastaz saptanan hastaların, pelvik lenfadenektomi yapılmayan ve sonrasında nodal metastaz saptanan hastalardan daha iyi sağkalıma sahip olduğunu belirtmişlerdir^(5, 46-49).

3. M Evrelendirmesi

Tüm PK metastazlarının %80' i kemikleredir⁽⁵⁰⁾. PK' dan ölen hastaların %85' inde aksiyel kemik metastazı saptanır⁽⁵¹⁾. Ancak bunun yanında, PK için bölgesel olarak tarif edilmiş lenf nodları (N evresi) dışındaki lenf nodlarına (M evresi) veya beraberinde kemik metastazı olsun veya olmasın diğer organlara metastaz da M evresi olarak kabul edilir.

N evrelendirmesinde olduğu gibi, M evrelendirmesinin de her hastaya yapılmasının gerekli olmadığı yönünde çalışmalar vardır. tPSA 10 ng/ml' nin altında kemik metastazı nadirdir, 20 ng/ml' nin altında ise seyrek. Ancak kötü diferensiye ve lokal ilerlemiş hastalıklarda PSA değerleri göz önüne alınmamalıdır⁽²²⁾. Lee ve ark' na göre tPSA' sı düşük olan, asemptomatik ve yeni tanı PK hastalarında kemik metastazı saptanma ihtimali çok zayıftır ve tPSA' nın 50 ng/ml' nin üzerinde olması, 15 ng/ml' in altında olmasına göre kemik metastazı açısından 5,25 kat fazla risk taşır⁽⁵²⁾. Ishizuka ve ark ise GT' 1 5 in altında veya tPSA' sı 15 ng/ml' in altında olan hastalarda kemik sintigrafisinin gereksiz olduğunu ileri sürmüştür⁽⁵³⁾. Lin ve ark, tPSA' sı 10 ng/ml' nin altında olanlarda pozitif kemik sintigrafisi ihtimalini %1 olarak saptamışlardır⁽⁵⁴⁾. Ayyathurai ve ark, cT4' den düşük evresi olan, tPSA' sı 20 ng/ml ve altında olan, GT' 1 7 ve altında (4 primer olmayan) olan ve iskelet semptomu olmayan hastalarda kemik sintigrafisi yapılmayabileceğini ileri sürmüştür⁽⁵⁵⁾. EAU 2012 PK tedavi rehberi, tPSA' sı 20 ng/ml' nin altında, asemptomatik (kemik ağrısı varsa çekilmeli) ve 7' nin altında GT olanlarda kemik sintigrafisinin yapılmayabileceğini önermektedir⁽²²⁾. Buna karşın kötü diferensiye tümörü olanlarda ve lokal ileri evre hastalığı olanlarda (cT2a'dan sonra) PSA değerine bakılmaksızın kemik sintigrafisi çekilmelidir⁽⁵⁶⁾.

tPSA' nın 100 ng/ml' nin üzerinde olması kemik metastazının en önemli bulgusudur ve pozitif öngörücü değeri %100' dür⁽⁵⁷⁾. Serum total alkalin fosfataz düzeyinin normalin üzerinde olması kemik metastazlarının %60' ını gösterir⁽⁵⁸⁾. Ancak spesifik olmayan bir parametredir. Kemik alkalin fosfataz düzeyinin artması ise kemik metastazlarını %70' ini gösterir⁽⁵⁹⁾. tPSA ile kemik alkalin fosfataz birlikte değerlendirildiğinde bu oran % 98' e çıkar⁽⁶⁰⁾.

B. Prostat Kanseri Evrelendirilmesinde Tanı Yöntemleri

PK' de diğer kanserlerin çoğundan farklı olarak hastanın klinik muayenesi ve tPSA değerine göre sistematik biyopsi yapılarak tanıya gidilir. Oysa pek çok kanser, önce görüntüleme yöntemleriyle saptanmakta ve söz konusu lezyondan biyopsi alınarak veya lezyon total olarak çıkarılarak tanıya varılmaktadır. Bu da PK için öngörücü değeri yüksek olması beklenen pek çok parametrenin önceden değerlendirilmemesi sonucunu doğurur.

PSA'dan önceki yıllara göre günümüzde PK' nin tanı anındaki evresi çok düşmüştür. Bu nedenle o yıllardaki görüntüleme yöntemleri ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük oranları günümüzde gerilemektedir. Bu da yeni,

daha duyarlı görüntüleme araçlarına ihtiyacı arttırmaktadır. Buna karşın görüntüleme yöntemleri için yapılan çalışmaların çoğu biyopsi sonrası görüntülenip sonrasında RP operasyonu uygulanan hastalardır. Gerçekte RP' ye uygun olmayan hastaların görüntülenmesinde elde edilecek duyarlılık ve özgüllük oranlarının da artacağı düşünülebilir.

1. Transrektal Ultrason (TRUS)

Lokalize PK saptamada iyi bir görüntüleme yöntemi değildir. Daha ziyade, biyopsi alınımı sırasında yönlendirmeye yardımcı olan bir yöntemdir. Geçmişte lokal evrelemede kullanımı değerlendirilmiştir. Ama genel görüş yetersiz olduğu yönündedir⁽⁶¹⁾. Günümüzde kanseri göstermedeki duyarlılığı ve özgüllüğü %40-50 civarındadır⁽⁶²⁻⁶⁵⁾. Aşık ve büyük boyutta olmadıkça PDT ve SVİ' yi gösteremez^(61, 65).

1980' lerde, palpe edilebilen tümörler çok daha sık olduğundan TRUS ile PDT ve SVİ saptama duyarlılığı %80 civarında olarak yayınlanmıştır⁽⁶⁶⁾. Ancak daha güncel çalışmalarda PDT' yi göstermede duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %46-91 olarak gösterilmiştir^(19, 62, 67). Bunun yanında Ukimura ve ark TRUS ile izlenen lezyonun kapsüle temas ettiği mesafenin uzunluğunun PDT ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (61). SVİ için ise TRUS' un duyarlılığı %22-60, özgüllüğü %78' dir (19, 62, 68) (Tablo 2). Ancak TRUS' un uygulayıcı bağımlı olduğu da akılda tutulmalıdır.

TRUS' un etkinliği PSA ve PRM ile birlikte değerlendirildiğinde artar⁽⁶⁹⁾. Fakat hastalığın organa sınırlı olup olmamasını PRM' den daha iyi gösterememektedir⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾. Rifkin ve ark, RP patolojisi ile karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada PRM negatif hastalarda dahi TRUS ile %46 PDT, %22 SVİ saptamıştır⁽⁶²⁾.

PRM pozitif kanserlerin yaklaşık %70' i, negatiflerin ise %50' sinden fazlası hipokoiktir⁽⁷⁰⁾. Ancak her hipokoik lezyon kanser demek değildir; prostatit, atrofi, benign prostat hiperplazisi de hipokoik izlenebilir⁽⁷¹⁾. Bunun yanında özellikle küçük tümörler olmak üzere bazı tümörler izokoiktir. PK' lerinin yaklaşık %1' i ise hiperekoiktir⁽⁷²⁾.

TRUS' un tanı değerini arttırmak için bazı yöntemler geliştirilmiştir.

i. Kontrastlı Doppler Ultrasonografi ve Üç Boyutlu Görüntüleme Yöntemleri

İyi fikir olmasına karşın birçok PK, doppler ile saptanabilecek kadar anjiyogenezise sahip değildir. Üç boyutlu power doppler ultrasonun tümör saptama açısından duyarlılığı %62, özgüllüğü %79 olarak bulunmuştur⁽⁷³⁾. Üç boyutlu TRUS ve bunu güçlendirmek için

power doppler ve kontrast kullanılmasıyla iyi bir duyarlılık elde edilebilse de kullanıcı bağımlı değişken olduğu ve T2 ve T3 tümörleri yeteri kadar ayırt edemediğinden EAU 2012 PK tedavi rehberi evrelemede önermemektedir⁽²²⁾.

TRUS için kontrast, mikrokabarcık denilen içi gaz dolu küçük keseciklerdir, kan dolaşımı ile prostata ulaşırlar ve görüntülenme imkanı verirler. Imagent ("Perflaxane lipid microspheres") ve SonoVue ("sulphurhexafluoride microbubble") adlarıyla da ticari olarak sunulmuştur. Boyutları görece olarak büyük olduğu için (~5-10 µm) küçük damarların görülmesine imkan vermez. Kontrastlı MRG' nin aksine tümör içine bir kontrast birikimi izlenmez. Mikrokabarcıkların görülmesi zordur. Çok merkezli çalışmalarda test edilmiş ve lokal evreleme amacıyla çalışılmamıştır^(61, 65, 74, 75). Halpern ve ark kontrast kullanımının TRUS duyarlılığını %38' den %65' e çıkarırken özgüllükte değişiklik yapmadığını (%80) ileri sürmüştür⁽⁷⁶⁾. Taymoorian ve ark ise kontrastlı TRUS' un, biyopsi negatif ve yükselen PSA' sı olan hastalarda duyarlılığının %100 ve özgüllüğünün %48 olduğunu ileri sürmüştür⁽⁷⁷⁾.

2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Yumuşak doku çözünürlüğünün daha iyi olması MRG' in BT' ye göre en önemli avantajıdır. Genel olarak MRG, morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme olarak üzere iki grupta değerlendirilebilir.

i. Morfolojik Görüntüleme

Prostat görüntülenmesinde MRG için kabul gören yöntem rektal koil (helezon) ve pelvik faz koili ile kombine olarak görüntüler elde edilmesidir⁽⁷¹⁾. Literatürde PK' nin MRG ile görüntülenmesi ile ilgili çalışmalar endorektal koil ile MRG (e-MRG) ile yapılmıştır. T1 ağırlıklı görüntüler organların morfolojik görüntülerini daha iyi gösterir, T2 görüntüler ise, özellikle periferel zondaki patolojik oluşumları daha iyi gösterir (Resim). Prostatın santral zonu ve transizyonel zonu heterojen görüldüğü için bu kısımlardaki PK' lerini MRG ile görüntülemek oldukça zordur. Son zamanlarda gadolinium kullanılarak yapılan MRG incelemelerinde buradaki PK' lerini ayırt etmeye yardımcı olabiliyor. Zakian ve ark transizyonel zondaki tümörlerin görüntülenmesi için e-MRG ile MR spektroskopinin kombine edilmesi gerektiğini ileri sürmüştür⁽⁷⁸⁾.

MRG' nin PDT' yi göstermede TRUS' tan daha iyi olduğu ortaya konulmuştur⁽⁷⁹⁾. Klinik bulgulara MRG bulgularının eklenmesi, genitoüriner bir radyolog tarafından değerlendirildiğinde PDT tespitine istatistiksel anlamlı fark kattığı, abdominal radyoloğun anlamlı fark

oluşturmadığı da gösterilmiştir^(80, 81). MRG'nin spesifik bulguları daha çok orta ve yüksek riskli hastalıklarda fayda sağlar⁽⁸²⁾, fakat çoğunlukla gereksiz olmasına karşın düşük riskli hastalıklarda sıklıkla MRG'ye başvurulmaktadır⁽⁸³⁾. Bunun yanında MRG'ye biyopsi negatif olduğu halde PSA yüksekliği devam eden hastalarda başvurulabilir⁽⁶²⁾.

e-MRG'nin lokal evrelemedeki doğruluğu %75-90 olarak bulunmuştur⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. e-MRG'nin, PDT için %13-95 duyarlılığa, %49-97 özgüllüğe, SVİ için %23-80 duyarlılığa, %81-99 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir^(79, 87-93). BT ve MRG nodal metastazı göstermede zayıftır. Çünkü nodal metastazlar genellikle küçük veya mikroskopiktir ve lenf nodu metastazları görece olarak prostat kanserinin geç evrelerinde izlenir. MRG için lenf nodu metastazı göstermedeki duyarlılık %39 ve özgüllük %82'dir⁽⁴⁴⁾ (Tablo 2). Bunun yanında M evrelemesi için ise bir prospektif çalışmada MRG'nin kemik metastazlarını göstermede %100 duyarlılıkta ve %88 özgüllükte olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁴⁾. Küçük kemik metastazlar ve kemiğin korteksine ulaşmamış metastazlar, kemik sintigrafisi negatif olduğunda dahi MRG ile saptanabilir⁽⁹⁵⁾.

Tablo 2. Görüntüleme yöntemlerinin prostat kanserinin lokal evrelemedesinde, PDT, SVİ ve lenf nodu metastazı (LNM) saptamada duyarlılık ve özgüllüğü.

	PDT		SVİ		LNM
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)
TRUS	50-90	46-91	22-60	78	-
MRG	13-95	49-97	23-80	81-99	39
BT	-	-	-	-	42

e-MRG'nin rutin kullanılmasını sınırlayan bazı durumlar da vardır. Metal protez veya kalp kapağı olan hastaların bazılarında MRG yapılamamaktadır. Bunun yanında görüntüleme sırasında prostatın inflamatuvar değişikliklerinin ve biyopsi sonrası hemorajinin PK'den ayırılması zordur. Alınan sonuçlar okuyucunun deneyimli olup olmamasına göre değişir⁽²²⁾. Hemorajiden kaçınmak için biyopsiden önce ya da 6-8 hafta sonra MRG yapılmalıdır⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

ii. Fonksiyonel Görüntüleme

a. Dinamik Kontrast MRG

PK'leri erken ve hızlı kontrastlanma ve erken temizleme gösterir. Bu bulgunun yüksek öngörü değeri vardır, fakat patognomonik değildir. Küçük boyutlu ve/veya düşük çekirdek dereceli tümörler bu tarz kontrastlanma göstermeyebilir. Prostatit ve biyopsi sonrası hemoraji kanseri taklit edebilir^(99, 100).

Dinamik kontrast MRG duyarlılığı %52-96 ve özgüllüğü %65-95 arasındadır⁽⁶⁵⁾. Ancak bu oranlar hasta seçimi, görüntüleme, tanı kriterleri gibi analitik yöntemlere son derece bağlıdır.

b. Diffüzyon Ağırlıklı MRG

Kim ve ark T2 ağırlıklı MRG'ye 3 Tesla diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG-MRG) eklenmesinin SVİ tespitinde anlamlı artış sağladığını ileri sürmüştür⁽¹⁰¹⁾. Tümör saptanmasında %57-93 duyarlılığa ve %57-100 özgüllüğe sahiptir⁽⁶⁵⁾. Günümüzde DAG-MRI evrelemede rutin kullanıma girmemiştir.

c. Lenfotropik Superparamagnetik Nanopartikül Kontrastlı MRG

Lenf nodu boyutundan bağımsız olarak lenf nodu metastazlarını gösterebilir. Kısaltma olarak USPIO ("ultrasmall superparamagnetic iron oxide") kullanılır ve Combix adıyla piyasaya sürülmüştür. Harisinghani ve ark çalışmalarında, %71,4'ü normal boyutta olan malinite içerdiği patolojik olarak teyid edilmiş lenf nodlarında konvansiyonel MRG ile elde ettikleri %45,4 duyarlılık ve %78,7 özgüllük değerlerini nanopartiküler MRG ile sırasıyla, %100 ve %95,7'ye yükseltmişlerdir⁽¹⁰²⁾. Ancak ticari form, FDA onayı alamadığı için firma üretimi sonlandırmıştır.

d. Spektroskopi ile MRG (MR spektroskopi)

Normalde MR, su ve yağ sinyallerine göre görüntü elde eder. MR spektroskopide su ve yağ baskılanır, prostatın kimyasal içeriğine ait sinyaller sitrat, kreatin, kolin sinyalleri öne çıkar. Normal prostat periferik zon dokusunda yüksek miktarda sitrat ve düşük miktarda kolin bulunur. Kolinin, hücre çoğalmasına bağlı hücre membranı döngüsünün artmasına bağlı olarak kanserli dokuda fazla olduğuna inanılır. Prostat periferik zonda kanser varlığında kolin artar, sitrat azalır. Kreatin her ikisinde eşit ağırlıktadır.

Rutin MR görüntülerine MR spektroskopi eklenmesi tümör saptanma oranlarını artırır⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. e-MRG'nin MR spektroskopi ile kombine edilmesi, periferik zon tümörlerinin tespitini anlamlı ölçüde artırır⁽¹⁰⁶⁾. Squillaci ve ark MR spektroskopinin yükselmiş PSA seviyeleri ve şüpheli TRUS lezyonlarının değerlendirilmesinde tek başına %89 duyarlılıkta, %77 özgüllükte olduğunu, MRG ile kombinasyonları ile ise özgüllüğünün %90, pozitif öngörücü değerinin %89'a yükseldiğini ileri sürmüştür⁽¹⁰⁷⁾.

MR spektroskopi ile okuyucular arasındaki değişkenlik azalır⁽¹⁰⁸⁾. MR spektroskopi eklenmesi, tecrübesiz radyolog değerlendirse de evrelemeyi anlamlı oranda iyileştirir ve PDT tespitini anlamlı oranda artırır⁽⁸⁵⁾.

Zakian ve ark MR spektroskopisi ile tümörün diferensiyasyon derecesi ile tespiti arasında ilişki olduğunu ileri sürmüştür ve GT' 1 6 olan tümörlerin %44' ü tespit edilebilirken, GT' 1 8-9 tümörlerin %90' nın tespit edildiğini göstermiştir⁽¹⁰⁹⁾.

Poliaminlerin de normal dokuda yüksek miktarda, PK dokusunda düşük düzeyde olduğu saptanmıştır^(110, 111). Ancak bunlar 7 Tesla MRG ile saptanabildiğinden henüz günlük kullanım için uygun değildir⁽⁶⁵⁾.

3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sınırlı yumuşak doku kontrast çözünürlüğü olduğundan prostatik anatomiyi çevre dokulardan (kas, ligament) ayırtmada yetersizdir. Lokal evrelemede %80-90 özgüllüğüne rağmen duyarlılığı %26-29' dur^(112, 113). İlerlemiş hastalıkta faydalı olabilir. Lokal evrelemede prostat içindeki kanseri gösterme ve PDT' yi veya SVİ' yi gösterme özelliği yoktur. PK evrelemede sadece nodal görüntüleme için kullanılır ki bunda da duyarlılığı düşüktür. Nodal görüntülemede BT yalnızca tPSA 20 ng/ml' nin üzerinde ise veya GT 7 ve üzerinde ise veya cT3 ve üzeri evre varsa önerilir⁽⁴³⁾. Bunun sebebi nodal metastazların ancak 1 cm' e ulaştınca BT veya MRG' de gözlenmesi, daha küçük metastazların gözlenememesidir. Lenf nodu metastazı için oval nodların kısa aksında 1cm den büyük olması, yuvarlak nodların da 0,8 cm' den büyük olması BT' de metastaz kabul edilir⁽¹¹⁴⁾. BT hafifçe daha iyi olmakla birlikte pelvik lenf nodlarını saptamada BT ve MRG benzer sonuçlara sahiptir⁽⁴⁴⁾. Hölves ve ark. 24 çalışmanın sonuçlarına göre yaptıkları metaanalizde BT için havuzlanmış duyarlılık %42, özgüllük %82 olarak tespit etmiştir. Ancak bu durum tümörün ilerlemişlik düzeyiyle çok yakından ilgilidir. Örneğin 1980' de yayınlanmış bir çalışmada BT' nin nodal metastaz göstermedeki duyarlılığı %85, özgüllüğü %67 olarak verilmiştir⁽¹¹⁵⁾ (Tablo 2).

Kemik metastazlarını göstermede BT duyarlılığı %71-100 aralığında⁽¹¹⁶⁾ olmasına rağmen MRG ve kemik sinitigrafisinin BT' den daha üstün olduğu ileri sürülmüştür^(95, 117).

i. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Vertebra metastazlarını göstermede kemik sintigrafisinden doğruluk oranı daha yüksektir ve bu metastazları göstermede kemik sinitigrafisine yardımcı olabilir⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾.

ii. PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) /BT

Metabolik aktivite ile organdaki hasarı gösteren bir yöntemdir. Tüm kanserler arasında en sık kullanılan metaboliti 18F-Floro-2-deoksi-2-D-glukoz (FDG)'dur. An-

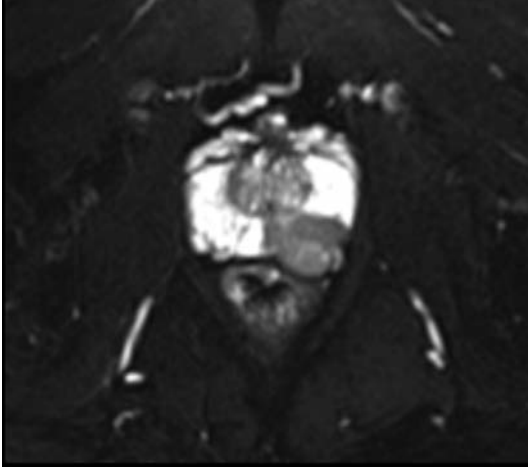
cak PK hücrelerinin düşük glikoz aktivitesi nedeniyle 18F-FDG, PK' nin lokal evrelemede ve tanısında önerilmez⁽¹²¹⁻¹²³⁾. PK için kullanılan çeşitli radyoaktif işaretleyiciler ("radiotracer") Tablo 3' de özetlenmiştir. 11C-kolin' in tPSA' sı 5 ng/ml' nin altında olanlarda pozitiflik oranının düşük olduğu saptanmıştır⁽¹²⁴⁾.

Tablo 3. PET/BT için kullanılan radyoaktif işaretleyiciler ve genel özellikleri.

	Kullanım Mekanizması	Vücuttan Atılımı	Avantajları	Dezavantajları
18F-FDG	Kanser hücrelerinde glikolitik aktiviteyi gösterir	Üriner sistem	-PET için en sık kullanılan ve en çok çalışılmış işaretleyicidir	-Mesaneden yüksek oranda ekskrete olduğundan var olan görüntüleri maskeler -PK hücrelerinin düşük glikoz aktivitesi
11C-Asetat	Yağ asiti metabolizmasının göstergesi olarak kabul edilir ve tümör hücrelerindeki membran lipitlerindeki artış gösterebilir	Daha çok ince barsaklar ve pankreastan ekskrete edilir	-Üriner sistem az miktarda ekskrete olması -Aynı gün çift işaretleyici görüntülemeye imkan verebilir	-Kısa yarılanma ömrü olması
11C-Kolin	Hücre membranındaki fosfolipid sentezi	İnce barsakla ve pankreas	-İhmal edilebilir düzeyde üriner ekskresyonu vardır	-Kısa yarılanma ömrü -Yemek sonrası çekim yapıldığında pankreasta birikiyor
18F-Florokolin	Hücre membranındaki fosfolipid sentezi	Üriner sistem	-11C-kolinin çok kısa yarılanma ömrünün uzatılması amaçlanmıştır -Uzun yarılanma ömrü nedeniyle üriner ekskrete olmadan önce çekimler alınabilir	-Üriner sistemden ekskrete olması -Erken görüntüler lokalize ve metastatik PK' ni başarıyla gösterebilir
11C-Metiyonin	Tümör hücrelerinde artmış protein sentezini gösteren bir aminoasittir	Karaciğer ve pankreastan	-Üriner ekskresyonu az miktardadır	-18F-FDG' den daha üstün olduğu ileri sürülmüştür
anti-18F-FACBC	Sentetik 1-İçkin analogudur	-	-Tümör rekürrenslerinin tümünü saptadığı gösterilmiştir -Az miktarda üriner ekskresyon	-Az sayıda çalışma yapılmıştır
18F-FDHT	Androjen analogudur	Safra kesesi ve safra yolları	İlerlemiş hastalıkta özellikle de kemik metastazlarında kendine yer bulabilir	Geri plan alınması yüksek olması değerlendirilmeyi bozmaktadır

11C-kolin PET/BT' nin lokal tümör evrelemedeki etkinliği yaklaşık % 70 civarındadır. Lokal evrelemede evreyi düşük gösterme eğilimindedir⁽²²⁾. 11C-kolinin PDT duyarlılığı %22-45 aralığındadır⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Sponsor desteği olan bir çalışmada, 11C-kolinin lenf nodlarını saptamadaki duyarlılığı düşük olsa da nomogramlara göre benzer duyarlılık ve yüksek özgüllüğe ve etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür⁽¹²⁸⁾. 18F-florokolin (18F-FCH), üriner sistemden ekskrete olmadan erken zamanda alınan görüntüler lokalize ve metastatik PK' ini başarıyla gösterebilir⁽⁶⁵⁾. 11C-metiyoninin elde edilen bulgularının FDG' den daha üstün olduğu gösterilmiştir^(129, 130). Schuster ve arkadaşları tümör rekürrenslerinin Anti-l-amino-3-18F-florosiklobutan-l-carboksilik asit (anti-18F-FACBC) ile tümünü saptadığını göstermiştir⁽¹³¹⁾. Daha yeni bir çalışmada lokal rekürrensleri saptamada %89 duyarlılıkta ve %67 özgüllükte, prostat dışı rekürrenslerin tespitinde de %100 duyarlı ve özgül bulunmuştur⁽¹³²⁾. 16- β -18F-floro-5- α -dihidrotestosteron (18F-FDHT), androjen analogudur. PK dokularından fazla miktarda üretilen androjen reseptörlerine bağlanır. Henüz çok merkezli çalışmalar ile değerlendirilmemiştir ancak lokalize PK' nde kullanımı zordur, çünkü geri plan alımının yüksek olması değerlendirmeyi bozmaktadır⁽⁶⁵⁾.

Resim. MRG ile sol periferal zonda PDT yapan hipointens (T2) PK.



PET/BT' nin PK evrelemesinde duyarlılığı hasta seçimine göre %0-100 arasında değişmektedir ve özgüllüğü %95-100 civarındadır^(126, 128, 133-136). FDG-PET' in kemik metastazlarını göstermedeki duyarlılığı %18-75 arasındadır⁽¹³⁷⁾.

Son zamanlarda aynı kişiye iki farklı radyoaktif işaretleyiciler ile çekim yapılması gündeme gelmiştir. 11C-

metiyonin ile FDG' nin birlikte kullanılması metastazları saptayabilir⁽¹²⁹⁾.

4. Radyo İmmün Yöntemler

Spesifik hücre yüzey antijenlerine karşı oluşturulmuş radyo işaretlenmiş monoklonal antikorlardır. PSMA'ya (prostat spesifik membran antijeni) karşı geliştirilmiş Indium 111'e (In111) bağlı CYT-356 antikorunu ile radyoimmunosintigrafi tekniğidir. In111, Capromab Pendetide veya ProstaScint Sintigrafisi adıyla uygulanmıştır.

PSMA, normalde düşük düzeyde salgılanırken, PK dokusunda yapımı artmıştır. Ancak ekspresyonu tümör çekirdek derecesi ile koreledir. Androjen bağımsız PK dokularında anlamlı miktarda fazla sentezlenir. Ancak PSMA, intrasellüler olduğu için açığa çıkması için hücre membranı hasarı gerekir. Bu yüzden çalışmalarda beklendiği kadar yüzdürücü sonuçlar elde edilememiştir. Ektrasellüler kısmına bağlanan antikorlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. SPECT-BT ile kombinasyonu özgüllüğünü arttırsa da toplam doğruluk oranı hala düşüktür⁽¹³⁸⁻¹⁴²⁾. Kemik metastazlarını tespit etmede, kemik sintigrafisinden daha az duyarlıdır^(141, 142).

5. Kemik Sintigrafisi

Tc-99-m-MDP (metilen difosfat) kullanılır. Kemik metastazlarının saptanmasında en yüksek duyarlılığa sahip yöntem kemik sintigrafisidir⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾. Kemik sintigrafisi ile ilgili en önemli sorunlardan biri RP sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda negatif olmasıdır⁽¹⁴⁶⁾. RP sonrası biyokimyasal nüksü olanlarda tPSA 30-40 ng/ml seviyelerine ulaşmadan kemik sintigrafisinde pozitiflik saptanamamaktadır⁽¹⁴⁷⁾. Bu nedenle biyokimyasal nüksü olan hastalarda kemik ağrısı olan, hızla yükselen PSA' sısı olan ve belirgin yüksek tPSA' sısı olanlarda kemik sintigrafisi önerilmektedir⁽¹⁴⁸⁾.

Sonuç:

PK evrelemede mükemmel yakalamaktan henüz daha uzakta bulunmaktayız. Ancak özellikle radyonüklid ve biyokimyasal metabolitler kullanılarak geliştirilen yöntemler ümit vermektedir. PK' nin klinik evrelemede görüntüleme yöntemlerinin rutin yeri yoktur. Ancak tedavi kararını değiştirecekse kullanılması önerilmektedir. MRG ile ilgili olarak biyopsi zamanlamasına dikkat edilmelidir. PET/BT için ise akıldan kalması gereken PK evrelemede negatif olan sonuçlarına temkinli yaklaşmak gerektiğidir, çünkü henüz inceleme altında olan yöntemlerdir⁽¹⁴⁹⁾.

- Prostat apeksi veya kapsülü içine (fakat dışına değil) invazyon varsa tümör T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.
- Cerrahi sınır pozitifliği R1 (rezidüel mikroskopik hastalık) olarak belirtilmelidir.
- Birden fazla yerde metastaz varsa, en ileri evre kategorisi (pM1c) baz alınır.

Referanslar:

1. Whitmore WF, Jr. Hormone therapy in prostatic cancer. *The American journal of medicine*. 1956 Nov;21(5):697-713. PubMed PMID: 13362301.
2. Edge SB BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A., American Joint Committee on Cancer staging manual. Seventh ed. New York: NY:Springer; 2010.
3. Cheng L, Song SY, Pretlow TG, Abdul-Karim FW, Kung HJ, Dawson DV, et al. Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Feb 4;90(3):233-7. PubMed PMID: 9462681.
4. Andreoiu M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Human pathology*. 2010 Jun;41(6):781-93. PubMed PMID: 20466122.
5. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012 Jan;60(1):87-117. PubMed PMID: 22212080.
6. Campbell T, Blasko J, Crawford ED, Forman J, Hanks G, Kuban D, et al. Clinical staging of prostate cancer: reproducibility and clarification of issues. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2001 Jun 20;96(3):198-209. PubMed PMID: 11410889.
7. Abdellaoui A, Iyengar S, Freeman S. Imaging in prostate cancer. *Future oncology*. 2011 May;7(5):679-91. PubMed PMID: 21568683.
8. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European urology*. 2011 Jan;59(1):61-71. PubMed PMID: 21056534.
9. Grignon DJ, Sakr WA. Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues? *Cancer*. 1996 Jul 15;78(2):337-40. PubMed PMID: 8674013.
10. Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. Staging of prostate cancer. *Seminars in surgical oncology*. 1994 Jan-Feb;10(1):60-72. PubMed PMID: 7509505.
11. Descazeaud A, Peyromaure M, Salin A, Amsellem-Ouazana D, Flam T, Viellefond A, et al. Predictive factors for progression in patients with clinical stage T1a prostate cancer in the PSA era. *European urology*. 2008 Feb;53(2):355-61. PubMed PMID: 17611015.
12. Cheng L, Neumann RM, Blute ML, Zincke H, Bostwick DG. Long-term follow-up of untreated stage T1a prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Jul 15;90(14):1105-7. PubMed PMID: 9672263.
13. Cheng L, Bergstralh EJ, Scherer BG, Neumann RM, Blute ML, Zincke H, et al. Predictors of cancer progression in T1a prostate adenocarcinoma. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1300-4. PubMed PMID: 10189135.
14. Rajab R, Fisher G, Kattan MW, Foster CS, Moller H, Oliver T, et al. An improved prognostic model for stage T1a and T1b prostate cancer by assessments of cancer extent. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011 Jan;24(1):58-63. PubMed PMID: 20834240.
15. Capitanio U. Contemporary management of patients with T1a and T1b prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2011 May;21(3):252-6. PubMed PMID: 21358335.
16. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *The Journal of urology*. 1981 Apr;125(4):516-20. PubMed PMID: 7218450.
17. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993 Jul;150(1):110-4. PubMed PMID: 7685418.
18. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology*. 1986 Dec;136(6):1228-30. PubMed PMID: 3773095.
19. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultraso-

- und versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. The Journal of urology.* 1997 Mar;157(3):902-6. PubMed PMID: 9072596.
20. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eschenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer.* 1999 Apr 1;85(7):1577-85. PubMed PMID: 10193949.
 21. Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT. The New American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994 Jul 1;74(1):104-14. PubMed PMID: 7516262.
 22. A. Heidenreich (chairman) PJB, J. Bellmunt., M. Bolla SJ, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet., T.H. van der Kwast TW, F. Zattoni; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines 2012 ed. Arnhem- the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2012. p. 132-295.*
 23. Douglas TH, McLeod DG, Mostofi FK, Mooneyhan R, Connelly R, Moul JW, et al. Prostate-specific antigen-detected prostate cancer (stage T1c): an analysis of whole-mount prostatectomy specimens. *The Prostate.* 1997 Jun 15;32(1):59-64. PubMed PMID: 9207958.
 24. Armatys SA, Koch MO, Bihrl R, Gardner TA, Cheng L. Is it necessary to separate clinical stage T1c from T2 prostate adenocarcinoma? *BJU international.* 2005 Oct;96(6):777-80. PubMed PMID: 16153198.
 25. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sozen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *The Journal of urology.* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2412-7. PubMed PMID: 9817394.
 26. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Clinical and pathological characteristics, and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. *The Journal of urology.* 1999 May;161(5):1525-9. PubMed PMID: 10210388.
 27. Lerner SE, Seay TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Barrett D, Zincke H. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1c): an interim analysis. *The Journal of urology.* 1996 Mar;155(3):821-6. PubMed PMID: 8583584.
 28. Ghavamian R, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak J, Zincke H. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 1999 Jul;54(1):105-10. PubMed PMID: 10414735.
 29. Freedland SJ, Presti JC, Jr., Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, et al. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the SEARCH database. *The Journal of urology.* 2003 Jun;169(6):2129-35. PubMed PMID: 12771734.
 30. Han M, Walsh PC, Partin AW, Rodriguez R. Ability of the 1992 and 1997 American Joint Committee on Cancer staging systems for prostate cancer to predict progression-free survival after radical prostatectomy for stage T2 disease. *The Journal of urology.* 2000 Jul;164(1):89-92. PubMed PMID: 10840430.
 31. Iyer RV, Hanlon AL, Pinover WH, Hanks GE. Outcome evaluation of the 1997 American Joint Committee on Cancer staging system for prostate carcinoma treated by radiation therapy. *Cancer.* 1999 Apr 15;85(8):1816-21. PubMed PMID: 10223577.
 32. Cagiannos I, Graefen M, Karakiewicz PI, Ohori M, Eastham JA, Rabbani F, et al. Analysis of clinical stage T2 prostate cancer: do current subclassifications represent an improvement? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002 Apr 15;20(8):2025-30. PubMed PMID: 11956261.
 33. Kordan Y, Chang SS, Salem S, Cookson MS, Clark PE, Davis R, et al. Pathological stage T2 subgroups to predict biochemical recurrence after prostatectomy. *The Journal of urology.* 2009 Nov;182(5):2291-5. PubMed PMID: 19758638.
 34. Eichelberger LE, Cheng L. Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer.* 2004 Jun 15;100(12):2573-6. PubMed PMID: 15197798.
 35. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy speci-

- mens. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2005 Aug;18(8):1022-6. PubMed PMID: 15861213.
36. Cheng L, Poulos CK, Pan CX, Jones TD, Daggy JK, Eble JN, et al. Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0.5 ml) in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology.* 2005 Sep;174(3):898-902. PubMed PMID: 16093983.
 37. Bostwick DG. Staging prostate cancer--1997: current methods and limitations. *European urology.* 1997;32 Suppl 3:2-14. PubMed PMID: 9267781.
 38. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001 Dec;58(6):843-8. PubMed PMID: 11744442.
 39. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *The Journal of urology.* 1998 Nov;160(5):1722-6. PubMed PMID: 9783940.
 40. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1996 Jan 1;34(1):33-9. PubMed PMID: 12118563.
 41. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2002 Sep 1;95(5):1016-21. PubMed PMID: 12209685.
 42. Levran Z, Gonzalez JA, Diokno AC, Jafri SZ, Steinert BW. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *British journal of urology.* 1995 Jun;75(6):778-81. PubMed PMID: 7542138.
 43. O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *The Journal of urology.* 1997 Sep;158(3 Pt 1):687-98. PubMed PMID: 9258062.
 44. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, 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 Apr;63(4):387-95. PubMed PMID: 18325358.
 45. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta radiologica.* 2008 Feb;49(1):107-20. PubMed PMID: 18210320.
 46. Boormans JL, Wildhagen MF, Bangma CH, Verhagen PC, van Leenders GJ. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU international.* 2008 Dec;102(11):1589-93. PubMed PMID: 18710447.
 47. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer.* 2001 Jan 1;91(1):66-73. PubMed PMID: 11148561.
 48. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4. PubMed PMID: 15540734.
 49. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S, Walsh PC. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *The Journal of urology.* 1990 Dec;144(6):1425-32. PubMed PMID: 1700157.
 50. Thuraija R, McFarlane J, Traill Z, Persad R. State-of-the-art approaches to detecting early bone metastasis in prostate cancer. *BJU international.* 2004 Aug;94(3):268-71. PubMed PMID: 15291850.
 51. Whitmore WF, Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *The Urologic clinics of North America.* 1984 May;11(2):205-20. PubMed PMID: 6375067.
 52. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2000 Dec 1;48(5):1443-6. PubMed PMID: 11121646.
 53. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for

- prostate cancer patients in Japan. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2005 Aug;12(8):728-32. PubMed PMID: 16174046.
54. Lin K, Szabo Z, Chin BB, Civelek AC. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clinical nuclear medicine*. 1999 Aug;24(8):579-82. PubMed PMID: 10439178.
 55. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urologia internationalis*. 2006;76(3):209-12. PubMed PMID: 16601380.
 56. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *European urology*. 1999;35(3):223-7. PubMed PMID: 10072624.
 57. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *British journal of urology*. 1992 Mar;69(3):277-81. PubMed PMID: 1373666.
 58. Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, Piers DA, Mensink HJ. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU international*. 2001 Aug;88(3):226-30. PubMed PMID: 11488734.
 59. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer research*. 1999 Jul-Aug;19(4A):2653-5. PubMed PMID: 10470213.
 60. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *The Journal of urology*. 1996 Apr;155(4):1348-51. PubMed PMID: 8632571.
 61. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, Babaian RJ. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *The Journal of urology*. 1998 Apr;159(4):1251-9. PubMed PMID: 9507847.
 62. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *The New England journal of medicine*. 1990 Sep 6;323(10):621-6. PubMed PMID: 2200965.
 63. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*. 1997 Oct;50(4):562-6. PubMed PMID: 9338732.
 64. Beerlage HP, Aarnink RG, Ruijter ET, Witjes JA, Wijkstra H, Van De Kaa CA, et al. Correlation of transrectal ultrasound, computer analysis of transrectal ultrasound and histopathology of radical prostatectomy specimen. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2001;4(1):56-62. PubMed PMID: 12497063.
 65. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR American journal of roentgenology*. 2009 Jun;192(6):1471-80. PubMed PMID: 19457807. Pubmed Central PMCID: 3523175.
 66. Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, Carter SS. Staging of prostate cancer. Value of ultrasonography. *The Urologic clinics of North America*. 1989 Nov;16(4):713-34. PubMed PMID: 2683301.
 67. Lorentzen T, Nerstrom H, Iversen P, Torp-Pedersen ST. Local staging of prostate cancer with transrectal ultrasound: a literature review. *The Prostate Supplement*. 1992;4:11-6. PubMed PMID: 1574450.
 68. Hardeman SW, Causey JQ, Hickey DP, Soloway MS. Transrectal ultrasound for staging prior to radical prostatectomy. *Urology*. 1989 Oct;34(4):175-80. PubMed PMID: 2678682.
 69. Ukimura O. Evolution of precise and multimodal MRI and TRUS in detection and management of early prostate cancer. *Expert review of medical devices*. 2010 Jul;7(4):541-54. PubMed PMID: 20583890.
 70. Terris MK. Transrectal Ultrasonography and Biopsy. In: Walsh PC, editor. *Campbell's Urology*. 4. 8th ed: WB saunders; 2002. p. 3038-54.
 71. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidis-

- ciplinary perspective. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):28-53. PubMed PMID: 17392247.
72. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *The Journal of urology*. 1989 Jul;142(1):76-82. PubMed PMID: 2659828.
 73. Zalesky M, Urban M, Smerhovsky Z, Zachoval R, Lukes M, Heracek J. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008 Jan;15(1):68-75; discussion PubMed PMID: 18184177.
 74. Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, Klibanov AL, Kaul S, Shaffrey ME, et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):336-41. PubMed PMID: 12835208.
 75. Aigner F, Mitterberger M, Rehder P, Pallwein L, Junker D, Horninger W, et al. Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2010 May;24(5):685-91. PubMed PMID: 20433367.
 76. Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, Frauscher F, McCue P, Gomella LG. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2373-83. PubMed PMID: 16240450.
 77. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, Khiabanchian M, Stephan C, Lein M, et al. Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer research*. 2007 Nov-Dec;27(6C):4315-20. PubMed PMID: 18214038.
 78. Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, Shukla-Dave A, Kleinman S, Muruganandham M, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):241-7. PubMed PMID: 12920178.
 79. Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1996 Jan;166(1):103-8. PubMed PMID: 8571856.
 80. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):140-6. PubMed PMID: 15166319.
 81. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):133-9. PubMed PMID: 15166321.
 82. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):597-603. PubMed PMID: 16344335.
 83. Lavery HJ, Brajtford JS, Levinson AW, Nabizada-Pace F, Pollard ME, Samadi DB. Unnecessary imaging for the staging of low-risk prostate cancer is common. *Urology*. 2011 Feb;77(2):274-8. PubMed PMID: 20932557.
 84. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology*. 1994 Dec;193(3):703-9. PubMed PMID: 7972810.
 85. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Males RG, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):481-8. PubMed PMID: 10551230.
 86. Bates TS, Gillatt DA, Cavanagh PM, Speakman M. A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *British journal of urology*. 1997 Jun;79(6):927-32. PubMed PMID: 9202562.
 87. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):929-37. PubMed PMID: 16424250.

88. Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R, Serni S, Lapini A, Barbanti G, et al. Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. *European radiology*. 1996;6(3):339-45. PubMed PMID: 8798003.
89. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):203-10. PubMed PMID: 12091684.
90. Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T, et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *The Journal of urology*. 1998 Mar;159(3):915-9. PubMed PMID: 9474182.
91. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU international*. 2001 Jan;87(1):66-9. PubMed PMID: 11121995.
92. Perrotti M, Kaufman RP, Jr., Jennings TA, Thaler HT, Soloway SM, Rifkin MD, et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *The Journal of urology*. 1996 Jul;156(1):106-9. PubMed PMID: 8648768.
93. Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Erslund L, Daehlin L, Haukaas S. MRI with an endorectal coil for staging of clinically localised prostate cancer prior to radical prostatectomy. *European radiology*. 1999;9(1):29-34. PubMed PMID: 9933375.
94. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamar J, d'Othee BJ, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Aug 1;25(22):3281-7. PubMed PMID: 17664475.
95. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, Yuh WT, Simonson TM, Rezai K, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *AJR American journal of roentgenology*. 2001 Jun;176(6):1525-30. PubMed PMID: 11373226.
96. Ikonen S, Kivisaari L, Vehmas T, Tervahartiala P, Salo JO, Taari K, et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta radiologica*. 2001 Jan;42(1):70-3. PubMed PMID: 11167335.
97. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2004 Oct;183(4):1079-83. PubMed PMID: 15385308.
98. White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology*. 1995 May;195(2):385-90. PubMed PMID: 7724756.
99. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urologia internationalis*. 2011;86(4):373-82. PubMed PMID: 21372554.
100. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):248-54. PubMed PMID: 12944607.
101. Kim CK, Choi D, Park BK, Kwon GY, Lim HK. Diffusion-weighted MR imaging for the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: initial results. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008 Oct;28(4):963-9. PubMed PMID: 18821631.
102. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Jun 19;348(25):2491-9. PubMed PMID: 12815134.
103. Wetter A, Engl TA, Nadjmabadi D, Fliessbach K, Lehnert T, Gurung J, et al. Combined MRI and MR spectroscopy of the prostate before radical prostatectomy. *AJR American journal of roentgenology*. 2006 Sep;187(3):724-30. PubMed PMID: 16928937.
104. Casciani E, Poletini E, Bertini L, Masselli G, Emiliozzi P, Amini M, et al. Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone. *Abdominal*

- imaging. 2007 Nov;32(6):796-802. PubMed PMID: 17294342.
105. Weis J, Ahlstrom H, Hlavcak P, Haggman M, Ortiz-Nieto F, Bergman A. Two-dimensional spectroscopic imaging for pretreatment evaluation of prostate cancer: comparison with the step-section histology after radical prostatectomy. *Magnetic resonance imaging*. 2009 Jan;27(1):87-93. PubMed PMID: 18599244.
 106. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):473-80. PubMed PMID: 10551229.
 107. Squillaci E, Manenti G, Mancino S, Cariani M, Di Roma M, Colangelo V, et al. MR spectroscopy of prostate cancer. Initial clinical experience. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2005 Dec;24(4):523-30. PubMed PMID: 16471314.
 108. Schiebler ML, Yankaskas BC, Tempany C, Spritzer CE, Rifkin MD, Pollack HM, et al. MR imaging in adenocarcinoma of the prostate: interobserver variation and efficacy for determining stage C disease. *AJR American journal of roentgenology*. 1992 Mar;158(3):559-62; discussion 63-4. PubMed PMID: 1738994.
 109. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):804-14. PubMed PMID: 15734935.
 110. Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz C, Ishill N, Akin O, Kuroiwa K, et al. Detection of prostate cancer with MR spectroscopic imaging: an expanded paradigm incorporating polyamines. *Radiology*. 2007 Nov;245(2):499-506. PubMed PMID: 17890357.
 111. Kurhanewicz J, Vigneron DB. Advances in MR spectroscopy of the prostate. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2008 Nov;16(4):697-710, ix-x. PubMed PMID: 18926432. Pubmed Central PMCID: 2774494.
 112. Tarcan T, Turkeri L, Biren T, Kullu S, Gurmen N, Akdas A. The effectiveness of imaging modalities in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *International urology and nephrology*. 1996;28(6):773-9. PubMed PMID: 9089045.
 113. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2000 Jan;38(1):59-85, viii. PubMed PMID: 10664667.
 114. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR American journal of roentgenology*. 1996 Dec;167(6):1503-7. PubMed PMID: 8956585.
 115. Walsh JW, Amendola MA, Konerding KF, Tisnado J, Hazra TA. Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymph-node metastases from primary and recurrent pelvic malignant disease. *Radiology*. 1980 Oct;137(1 Pt 1):157-66. PubMed PMID: 7422839.
 116. Messiou C, Cook G, deSouza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *British journal of cancer*. 2009 Oct 20;101(8):1225-32. PubMed PMID: 19789531. Pubmed Central PMCID: 2768452.
 117. Traill ZC, Talbot D, Golding S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy in screening for bone metastases. *Clinical radiology*. 1999 Jul;54(7):448-51. PubMed PMID: 10437696.
 118. Nozaki T, Yasuda K, Akashi T, Fuse H. Usefulness of single photon emission computed tomography imaging in the detection of lumbar vertebral metastases from prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008 Jun;15(6):516-9. PubMed PMID: 18422581.
 119. Delpassand ES, Garcia JR, Bhadkamkar V, Podoloff DA. Value of SPECT imaging of the thoracolumbar spine in cancer patients. *Clinical nuclear medicine*. 1995 Dec;20(12):1047-51. PubMed PMID: 8674287.
 120. Even-Sapir E, Martin RH, Barnes DC, Pringle CR, Iles SE, Mitchell MJ. Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae. *Radiology*. 1993 Apr;187(1):193-8. PubMed PMID: 8451412.
 121. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *The Journal of urology*. 1996 Mar;155(3):994-8. PubMed PMID: 8583625.

122. *Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. Nature reviews Urology. 2009 Apr;6(4):191-203. PubMed PMID: 19352394. Pubmed Central PMCID: 3520096.*
123. *Bouchelouche K, Oehr P. Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review. The Journal of urology. 2008 Jan;179(1):34-45. PubMed PMID: 17997425.*
124. *Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging. 2006 Jan-Feb;8(1):43-8. PubMed PMID: 16315004.*
125. *Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. The Journal of urology. 2006 Sep;176(3):954-60; discussion 60. PubMed PMID: 16890665.*
126. *Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. Radiology. 2010 Mar;254(3):925-33. PubMed PMID: 20177103.*
127. *Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Kufer R, Hohl K, et al. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. BJU international. 2007 Jun;99(6):1421-6. PubMed PMID: 17355373.*
128. *Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. European urology. 2008 Aug;54(2):392-401. PubMed PMID: 18456393.*
129. *Nunez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, et al. Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2002 Jan;43(1):46-55. PubMed PMID: 11801702.*
130. *Macapinlac HA, Humm JL, Akhurst T, Osman I, Pentlow K, Shangde C, et al. Differential Metabolism and Pharmacokinetics of L-[1-(11)C]-Methionine and 2-[(18)F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in Androgen Independent Prostate Cancer. Clinical positron imaging : official journal of the Institute for Clinical PET. 1999 May;2(3):173-81. PubMed PMID: 14516541.*
131. *Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2007 Jan;48(1):56-63. PubMed PMID: 17204699.*
132. *Schuster DM, Savir-Baruch B, Nieh PT, Master VA, Halkar RK, Rossi PJ, et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT and 111In-capromab pendetide SPECT/CT. Radiology. 2011 Jun;259(3):852-61. PubMed PMID: 21493787. Pubmed Central PMCID: 3099047.*
133. *de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2003 Mar;44(3):331-5. PubMed PMID: 12620996.*
134. *Steuber T, Schlomm T, Heinzer H, Zacharias M, Ahyai S, Chun KF, et al. [F(18)]-fluoroethylcholine combined in-line PET-CT scan for detection of lymph-node metastasis in high risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy: Preliminary results from a prospective histology-based study. European journal of cancer. 2010 Jan;46(2):449-55. PubMed PMID: 19969447.*
135. *Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcussen N, et al. [18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. BJU international. 2010 Sep;106(5):639-43; discussion 44. PubMed PMID: 20089104.*
136. *Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomog-*

- raphy/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *European urology*. 2011 Jul;60(1):125-30. PubMed PMID: 21292388.
137. Helyar V, Mohan HK, Barwick T, Livieratos L, Gnanasegaran G, Clarke SE, et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010 Apr;37(4):706-13. PubMed PMID: 20016889.
138. Manyak MJ, Hinkle GH, Olsen JO, Chiaccherini RP, Partin AW, Piantadosi S, et al. Immunoscintigraphy with indium-111-capromab pendetide: evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 1999 Dec;54(6):1058-63. PubMed PMID: 10604708.
139. Elgamal AA, Troychak MJ, Murphy GP. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: analysis of 136 scans of 100 patients. *The Prostate*. 1998 Dec 1;37(4):261-9. PubMed PMID: 9831223.
140. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabeled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology*. 1998 Jun;51(6):978-84. PubMed PMID: 9609636.
141. Hinkle GH, Burgers JK, Olsen JO, Williams BS, Lamatrice RA, Barth RF, et al. Prostate cancer abdominal metastases detected with indium-111 capromab pendetide. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1998 Apr;39(4):650-2. PubMed PMID: 9544673.
142. Schettino CJ, Kramer EL, Noz ME, Taneja S, Padmanabhan P, Lopor H. Impact of fusion of indium-111 capromab pendetide volume data sets with those from MRI or CT in patients with recurrent prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2004 Aug;183(2):519-24. PubMed PMID: 15269050.
143. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *British journal of urology*. 1978 May;50(3):178-81. PubMed PMID: 753456.
144. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *British journal of urology*. 1978 May;50(3):172-7. PubMed PMID: 753455.
145. Palmer E, Henrikson B, McKusick K, Strauss HW, Hochberg F. Pain as an indicator of bone metastasis. *Acta radiologica*. 1988 Jul-Aug;29(4):445-9. PubMed PMID: 3408606.
146. Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Mar 20;23(9):1962-8. PubMed PMID: 15774789. PubMed Central PMCID: 1850929.
147. Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1998 Oct;160(4):1387-91. PubMed PMID: 9751361.
148. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003 Mar;61(3):607-11. PubMed PMID: 12639656.
149. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta oncologica*. 2002;41(5):425-9. PubMed PMID: 12442917.

Prostat Kanserinde Korunma

Dr. Hakan Özveri, Dr. Murat Tuğrul Eren

*Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Acıbadem Sağlık Grubu, Kozyatağı Hastanesi, Üroloji Kliniği*

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen 2.kanserdir ve 2008 senesinde tahminen 900.000 yeni vaka ve 258.000 kansere bağlı ölüme neden olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁾.

Prostat kanseri tedavisinde prostatektomi, radyoterapi (eksternal ya da brakiterapi şeklinde) gibi küratif tedavilerin, androjen baskılama (deprivation) tedavisi (ABT) ile beraber ya da değil, izlem ya da geciktirilmiş tedavilere göre sağ kalım bakımından anlamlı fayda sağladığı literatürde çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu tedaviler dışında prostat kanseri tedavisinde hormonal tedaviler, kemoterapiler, immünoterapötikler, aşilar ve hedefe yönelik tedaviler, tedavi havuzu içerisinde yer almaktadır. Ancak küratif ya da palyatif tüm bu tedaviler prostat kanseri hastalarında önemli morbidite⁽²⁾ ve artan maliyetleri de⁽³⁾ beraberinde getirmektedir. Yüksek insidans, tedavi yöntemlerine bağlı görülen komplikasyonlar ve oluşan morbidite ve hatta mortalite, ayrıca uygulanan tedavilerin maliyetleri, prostat kanserinde korunmayı önemli bir hedef haline getirmektedir. Hastalığın önlenmesi ya da başlangıcının geciktirilmesi, prostat kanserine ve uygulanacak tedavilere bağlı oluşacak morbidite ve maliyetlerin azaltulmasını sağlayabilir.

Medikal Tedavi Yaklaşımları

Prostat kanserinin önlenmesinde pek çok farklı ilaç, vitamin, mineral ve yaklaşım literatürde önerilmiştir. Bunlar arasında çeşitli ilaçlar (5-alfa redüktaz inhibitörleri-5-ARİ-, non-steroid anti-inflamatuarlar, cox-2 inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri -SÖRM-, statinler), vitamin-mineral takviyeleri (A, C, D, E vitaminleri, selenyum, kalsiyum, likopen, folik asit, soya ve benzer isoflavonoidler, yeşil çay ve benzeri polifenoller, omega3/6 ya da diyetle yapılan yağ, protein, soya ve balık tüketiminde değişiklikler) sayılabilir.

Bu yaklaşımlardan en umut vereni kuşkusuz ki 5-ARİ ile yapılan çalışmalardır. 5-alfa redüktaz (5-AR) enzimi, prostat içerisinde testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünden sorumlu enzimdir ve vücutta 2 izoenzimi bulunmaktadır. Tip I 5-AR cilt ve karaciğerde yoğun olarak bulunmakta, tip II 5-AR ise bunlara ek olarak prostat epiteli ve genital dokularda daha yoğun olarak bulunmaktadır. DHT prostat üzerinde testosterona göre daha etkili aktif bir formdur ve benign prostat hiperplazisi (BPH) ya da prostat kanseri gibi prostat patolojilerinde etkin rol oynamaktadır. Prostat kanserinin etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel nedenler içerisinde, DHT'un varlığı en önemli ve birincil gerekliliktir. Prostat kanserinin önlenmesinde 5-ARİ'nin kullanımı fikri, 5-AR enzim mutasyonlu erkeklerde BPH ya da prostat kanseri gelişmemesi gözleminde köken almaktadır⁽⁴⁾. Bu gözlemi takiben yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, seçilmiş popülasyonlarda, örneğin Amerikalı siyahi ırkta, serumda yüksek 5-AR aktivitesi, yüksek serum androjen seviyeleri bulunması ve bu grupta daha sık prostat kanseri saptanması ya da tam tersi olarak düşük 5-AR aktivitesi saptanan Asya kökenlilerde daha az prostat kanseri görüldüğünün rapor edilmesi, prostat kanseri önleme çalışmalarında 5-ARİ'lerinin seçilmesine neden olmuştur⁽⁴⁾.

Bütün bu bilgiler ışığında, literatürde mevcut, iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü 3 çalışma, prostat kanserinin önlenmesinde kanıt dayalı tıp bakımından güçlü sonuçlar sağlamaktadır. Bu çalışmalardan ilki PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), bir diğeri REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) çalışması ve sonuncusu da SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) çalışmasıdır⁽⁵⁻⁷⁾.

PCPT Çalışması. Bu çalışma Finasteridin prostat kanserini önlemeye yönelik etkisini araştırmaya yönelik olarak 1993 yılında başlatılmış bir çalışmadır. Çalışma prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma olup Thorpe tarafından yapılan bir çalışmada ayrıntılı olarak incelenerek değerlendirilmiştir⁽⁸⁾. Yapılan bu değerlendirmede çalışma sonucunda elde edilen bulgular şu başlıklar altında yorumlanmıştır:

1- Finasterid plaseboya göre prostat kanseri gelişme riskinde %6 azalma sağlamıştır (%24,4 vs %18,4).

2- Bu etki Gleason toplamı 6 ve daha düşük kanserli hastalarla sınırlı kalmaktadır.

3- Gleason toplamı 7-10 arasında olan yüksek dereceli tümörü olan hasta sayısı Finasterid grubunda daha fazladır (%6,4 vs %5,1). Ancak her iki grupta da bu tümörlerin %98'i T1 ve T2 olarak saptanmış ve her iki grupta da yalnızca 5'er hasta prostat kanseri nedeni ile kaybedilmiştir.

Yukarıda belirtilen son bulgu, PCPT çalışmasında Finasterid kullanımı ile prostat kanseri görülme oranında bir azalmayı rapor etse de, yüksek dereceli tümörlerdeki artış, Finasteridin prostat kanseri korunmasında koruyucu bir ilaç olarak kullanılması fikrinde bir çekiye yaratmıştır⁽⁹⁾. Bu çalışma ile ilgili yazılan çeşitli makalelerde de bu bulgunun tümör biyolojisinde gerçekten meydana gelen bir değişiklikten olup olmadığı konusunu tartışılmıştır. Cohen ve ark. tarafından yapılan bir değerlendirmede Finasterid grubunda prostatta oluşan hacim azalması nedeni ile (Finasterid grubunda 25,1cm³ vs plasebo grubunda 33,5 cm³) yüksek dereceli tümörlerin örnekleme oranında bir orantısızlık meydana geldiği ve hacim etkisi ortadan kaldırıldığında, artmış yüksek dereceli hasta oranının kaybolduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu yaklaşım literatürde diğer çalışmalarla da desteklenmiştir⁽¹¹⁻¹²⁾. Lucia ve ark., PCPT çalışmasındaki prostat biyopsi örneklerini tekrar inceleyerek yaptıkları araştırmada, Gleason toplamı <6, 7 ve >8 olan hasta gruplarında, Finasterid grubunda tümör pozitif örnek (kor) sayısında ve örnek pozitif olanlardaki tümör yüzdesinde, plasebo grubuna göre daha düşük oranlar bulunmuşlardır. Buna ek olarak, pozitif biyopsi sonrası radikal prostatektomi yapılan hastalarda patolojik evre, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği bakımından tedavi kolu ile plasebo kolu arasında fark saptanmamıştır⁽¹²⁾. Sonuç olarak, Finasteridin büyük olasılıkla prostat kanseri tanısında PSA'nın ve parmakla rektal muayenenin (PRM) doğru öngörü hassasiyetini arttırdığı ve prostat kanseri görülme oranını düşürdüğü söylenebilir.

Bu çalışmada ayrıca Finasterid grubundaki re-bi-yopsi yapılan hastalarda high-grade PIN (HGPN) gö-

rülme oranında da plaseboya göre %21,4 azalma görülmüştür.

Yan etki profili bakımından yapılan değerlendirmede de, alt üriner sistem semptomlarının (sık gitme, sıkışma hissi, idrar retansiyonu ya da transüretal rezeksiyon gerekliliği gibi) sıklığında plaseboya göre azalma saptanmıştır ve seksüel disfonksiyonların Finasterid grubunda daha fazla olduğu, ancak 6. aydan itibaren azalma eğilimine girdiği raporlanmıştır⁽⁵⁾.

REDUCE Çalışması. Prostat kanseri önleme çalışması olarak bir diğer 5-ARİ'ü olan Dutasterid ile de, yine randomize, çok merkezli, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma (REDUCE) dizayn edilmiş ve 4. yılda Dutasterid ile prostat kanseri riskinin azaltılabileceği tezi öne sürülmüştür⁽⁶⁾. Çalışmada 8336 erkek random olarak 0,5mg/gün Dutasteride karşılığı plasebo olarak 4 yıl süre ile takip edilmiştir. Çalışmaya prostat kanseri yönünden yaş ve serum PSA değeri nedeniyle riski artmış olan ve son 6 ay içerisinde prostat biyopsisi negatif olan hastalar alınmışlardır. Hastaların PSA değerleri 50-60 yaş arasında 2,5-10 ve 60-75 yaş arasında ise 3-10 arasında belirlenmiştir. Çalışma sırasında 2 ve 4. yıllarda 10 örnek biyopsiler alınmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1- Dutasterid grubunda plaseboya göre prostat kanseri insidansı anlamlı olarak daha azdı (%25,1 vs %19,9, rölatif riskte %23 azalma). Risk azalması çalışmada tanımlanan tüm risk gruplarında gözlemlenmiştir.

2- İnsidansta azalma en fazla Gleason toplamı 5 ve 6 olan hastalarda görüldü ki, bu hastalar tanı konulan hastaların %70'ini oluşturmaktaydı. Gleason toplamı 7-10 olan hastalardaki sıklıkta istatistiki anlamlı bir farklılık görülmedi. Gleason 8-10 hastalarda 2. yılda yapılan değerlendirmede fark yoktu (Dutasterid grubunda 17, plasebo grubunda 18 vaka). Dördüncü yılda yapılan değerlendirmede ise Dutasterid grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan, yüksek Gleason toplamı hasta sayısının anlamlı olarak fazla olduğu saptandı (Dutasterid grubunda 12'ye karşılık plasebo grubunda 1 vaka).

3- Dutasterid grubunda BPH'ya bağlı semptomlarda belirgin iyileşme görülürken, yan etkiler bakımından diğer 5-ARİ çalışmaları bildirilen seksüel fonksiyon bozuklukları (erektile disfonksiyon, libido azalması, jinekomasti), plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla görüldü.

Bu çalışmalardan sonra her iki 5-ARİ, prostat kanserini önleyici yaklaşımda kullanılmak üzere yaptıkları FDA (Food and Drug Administration) başvurusunda, yukarıda bahsi geçen olası risklerdeki artış ve uzun dö-

nem kullanımındaki güvenlik nedenleri ile FDA onayı alamamışlardır.

Ancak bu çalışmalardan alınabilecek en önemli mesaj, 5-ARİ'nin, PSA'nın prostat kanseri tanısını koymadaki hassasiyetini arttırdığıdır.

5-ARİ'nin Risk/Fayda oranının iyileştirilmesi için literatürde çeşitli stratejiler önerilmiştir:

1-Prostat kanseri riski yüksek hastalarda önerilebilir⁽¹³⁾.

2- Aile hikayesi olan ve 40-50 yaşlarında PSA değeri toplum ortalamasının üzerinde olanlarda kullanılabilir⁽¹⁴⁾.

3- 60 yaşında PSA değeri >1,5 olanlarda önerilebilir⁽¹⁵⁾.

4-Yüksek PSA ve negatif prostat biyopsisi olan hastalarda önerilebilir⁽¹⁶⁾.

5-BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve prostat kanseri bakımından risk faktörleri olanlarda düşünülebilir⁽¹⁶⁾.

Diğer Medikal Tedavi Yaklaşımları

Nonsteroid Anti-enflamatuvar İlaçlar (NSAİİ). Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) araşidonik asitten prostaglandin üretimini gerçekleştiren enzimler olarak vücutta görev yapmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada, COX-2'nin prostaglandin üretimi yolu ile karsinogenezde hücre proliferasyonunu farklı yollardan indüklediği rapor edilmiştir. COX-2 inhibitörlerinin kolon kanseri üzerindeki anlamlı düşüş sağlayıcı etkisini bildiren çalışmalar, aynı sonucun prostat kanseri önlenmesinde de gözlemlenip gözlemlenmeyeceği sorusunu akıllara getirmiştir. Yapılan pek çok deneysel çalışmada COX-2 inhibitörlerinin prostat kanseri hücrelerinde büyümeyi ve anjiyogenez baskıladığı rapor edilmiştir⁽¹⁷⁻²¹⁾. Bu çalışmalar sonrasında yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda prostat kanseri insidansında küçüğe olsa bir azalma olabileceği rapor edilmiştir⁽²²⁻²⁶⁾.

Selenyum. Selenyum esansiyel besinler arasında insan sağlığı için gerekli eser bir elementtir. Çeşitli deneysel çalışmalarda selenyumun tümörögenезisi inhibe ettiği gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda da selenyum eklenmesi ile tümör insidansında azalma gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda selenyumun insan prostat kanser hücre serilerinde hücre büyümesini durdurduğunun gösterilmesi, temelinde selenyum bulunan selenoproteinlerin bazı transjenik fare modeli ve insan prostat kanseri hücre serilerinde baskılandığının anlaşılması ve daha da önemlisi oral selen-

yum alımının selektif olarak prostat dokusu tarafından tutulması tüm dikkatleri bir anda Selenyuma çekmiştir⁽²⁸⁾. Selenyumun anti-tümör etkinliğinin izahı için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Apoptozisin indüklenmesi, immün fonksiyonlarda artan etki, hücre proliferasyonunda azaltıcı etki, anti-oksidan etki, testosteron üretimini baskılayıcı etki gibi etkiler Selenyumun anti-tümör ve anti-karsinojen etkileri açıklamak için öne sürülmüş mekanizmalardan bazılarıdır⁽²⁹⁻³¹⁾.

Selenyumun prostat kanseri önleyici etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma, tıbbi öykülerinde deri kanseri olan 1312 hastada yapılmıştır. Randomize ve plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmada 200 mikrogram selenyum plasebo ile karşılaştırılmış ve ortalama 4,5 yıllık izlem sonrasında, selenyum grubunda, izlenen hastalarda akciğer, kolorektal ve prostat kanseri insidanslarında ve mortalitelerinde anlamlı azalma görülmüştür⁽³²⁾.

Bu çalışmalardan sonra Selenyum ile ilgili yapılan en geniş kapsamlı, randomize, plasebo kontrollü çalışma, selenyumun vitamin E ile birlikte ya da tek başına verilmesinin prostat kanserini önleyici etkisini araştıran SELECT çalışmasıdır⁽³³⁾. Çalışmaya çok merkezli olarak Afro-Amerikalılarda 50 yaş ve üzeri, beyaz Amerikalılarda ise 55 yaş ve üzeri 35.553 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriteri olarak total PSA'nın <4 ng/ml olması ve PRM'de prostat kanseri şüphesi olmaması alınmıştır. Çalışmanın 5,5 yıllık sonuçlarında her iki molekülün ayrı ayrı ya da beraber kullanımında prostat kanseri gelişiminde anlamlı bir azalma sağlamadıkları rapor edilmiştir⁽³⁴⁾. Bu raporda istatistik olarak anlamlı olmakla beraber tek başına vitamin E verilen grupta, prostat kanseri sıklığında hafif bir artış gözlenmiştir. Klein ve ark. tarafından 2011 yılında minimum 7, maksimum 12 yıllık uzun dönem takiplerin değerlendirildiği çalışmada ise vitamin E kullanımı ile istatistiki olarak anlamlı derecede artmış bir prostat kanseri riski saptanmış, bunun dışında selenyum ile ilgili azalmış bir risk saptanmamıştır⁽³⁵⁾.

Selenyumun insan vücudundaki biyolojik fonksiyonlarını, içerisinde aminoasit selenosistein formunda selenyum bulunan selenoproteinler vasıtası ile yürüttüğü bilinmektedir⁽³⁶⁾. Hatta büyük olasılıkla anti-karsinojenik etkilerini bu selenoproteinler aracılığı ile sağlamaktadır⁽³⁷⁾. Selenyum transportunda görev yapan selenoprotein P(SePP) ve bir diğer selenoprotein GPx3 kana salgılanmakta ve bunların kan seviyelerinin ölçümü kişinin kan selenyum düzeyi hakkında bilgi sağlamaktadır⁽³⁸⁻³⁹⁾. Serum selenyum ve SePP düzeylerinin prostat kanserli hastalarda düşük bulunduğu ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Selenoprotein ekspresyonunda azalma sonucu prostat

kanseri progresyonunda rol oynayabilecek artmış oksidatif hasar da rapor edilmiştir⁽⁴¹⁾.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda selenoproteinlerdeki genetik polimorfizm varlığının, selenoproteinlerin prostat kanseri ile olan ilişkisinde etkili rol oynayabileceği yönünde görüşler oluşmasına neden olmuştur⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Serum selenyum seviyesi düşüklüğü olan hastalarda selenyuma bağlı anti-tümör etkinin gözlenemeyişinin nedenlerinden birisi bu selenoproteinlerdeki polimorfik genetik varyasyonların, selenyumun yeterli etkinliğe ulaşmasına engel olmasından kaynaklanabilir.

Statinler. Prostat kanserinin önlenmesinde statinlerin kullanımı fikri ilgi çeken konulardan birisidir. 2008 yılında yapılan ve 6 randomize kontrollü ve 13 gözleme dayalı çalışmayı inceleyen bir meta-analizde genel prostat kanseri insidansında azalma olmadığı ancak ileri evre kanser insidansında azalma (Rölatif risk, 0.77;%95 CI, 0.64-0.93) saptandığı rapor edilmiştir⁽⁴⁶⁾. Ancak daha sonra yapılan ve 27 gözlemsel çalışmayı inceleyen çok yeni bir meta-analizde statin kullananlarda prostat kanseri riskinde %7 azalma rapor edilmiştir. 2007'den sonra yayımlanan konu ile ilgili 8 yeni çalışmanın meta-analize alınmasının bu sonucu doğrulayabileceği belirtilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Statin kullananlarda prostat kanseri riskinde azalma olabileceği iddiasının arkasında çeşitli ve farklı mekanizmalar ileri sürülmektedir. Statinlerin enflamasyon, anjiyogenez, migrasyon/adhezyon süreçlerini inhibe etmesi, apoptozisi indüklemesi ve normal hücrelere göre tümör hücreleri üzerinde daha selektif etki etmesi gibi etki mekanizmaları bunlardan bazılarıdır⁽⁴⁸⁾. Ayrıca statinler, HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile mevalonat konsantrasyonlarını düşürmekte, böylece kanser oluşumundan progresyona kadar devam eden süreçteki çeşitli sinyal yollarında etkili bazı ara ürünlerin (isoprenoidler) etkisini azaltmaktadır⁽⁴⁹⁾.

D Vitamini. D vitamininin karaciğerde hidroksilasyonu ile oluşan ve serumdaki aktif formu Calcidiol (25(OH)D) ve prostat ve diğer dokularda Calcidiolden oluşan Calcitriol'ün (1-25(OH)2D), prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve metastaz yeteneğini engellediği ve bu şekilde de kanserin oluşumunda ve progresyonunda engelleyici rol oynadığı bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾. Her ne kadar calcitriolün prostat kanseri üzerindeki bu anti-kanser etkisi olduğu bilinse de, yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalarda, prostat kanseri insidansı ile serum calcitriol ve calcidiol düzeyleri arasında uyumsuz sonuçlar rapor edilmiştir⁽⁵⁰⁾. Bunun erkekler arasındaki genetik farklılıklar nedeni ile olabileceği hipotez olarak ileri sürülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Li ve ark., FokI ff genotipi

olan erkeklerde, Calcidiol düzeyi düşük olursa, prostat kanserine yatkınlığın artabileceğini rapor etmişlerdir⁽⁵¹⁾. Bu çalışmalar, D vitamini düzeyinin herhangi bir erkekte prostat kanserini önleyici etkisi olabileceksen, aynı düzeyde D vitamininin başka genotipe sahip bir erkekte aynı etkiyi yapamayacağını işaret etmektedir. D vitamini-prostat kanseri çalışmalarında bu genetik farklılıkların göz önüne alınmadığı ve aslında alınması gerektiği de bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Likopen. Likopen domates ve tüm domates ürünlerinde en bol bulunan karetenoiddir. Ayrıca karetenoidler içerisinde de en yüksek anti-oksidan özelliğine sahip olanıdır⁽⁵²⁾. Prostat kanserindeki anti-karsinojenik etkileri de literatürde bildirilmiştir⁽⁵³⁾. Lipofilik özelliği nedeni ile domates sosu ya da püresi gibi kullanım şekilleri ile biyoyararlanımı artmaktadır. Etkisini hücresel düzeyde nasıl gösterdiğine ilişkin çeşitli değerlendirmeler yapılmıştır. Kanser hücrelerini, hücre siklusünün G0-G1 evresinde bloke ettiği ya da hücresel düzeyde önemli biyomolekülleri (Lipoproteinler ya da DNA gibi) koruduğu ileri sürülmüştür⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾. Prostat kanseri üzerindeki etkisi ile ilgili 2007 yılında FDA tarafından yapılan bir araştırmanın sonuçları yayınlanmış ve FDA, prostat kanserinde likopen kullanımıyla azalmış bir risk elde edilebileceği ile ilgili çok sınırlı bir kanıt olduğunu rapor etmiştir⁽⁵⁶⁾.

Toremifene. Östrojen reseptörü selektif modülatörü olan Toremifene bir hayvan modeli çalışmasında prostat kanseri insidansında azalma sağlamıştır⁽⁵⁷⁾.

Bu bulgular sonrasında prostat biyopsisi ile prostat kanseri saptanmayan yüksek dereceli PIN hastalarında yapılan faz IIb çift kör çalışmada, günde 20, 40 ve 60 mg Toremifene ile tek doz plasebo karşılaştırılmış ve 20 mg Toremifen grubunda prostat kanseri insidansı en az olarak saptanmıştır. Toremifenin daha düşük dozda daha etkin olmasının nedeni olarak, östrojen reseptör alfa, beta, oranla daha fazla antagonistik etkiyle bağlanması olduğu belirtilmektedir⁽⁵⁸⁾.

Toremifenle ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, etki mekanizması olarak östrojen reseptör alfa ve androjen reseptörlerini hedef alacak (5-ARI) kombine tedavilerin gelecekte yeni bir ufuk açabileceği ve prostat karsinogenezi üzerinde etkili olabileceği iddia edilmektedir.

Soya ve Soyalı Ürünler. Hayvan çalışmalarında soya içerisinde bulunan isoflavanların anti-karsinojenik, östrojenik etkileri olduğu ve prostat kanserine karşı koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Soya tüketiminin prostat kanseri insidansının oldukça düşük olduğu Asya ülkelerinde fazla olduğu buna karşılık pro-

stat kanserinin çok sık görüldüğü batı ülkelerinde az olduğu bilinmektedir.

Yapılan topluma dayalı bir epidemiyolojik çalışmada, 43.509 Japon erkekte yüksek oranda isoflavan alımının lokalize prostat kanseri insidansını düşürdüğü, ancak ileri evre prostat kanseri insidansında artışın da beraberinde tespit edildiği rapor edilmiştir⁽⁵⁹⁾. 178 çalışmayı analiz eden geniş çaplı bir çalışmada ise soyalı gıdaların prostat kanserine karşı önleyici etkisinin sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁶⁰⁾.

Yeşil Çay/Polifenoller. Yeşil çayın prostat kanserindeki önleyici etkisi ile ilgili fikirler de aynı soyalı gıdalardaki mantıktan hareketle, yeşil çayın çok sık kullanıldığı/tüketildiği toplumlarda (Doğu ve Güneydoğu Asya) prostat kanseri sıklığının azlığından köken almaktadır. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen veriler farklılıklar göstermektedir. Yeşil çay tüketimi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda prostat kanserini önleyici bir etkiye sahip olduğu yönünde bulgular elde edilirken⁽⁶¹⁾, bazı çalışmalarda ise etkisi olmadığı rapor edilmiştir⁽⁶²⁾.

Sonuç

Prostat kanserinin önlenmesine yönelik medikal tedaviler konusunda halen pek çok belirsizlik olduğu aşikardır. Önerilecek stratejilerin hasta ile ayrıntılı olarak paylaşılması önemlidir. Zira önleyici tedavilerde, önerilen medikal tedavi ya da hayat tarzı değişiklikleri uzun soluklu bir süreç gerektirmektedir. Ancak yapılacak yeni çalışmalar ve elde edilecek daha güvenilir veriler eşliğinde, bu makalede bahsi geçen tüm tedavi ve önerilerin, daha kuvvetle ön plana çıkabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- 1-Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69.
- 2-Sanda MG, dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-61.
- 3-Wilson LS, Tesoro R, Elkin EP, et al. Cumulative cost pattern comparison of prostate cancer treatments. *Cancer* 2007;109:518-27
- 4-Thompson IM, Kouril M, Klein EA, et al. The prostate cancer prevention trial: current status and lessons learned. *Urology* 2001;57(Suppl 4A): 230-4.
- 5-Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24

- 6-Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
- 7-Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer. *JAMA* 2009;301:39-51
- 8-Thorpe JF, Jain S, Marczylo TH, et al. A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:307-11.
- 9-Andriole GL, Humphrey PA, Serfling RJ, et al. High grade prostate cancer in the prostate Cancer Prevention Trial: fact or artifact?. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1355.
- 10-Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, et al. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1366.
- 11-Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modelling approach. *Cancer Prev Res* 2008;1:174.
- 12-Lucia MS, Darke AK, Goodman PJ et al. Pathologic characteristics of cancers detected in the Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. *Cancer Rev Res* 2008;1:167.
- 13-Svatek RS, Lee JJ, Roehrborn CG, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer chemoprevention: a quality of life-years analysis. *Cancer* 2008; 112:1058-1065.
- 14-Lilja H, Cronin AM, Dahlin A et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20- to 30 years later with a single measure of prostate specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117:1210-1219.
- 15-Aus G, Damber JE, Khatami A et al. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate specific antigen level: results of a prospective, randomized, population based study. *Arch Intern Med* 2005;165:1857-1861.
- 16-Klein EA, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. *World J Urol* 2012;30:189-194.
- 17-Nithipatikom K, Isbell MA, Lindholm PF, et al. Requirement of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandins for human prostate cancer cell invasion. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:593-601.

- 18-Fujita H, Koshida K, Keller ET et al. Cyclooxygenase-2 promotes prostate cancer progression. *Prostate* 2002;53:232-40.
- 19-Subbarayan V, Sabichi AL, Llansa N et al. Differential expression of cyclooxygenase-2 and its regulation by tumor necrosis factor- α in normal and malignant prostate cells. *Cancer Res* 2001;61:2720-6.
- 20-Tjandrawinata RR, Dahiya R, Hughes-Fulford M. Induction of cyclo-oxygenase-2 mRNA by prostaglandin E2 in human prostatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 1997;75:1111-8.
- 21-Lim JT, Piazza GA, Han EK, et al. Sulindac derivatives inhibit growth and induce apoptosis in human prostate cancer cell lines. *Biochem Pharmacol*, 1999;58:1097-107.
- 22-Habel LA, Zhao W, Stanford JL. Daily aspirin use and prostate cancer risk in a large multi-racial cohort in the US. *Cancer Causes Control* 2002;13:427-434.
- 23-Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J et al. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1108-1111.
- 24-Perron L, Bairati I, Moore L, Meyer F. Dosage, duration and timing of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2003; 106:409-415.
- 25-Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:649-653.
- 26-Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:975-980.
- 27-Nakamura A, Shirai T, Takahashi S, et al. Lack of modification by naturally occurring antioxidants of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-initiated rat prostate carcinogenesis. *Cancer Lett.* 1991;58:241-6.
- 28-Calvo A, Xiao N, Kang J et al. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors. *Cancer Res.* 2002;62:5325-35.
- 29-Redman C, Scott JA, Baines AT, et al. Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines. *Cancer Lett.* 1998;125:103-10.
- 30-Shimada T, El-Bayoumy K, Upadhyaya P, et al. Inhibition of human cytochrome P450-catalyzed oxidations of xenobiotics and procarcinogens by synthetic organoselenium compounds. *Cancer Res.* 1997;57:4757-64.
- 31-Thompson HJ, Wilson A, Lu J, et al. Comparison of the effects of an organic and an inorganic form of selenium on a mammary carcinoma cell line. *Carcinogenesis* 1994;15:183-6
- 32-Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996;276:1957-63.
- 33-Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001; 166: 1311-1315.
- 34-Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301; 39-51.
- 35-Klein EA, Thompson IM, Tangen CM et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011, 316(14):1549-1556.
- 36-Lobanov AV, Hatfield DL, Gladyshev VN Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1424-1428.
- 37-Zhuo P, Diamond AM. Molecular mechanisms by which selenoproteins affect cancer risk and progression. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790: 1546-1554.
- 38-Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, et al. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;89: 2025-2039.
- 39-Xia Y, Hill KE, Li P, et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am J Clin Nutr* 2010 ;92: 525-531.
- 40-Steinbrecher A, Meplan C, Hesketh J, et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19: 2958-2968.

- 41-Gonzalez-Moreno O, Boque N, et al. Selenoprotein-P is down-regulated in prostate cancer, which results in lack of protection against oxidative damage. *Prostate* 2011;71: 824–834.
- 42-Hesketh J. Nutrigenomics and selenium: gene expression patterns, physiological targets, and genetics. *Annu Rev Nutr* 2008;28: 157–177.
- 43- Schomburg L. Genetics and phenomics of selenoenzymes—how to identify an impaired biosynthesis? *Mol Cell Endocrinol* 2010;322: 114–124.
- 44- Penney KL, Schumacher FR, Li H, et al. A large-prospective study of *SEP15* genetic variation, interaction with plasma selenium levels, and prostate cancer risk and survival. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 604–610.
- 45- Cooper ML, Adami HO, Gronberg H, et al. Interaction between single nucleotide polymorphisms in selenoprotein P and mitochondrial superoxide dismutase determines prostate cancer risk. *Cancer Res* 2008;68: 10171–10177.
- 46-Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM, et al. Statin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *Int J Cancer* 2008;123(4):899-904.
- 47-Bansal D, Undela K, D’Cruz S et al. Statin use and risk of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e46691, doi:10.1371/journal.pone.0046691.
- 48-Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:603-621.
- 49-Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, et al. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005;5:930-942.
- 50-Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review(United States). *Cancer Causes Control*; 2005;16:83-95.
- 51-Li H, Stampfer MJ, Hollis JB. Et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med* 2007, 4:e103.
- 52- Agarwal A, Shen H, Agarwal S et al. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo anti-oxidant properties. *J Med Food* 2001;4;9-15.
- 53- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1767-1776
- 54-Huang HY, Alber AJ, Norkus EP et al. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157;335-344.
- 55-Pool-Zobel BL, Bub A, Müller H et al. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997;18;1847-1850.
- 56-Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration’s evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:1074-1085.
- 57-Raghow S, Hosshdaran MZ, Katiyar S et al. Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Cancer Res* 2000;62;1370-1376.
- 58-Pricea D, Stein B, Sieber P et al. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIb clinical trial. *J Urol* 2006;176;965-971.
- 59- Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S et al. Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16;538-545.
- 60-Balk E, Chung M, Chew P et al. Effects of soy on health outcomes. Summary, evidence/report/technology assessment(no126). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;2005:AHRQ publication 05-E024-1.
- 61- Jian L, Xie LP, Lee AH et al. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case control study in southeast China. *Int J Cancer* 2004;108:130-135.
- 62-Kikuchi N, Ohmori K, Shimazu T et al. No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2006;95:371-373.

Prostat Kanserinde Serum ve İdrar Belirteçleri

Dr. Kamil Çam

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık kanser olma ve kansere bağlı ölümlerde de ikinci sırada bulunması nedeniyle giderek artan bir öneme sahiptir. Buna paralel olarak hastalığın kür imkanının halen erken evrede mümkün olması da erken tanıya yönelik çabaları arttırmaktadır. Prostat kanserinde toplum taramasının gerekliliği konusunda karşıt görüşler yoğun olarak gündeme gelmekle birlikte, bu hastalığın önemi ve en azından klinik önemli kanserlerde erken tanının faydası da açık bir şekilde meydandadır. Esasen bu tartışmaların bu kadar yoğun devam etmesinin bir sebebi de prostat kanseri için ideal bir belirtecin henüz bulunamamış olmasıdır. Genel olarak ideal bir belirtecin ucuz, kolay uygulanabilir, son derece yüksek sensitivite (duyarlılık: prostat kanserli hastaları yakalama) ve spesifisite (özgülük: prostat kanseri olmayan vakaları ayırt etme) gibi özelliklere sahip olması gerektiği herkesçe malumdur. Buna ilaveten prostat kanserine ait olmak üzere “klinik önemsiz kanserleri” de ayırt edecek, yani tümöre özgü biyolojik davranışı ortaya koyacak bir belirtece de ihtiyaç duyulduğu ortadadır. Öte yandan belirteçlerin prognoz açısından bilgi vermesi ve tedavi sonucunu öngörmesi de istenilen niteliklerdendir. Dolayısıyla prostat kanseri için ideal bir belirteç tedavi gerektiren hastalara tanı koymalı, ayırt edebilmeli ve tedavi sonucunu da öngörebilmelidir. Yani hangi prostat kanseri hastasını nasıl tedavi edebileceğimizi her bir hastaya özgü olarak ortaya koyabilmelidir. Esasen bu üstün niteliklere haiz bir belirteç buluna kadar söz konusu tartışmalar devam edecektir.

Bu derlemede prostat kanserinde kullanılan ve gelecek vaat eden belirteçler hakkında literatür bilgisi sunulmuştur.

www.kanservakfi.com

A- SERUM BELİRTEÇLERİ

1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA herhalde en çok kullanılan ve de en çok tartışılan tümör belirtecidir. Prostat kanseri ile özdeşleşmiştir. PSA'nın prostat kanseri tanı ve tedavisinde çığır açtığı ortadadır. Parmakla rektal muayeneden tanıda daha önemli olduğu da bilinmektedir. Artık hastaların çok önemli bir kısmı PSA yüksekliği ile (evre cT1c) ile tanı almaktadır. Bu da lokal küratif tedavileri sayısal olarak son derece yükseltmiş, esasen hastalığa bağlı mortaliteyi düşürdüğü de bildirilmiştir. Ancak beraberinde klinik önemsiz hastaların da gereksiz tedavi edildiği, taramanın hastalık mortalitesini düşürmediği, gereksiz biyopsi ve ameliyat sayılarını arttırdığı da ileri sürülmüştür⁽¹⁾. Bu kadar tartışılmasına rağmen PSA klinik önemini korumakta ve klinik uygulama kılavuzlarında da hasta başvurularında rutin olarak istenmesi gerektiği belirtilmektedir. Nitekim Avrupa Üroloji Kılavuzları'nda PSA prostat kanseri tanı aracı olarak önerilmektedir⁽²⁾.

PSA'nın ideal bir belirteç olamamasının ve bu kadar tartışılmasının en önemli sebebi aslında adından anlaşılabilir. PSA, “prostat kanserine” özgü olmayıp, “prostat” dokusuna aittir. Dolayısıyla başta benign prostat hiperplazisi (BPH) olmak üzere birçok benign hadisede de yükseklebilmektedir. Buna paralel olarak değişik eşik değerlere bağlı olarak PSA yüksekliği nedeniyle 3-5 biyopsiden birinde pozitif kanser saptanabilmektedir. Bu da PSA'nın tanıdaki yetersizliğinin bir göstergesidir. Öte yandan yine de PSA ile yakalanan hastaların önemli bir kısmının patolojik olarak organ dışı yayılım gösterdiği ve küçümsenmeyecek oranda nüks ile karşılaşıldığı da bilinmektedir. Dolayısıyla PSA bu hastalar için de tanıda göreceli olarak geç kalınmasına yol açmaktadır. Ancak şüphesiz PSA radikal küratif tedaviler sonrası ta-

kipte ve nüks saptanmasında son derece etkin ve yeterli bir belirteçtir. Aynı şekilde ileri evre hastalıkta hormon ablasyon tedavisinin etkinliğini göstermede, hatta progresyonu takipte, kastrasyona dirençli hastalık tanısında ve sonrasındaki kemoterapi etkinliğini (PSA'da düşüş oranı gibi) ölçmede de etkin ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

PSA'nın tanıdaki uygulamaları konusunda çok katı sınırlar bulunmamaktadır. Genellikle biyopsi endikasyonu için total PSA değeri olarak 4 ng/ml uygulanmaktadır. Ancak hastanın yaşına da bağlı kalmak üzere bu değer özellikle gençlerde negatif biyopsi sayısındaki artışa rağmen 2,5 ng/ml seviyelerine kadar inebilmektedir. Dolayısıyla prostat kanseri için biyopsi endikasyonu açısından kesin limitlerden bahsetmek mümkün değildir. PSA ne kadar yüksekse ona paralel biyopsi pozitifliği de artmaktadır. Buna karşılık örneğin PSA değeri 0,5 ng/ml altındakiler de bile %5 civarında prostat kanseri olabilir⁽³⁾. PSA'nın bu yetersizliklerini azaltma adına birtakım türevleri de kullanılabilir:

a. Serbest/Total PSA Oranı. PSA'nın az bir kısmı serum proteinlerine bağlanmamaktadır. Özellikle eskiden beri gri zon (esasen prostat kanseri ile BPH nedenli yüksek PSA değerlerinin örtüştüğü değer aralığı) olarak tariflenen total PSA 4-10 ng/ml aralığında serbest/total PSA oranının prostat kanseri tanısını arttırdığı gösterilmiştir. Nitekim bu oran %10 altında olanların %60 kadarında kanser saptanırken, serbest/total PSA oranı %25'den fazla olanların sadece yaklaşık %10'unda kanser belirlenmiştir⁽⁴⁾. Son yıllarda bu oranın 2,5-4ng/ml total PSA aralığında da etkin olarak kullanılabilceği de bildirilmiştir⁽⁵⁾. Serbest/total PSA oranı ilgili en çok kabul gören özellik ise ilk biyopsi negatif vakalarda ikinci biyopsi endikasyonu için kullanılmasıdır⁽⁶⁾. Serbest/total PSA oranı ile ilgili de kesin bir eşik değer belirlenmemiş olmakla beraber, genellikle %10 altındaki değerlerde mutlaka biyopsi düşünülmesi, genelde %15 veya 18 değerlerinin ise bir sınır olarak kullanılması önerilmektedir⁽⁶⁾. Yine arada kalınan vakalarda %25 üzeri bir oran biyopsiden uzaklaştırabilir. Mutlaka belirtilmesi gereken unsur, total PSA oranına yardımcı bir parametre olarak kullanılmakta olduğudur. Serbest PSA ile ilgili pratikte mutlaka göz ardı edilmemesi gereken diğer bir husus oda sıcaklığında ve 4C'de instabil olduğudur. Kısa zamanda analiz edilmesi ve laboratuvar şartlarının buna paralel olarak düzenlenmesi önerilmektedir.

b. PSAD (PSA Dansitesi-Yoğunluğu). PSAD, geçmişte BPH'ya bağlı PSA yükselmelerini ayırt etmek amacıyla total PSA'nın prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen bir oran olarak yoğun şekilde kullanılmıştı.

Genellikle de 0,15 üzeri eşik değer olarak biyopsi yapılının şeklinde öngörülmekteydi. Hala PSAD'nin ve hatta bunun tranzisyonal zon hacmini de hesaba katarak kullanıldığı durumların gereksiz biyopsiyi önleme avantajları sağladığını belirten yayınlar gündemdedir⁽⁷⁾. Ancak bu değer tek başına yetersiz kaldığı, prostat hacmin ölçümünün de göreceli olarak varyasyonlar gösterebildiği, hacim ölçümünün ilave maliyet (ultrasonografi bedeli) ve göreceli invaziv (transrektal ölçüm) bir işlem olduğu, önemli oranda kanser vakası atlayabildiği anlaşıldığından günümüzde tek başına biyopsi kriteri olarak kullanılmamaktadır⁽⁸⁾. Ancak ikinci biyopsi konusunda karar vermede total PSA ve hatta serbest/total PSA oranına yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

c. PSAV (PSA Velositesi-İvmesi). PSAV, yıllık takiplerde PSA değerindeki artışa dayanmaktadır. Yıllık 0,75 aralığında ve üstündeki bir artış önemli olduğu öngörülmektedir⁽⁹⁾. Uzun yıllara dayanan bir takip söz konusu ise bu değer örneğin 0,35'lere kadar inebileceği de savunulmuştur⁽¹⁰⁾. Hatta bunun çok değişkenli analizlerde yüksek riskli prostat kanserini yakalamada başarılı olduğu da iddia edilmiştir⁽¹¹⁾. Öte yandan son yıllarda PSAV'nin bir türevi olarak PSADT (PSA ikileme zamanı) PSA'nın iki katına çıktığı zaman süreci olarak gündeme getirilmiştir. Ancak yakın tarihli bir derlemede gerek PSAV'nin ve gerekse de PSADT'nin prostat kanseri tanısında PSA'ya üstünlükleri konusunda yeterli kanıt olmadığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. Nitekim zamanla prostat hacmindeki değişikliklerin ve ölçüm aralıklarının kati olarak standardize edilmesinin mümkün olmaması ve de laboratuvarlar arası farklılıklar da göz önünde bulundurulduğunda PSAV ve PSADT tek başlarına prostat kanseri erken tanısında kullanılmamalıdır. İkinci biyopsi kararı vermede yardımcı olabilirler. Ancak yine de özellikle genç bir hastada zamanla yıllar, on yıllar içerisindeki takipte bir artış dikkati çektiğinde biyopsi endikasyonu olarak kullanılması hatalı bir yaklaşım değildir.

d. PSA İzofomları. Bu konuda son yıllarda, özellikle retrospektif analizlere dayanan veriler dikkati çekmektedir. Örneğin proenzim PSA'nın bir izoformu olan [-2] proenzyme PSA (p2PSA) ile yapılan yayınlarda PSA'nın etkinliğini arttırdığı belirtilmiştir⁽¹³⁾. Bunun diğer parametrelerle kombine ve yüzdesel türev olarak üstünlüğünü iddia eden yayınlar da vardır⁽¹⁴⁾. Ancak bunların başta maliyet, kullanım kolaylığı ve standardizasyon gibi sorunları henüz aşılmadığından pratikte uygulamaya geçmiş değildir. Ayrıca ilave geniş sayılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Kallikrein

Kallikrein 3 ve “human kallikrein type 2 (hK2)” PSA ile birlikte 19. kromozomdaki bir gen grubuna aittir. Bunların prostat kanserinde ekspresyonunun arttığına dair yayınlar mevcuttur⁽¹⁵⁾. Prognostik özellikler taşıdığı da bildirilmiştir. Ancak henüz klinik uygulamalarda ru-tinde yer alacak bir yaygınlık kazanmış değildir.

3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 bilindiği üzere immün sistemin regülasyonunda ve hatta apoptozis ve angiogenezis gibi bir takım olay-larda yer alan önemli bir belirteçtir. Metastatik ve kas-trasyona dirençli prostat kanserinde yükseldiğine dair veriler mevcuttur⁽¹⁶⁾. Dolayısıyla progresyon ve sürvi ta-yininde gelecekte bir belirteç olarak yer alabilir. Ancak şüphesiz maliyet önemli bir handicap olarak karşımıza çıkmaktadır.

4. Transforming Büyüme Faktörü-B 1 (TGF-β1)

TGF-β1 de aynı şekilde immün yanıtta ve hücrel olaylarda (diferensiyasyon, angiogenezis gibi...) yer alan önemli bir belirteçtir. Prostat kanserinde de tümör de-rece ve evresi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. Kli-nik kullanımı henüz araştırmalarla sınırlıdır.

5. Urokinase Plasminogen Activator (uPA)

uPA, kanser gelişim ve progresyonunda önemli bir molekül olarak düşünülmektedir. Ekstraselüler matris proteinlerinin yıkımında rol oynamaktadır ki, bu da me-tastaz gelişim aşamalarından birisidir. Prostat kanserinde evre ve kemik metastazları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Yaygın klinik kullanım açısından umut vaat etmektedir.

6. Serum Dolayan Tümör Hücre Sayısı

Bunun özellikle kastrasyona dirençli prostat kanserinde sürviyi belirleyebilecek önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Teknik zorluklar ve maliyet, yaygınlı-ğını kısıtlayan faktörlerdir.

B- İDRAR BELİRTEÇLERİ

1. Prostat Kanseri Gen-3 (PCA-3):

PCA-3, prostat kanseri ile ilgili en bilinen idrar be-lirteçidir. Bu genin “kodlama yapmayan bir RNA” ol-duğu kabul edilmektedir. Diğer bilinen bir ismi de DD3’dir. Prostat kanserine özgü olup, esasen fonksi-yonu da tam olarak netleşmiş değildir. Test, digital rek-tal muayene sonrası özel kaplara idrar toplanması metoduyla yapılmaktadır. Günümüzde idrar örneğindeki prostat hücrelerinin toplam sayısını standardize etmek

için “PSA mRNA” ile birlikte kullanılmakta olup, “PCA3 mRNA’nın” bu değere oranlanması ile elde edi-len bir “PCA-3 skoru” şeklinde kullanılması yaygındır. Klasik olarak da 35 üzeri bir değer prostat kanseri açıs-ından önemli olarak nitelenmektedir ve bunun gereksiz biyopsi sayısını azaltabileceği belirtilmiştir⁽²⁰⁾. Hatta bu-nun diğer klinik parametreler ile birlikte kullanılarak bir nomogram şeklinde ilk biyopsi etkinliğini gösteren son dönem yayınlar da mevcuttur⁽²¹⁾. Öte yandan PCA-3’ün tümör volümü ve prognostik faktör olarak etkinliğini ileri süren çalışmalar olsa da, aksini belirten yayınlar da mevcuttur⁽²²⁾. Dolayısıyla PCA-3 bugün için daha ziyade biyopsi indikasyonu açısından gündemdedir. 466 hasta-lık bir seride PCA-3 skorunun (25 eşik değerinde) ilk biyopsi negatif hastalarda sırasıyla %90 negatif öngörü ve %34 pozitif öngörü değerlerine sahip olduğu bildi-rilmiştir⁽²³⁾. Kullanım kolaylığı sağlayan ticari formu da piyasada mevcut olup, klinik çalışmalar arttıkça ve fiyat açısından da muadil ürünler gündeme geldiğinde yakın gelecekte PSA gibi klinik uygulamalarda yer alacağını iddia etmek yanlış olmayacaktır.

2. DNA Metilasyon Belirteçleri

DNA metilasyon alanlarındaki değişiklikleri saptayan belirteçlerin prostat kanseri tanısında önemli olabi-leceğini iddia eden çeşitli yayınlar mevcuttur. Özellikle bir promoter hipermetilasyonu sonucu “glutathione-S-transferase P (GSTP-1)” ekspresyonunun azalmasının prostat kanserinde önemli olabileceği ve bunun DNA bazlı idrar belirteçleri içerisinde en umut vaat eden test olduğu belirtilmiştir⁽²⁴⁾. Bunun diğer DNA bazlı belir-teçlerle birlikte kombine olarak idrarda analiz edildi-ğinde, diğer klinik parametrelerin (yaş, PSA gibi) etkinliğini attırdığı da savunulmuştur⁽²⁵⁾. Bu konu ile il-gili geniş sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ortada-dır.

3. RNA Bazlı İdrar Belirteçleri

PCA-3 dışında bazı RNA bazlı idrar belirteçlerinin de prostat kanseri tanısında kullanılabileceği belirtilmiş-tir. Bunlar içerisinde en önemlisi gen füzyon ürünleridir. Bunlar içerisinde de en bilineni bir onkogen olan “ERG” ile androjen duyarlı “TMPRSS2 gen transkripsiyonal promoter” arasındaki füzyondur (androjen duyarlı TMPRSS2 – ERG füzyon geni). Bunun idrarda ölçül-mesinin prostat kanserli hastalar için her ne kadar düşük bir sensitivite (yaklaşık %40) oranına sahip olsa da, %90 üzerinde bir spesifite değerine haiz olduğu gösterilmiş-tir⁽²⁶⁾. Bu konuda değişik RNA bazlı belirteçleri inceleyen benzer çalışmalar mevcuttur.

4. İdrar Proteinleri

İdrarda saptanabilen bir çok proteinin prostat kanseri tanısında ve takibinde önemli olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Matriks metalloproteinazlar, anneksin, hepatosite büyüme faktörü gibi bir çok idrar proteini test edilmiştir. Ancak klinik uygulamalar için çok daha fazla mesafe alınması gerektiği ortadadır⁽²⁷⁾.

C- DİĞER BELİRTEÇLER

1. Hüresel Belirteçler

Prostat kanserinde tanı, evreleme ve prognoz açısından etkinliği araştırılan çok farklı hüresel belirteçler mevcuttur⁽²⁸⁾. Histopatolojik olarak prostat kanserinin tanısında dokunun genel şekilsel özellikleri ve hüresel atipi kombinasyonu kullanılmaktadır. Özellikle şüpheli olgularda immünhistokimyasal belirteçler kullanılarak tanı etkinliğini arttırmak mümkündür. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin veya sitokeratin 5 kullanılarak bazal membranın işaretlenmesi, ki invaziv prostat kanserlerinde burada bir defekt söz konusudur, mümkün olup patoloğa oldukça yardımcı bir veri sağlayabilir. Aynı amaçla bazal membran belirteci olarak p63 (bir p53 homoloğu) kullanılabilir. “Alfa-methylacyl-CoA-racemase (AMACR)” benzer şekilde tanı etkinliğini arttırmada kullanılabilen bir belirteçtir.

Öte yandan çok çeşitli hüresel belirteçler de prognozu ön görmede test edilmektedir⁽²⁸⁾. Bu bağlamda tedavi etkinliğini, nüksü ve sağkalımı öngördüğü belirtilen çok farklı doku belirteçleri ileri sürülmüştür. En bilinenleri prostat spesifik yüzey antijeni (PSMA) ve Ki-67’dir. PSMA, radioizotop yöntemi ile saptanabilmekte ve ileri evre ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Ki-67 de aslında çok iyi bilinen, bir tür tümör profilerasyon belirtecidir. İmmünhistokimyasal olarak saptanabilmektedir. Küratif tedavi ve hormonal ablasyonun etkinliğini gösterebildiği belirtilmiştir⁽²⁹⁾. Bunun yanı sıra androjen reseptörleri, “fosfatase and tensin homolog (PTEN)” delesyonu, “heat shock proteins”, “human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)” ve p-53 diğer prognoz açısından test edilen bazı belirteçlerdir.

2. Genetik Belirteçler

Genetik belirteç olarak sınıflayabileceğimiz testlerin başında “nükleotide polimorfizm” gelmektedir⁽³⁰⁾. Bunun ailesel prostat kanseri riskini öngörebileceği ileri sürülmüştür. Esasen “gen füzyonları” da yine genetik belirteçler içerisinde de kabul edilebilir.

SONUÇ

Prostat kanserinde tüm ihtiyaçları karşılayan bir belirteç henüz mevcut değildir. Yakın gelecekte de rutine girecek, gerek klinik önemsiz kanserleri ayırt edecek ge-

rekse de tedavi etkinliğini ön görecektir tek bir belirtecin ortaya çıkması uzak bir olasılık olarak görünmektedir. Dolayısıyla belki de değişik belirteçlerin birlikte kullanılacağı bir kombinasyon da söz konusu olabilir. Bu özelliklere haiz, her bir hasta için tümör tanısını ve biyolojik davranışını ortaya koyabilecek “ucuz ve kolay uygulanabilir” bir belirteç ticari ürün olarak gündeme gelene kadar, ki bunun için de çok sayıda hasta içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, PSA, prostat kanseri tanı ve takibinde en önemli belirteç olarak yeri ve önemini koruyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P: Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2013; 189(1 Suppl): 2-11.
2. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F; European Association of Urology: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011; 59(1): 61-71.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239 – 2246.
4. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC: 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: 1542–1547.
5. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme: Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2 – 10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 386–399.
6. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, Fisch M, Graefen M, Pummer K, Chun FK: A comparative performance analysis

- of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012; 109: 1627-1635.
7. Janane A, Hajji F, Ismail T, Jawad C, Elondo JC, Dakka Y, Ghadouane M, Ameer A, Abbar M, Albouzi A: Usefulness and predictive value of PSA density, adjusted by transition zone volume, in men with PSA levels between 2 and 4 ng/ml. *Actas Urol Esp* 2012; 36:93-98.
 8. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, Andreu J: Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol* 1997; 158: 502-504.
 9. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-2220.
 10. Orsted DD, Bojesen SE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG: Long-term Prostate-specific Antigen Velocity in Improved Classification of Prostate Cancer Risk and Mortality. *Eur Urol* 2013; Feb 4. pii: S0302-2838(13)00097-3. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.028. [Epub ahead of print].
 11. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB: PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 2008; 54: 1073 – 1080.
 12. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H: Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 398-403.
 13. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD: Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003; 170: 2181 – 2185.
 14. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, Dorigatti F, Ceriotti F, Pontillo M, Bini V, Freschi M, Montorsi F, Rigatti P: Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011; 60: 214 – 222.
 15. Lintula S, Stenman J, Bjartell A, Nordling S, Stenman UH: Relative concentrations of hK2/PSA mRNA in benign and malignant prostatic tissue. *Prostate* 2005; 63: 324-329.
 16. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A: Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. *J Cell Biochem* 2005; 95: 497-505.
 17. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, Andrews B, Zhu K, Wheeler TM, Slawin KM: Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1992-1999.
 18. Miyake H, Hara I, Yamanaka K, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S: Elevation of serum levels of urokinase type plasminogen activator and its receptor is associated with disease progression and prognosis in patients with prostate cancer. *Prostate* 1999; 39: 123-129.
 19. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, Heller G: Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009; 10: 233-239.
 20. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, Huisman TK, Bilowus ML, Freedman SJ, Glover WL Jr, Bostwick DG: Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012; 188: 1726-1731.
 21. Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Fisch M, Abbou CC, Schalken JA, Fradet Y, Marks LS, Ellis W, Partin AW, Pummer K, Graefen M, Haese A, Walz J, Briganti A, Shariat SF, Chun FK: Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013; 63: 201-209.
 22. Augustin H, Mayrhofer K, Pummer K, Mannweiler S: Relationship between prostate cancer gene 3

- (PCA3) and characteristics of tumor aggressiveness. *Prostate* 2013; 73: 203-210.
23. Gittelman M, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Kozziol I, Henderson RJ, Efros M, Bidair M, Ward JF: PROGENSA®PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: A prospective multicenter clinical study. *J Urol* 2013 Feb 14. pii: S0022-5347(13)00287-5. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.018. [Epub ahead of print].
 24. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011; 50 Suppl 1: 85-89.
 25. Dimitriadis E, Kalogeropoulos T, Velaeti S, Sotiriou S, Vassiliou E, Fasoulis L, Klapsas V, Synesiou M, Apostolaki A, Trangas T, Pandis N: Study of genetic and epigenetic alterations in urine samples as diagnostic markers for prostate cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 191-197.
 26. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA: Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5103-5108.
 27. Artibani W: Landmarks in prostate cancer diagnosis: the biomarkers. *BJU Int* 2012; 110 Suppl 1: 8-13.
 28. Bjartell A, Montironi R, Berney DM, Egevad L: Tumour markers in prostate cancer II: diagnostic and prognostic cellular biomarkers. *Acta Oncol* 2011; 50 Suppl 1: 76-84.
 29. Khor LY, Bae K, Paulus R, Al-Saleem T, Hammond ME, Grignon DJ, Che M, Venkatesan V, Byhardt RW, Rotman M, Hanks GE, Sandler HM, Pollack A: MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3177-3184.
 30. Aly M, Wiklund F, Grönberg H: Early detection of prostate cancer with emphasis on genetic markers. *Acta Oncol* 2011; 50 (Suppl 1): 18-23.

Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem

Dr. Selçuk Keskin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş:

Prostat kanseri, erkeklerde yüzeysel cilt kanserlerinden sonra, ikinci en sık görülen malign tümördür. Aynı zamanda kansere bağlı ölümlerde de ikinci sırada yer almaktadır. Günümüzde Kuzey Amerika'da yaşamı boyunca, altı erkekte birine (%17) prostat kanseri tanısı konulmaktadır. Bununla birlikte, prostat kanserine bağlı ölüm riski sadece %3'tür. Yani tanı konulan hastaların yaklaşık sadece 1/6'sı bu hastalıktan dolayı ölmektedir. PSA testinin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde, yeni tanı konulan prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı düşük riskli prostat kanseridir. Bu nedenle, prostat kanserinde aşırı tanı koyma ("overdiagnosis") ve gereksiz tedavi gibi kavramlarla karşı karşıya kalınmaktadır. Aktif izlemin amacı, hastayı gereksiz tedavilerden ve bunların olası risk ve komplikasyonlarından korumaktır.

Tarama ve Aşırı Tanı

Prostat spesifik antijen (PSA)'in yaygın kullanıma girmesinden sonra, prostat kanserine bağlı ölümlerde %20'lik bir gerileme olmuştur. Bu çalışma, ERSPC ("European Randomized Trial of Screening for Prostate Cancer") çalışması olarak bilinmektedir. 180.000 hasta randomize edilerek tarama yapıldığında, 4 yılda bir PSA ile tarama yapılan grupta %20'lik bir mortalite düşüşü saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, prostat kanserine bağlı 1 ölümü önlemek için 48 hastanın tedavi edilmesi gerektiği sonucu çıkmıştır. Daha uzun (14 yıl) takip süresi ile yapılan Göteborg çalışmasında ise mortalitedeki düşüş oranı benzer bir şekilde %50 iken, tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 12 olarak rapor edilmiştir. PLCO ("Prostate, Lung, Colon, Ovarian") çalışmasında ise 10 yıl sonunda tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 5 olarak bildirilmiştir fakat bu çalışmada prostat kanserine bağlı ölümlerin çoğu orta ve yüksek risk grubuna aittir. Düşük risk grubundaki hastalarda sayının daha yüksek olması beklenmektedir. Her ne kadar USPTF ("US Preventive
www.kanservakfi.com

Task Forces"), PSA'nın tarama amaçlı kullanımını önermesine de PSA'nın terkedilmesi, erken evrede tanı konulma şansını azaltacağı için birçok kişi tarafından kabul edilmemektedir. Aşırı tanı koymanın ortaya çıkarttığı olumsuz sonuçları gidermek için diğer bir yol, tedavi edilmediği halde ölüme veya komplikasyonlara yol açmayacak "klinik önemsiz prostat kanseri" olan hastaları belirlemektir.

Klinik Önemsiz Prostat Kanseri

İlk kez 1994 yılında Epstein tarafından ortaya atılan klinik önemsiz prostat kanseri, herhangi bir tedavi gerektirmeyen ve doğal seyrinde mortaliteye yol açmayan, toplam hacmi < 0,2 cc olan prostat kanserini tanımlanmaktadır. Klinik önemsiz prostat kanseri için tanımlanmış birçok kriter mevcuttur. Hasta yaşı, PSA seviyesi, klinik evre, Gleason toplamı ve tümör boyutu/oranı klinik önemsiz prostat kanserini belirlemede kullanılan kriterlerdir. Ayrıca 1995 yılında D'Amico da "düşük riskli prostat kanserini" Gleason toplamı 6 veya daha küçük, PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında ve klinik evre T2a veya daha düşük olan kanserler olarak tanımlamıştır. ERSPC çalışmasında ise tümör hacmi 1,3cc'nin altında olan kanserler, klinik önemsiz kanser olarak kabul edilmiştir.

Aktif İzlem/Yakın Gözlem

("Active Surveillance/ Watchfull Waiting")

Aktif izlemede amaç, klinik önemsiz prostat kanseri olan hastaları belirleyerek, gereksiz tedavinin yaratacağı risklerden korumaktır. Yakın gözlem ise prostat kanseri tanısı konan hastaların, klinik olarak önemsiz olup olmamasına bakılmaksızın tedavinin ertelenmesi anlamına gelmektedir. Yakın gözlem, genelde hasta yaşının ileri olması, veya eşlik eden komorbiditeler nedeniyle, tedavinin semptomlar ortaya çıkana kadar ertelenmesidir. Günümüzde yeni tanı konan lokalize prostat kanserinde aktif tedavi hala altın standart tedavi yöntemidir.

Aktif izlemede ortaya çıkabilen en önemli risk, klinik olarak önemli kanserlerin atlanarak hastaların tedavilerinde gecikme ve olası bir kür şansını kayımlarıdır.

Otopsi çalışmalarında histolojik olarak prostat kanserinin 30 yaşında %30, 50 yaşında %50 ve 80 yaşında %80 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, bir erkeğin prostat kanserine bağlı ölüm riski 1980'lerde %3 iken bugün batılı ülkelerde sadece %2,5'ler seviyesine gerilemiştir. Bu veri, prostat kanserinin erkeklerde görülme sıklığının beklenenden çok daha fazla olduğunu fakat bunların büyük bir kısmının klinik önemsiz kanser olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Ölüme veya başka komplikasyonlara yol açmayacak bir hastalığı tedavi etmek beraberinde gereksiz riskleri ve komplikasyonları da getirmektedir. Günümüzde cerrahi teknik ve teknolojiadaki ilerlemeler radikal prostatektomi veya radyoterapiden sonra görülen komplikasyonları azaltmakla birlikte, inkontinans ve erektil disfonksiyon halen hastanın hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca radikal pelvik cerrahi ve genelde ilerlemiş hasta yaşına bağlı olarak eşlik eden hastalıklar, diğer komplikasyonları da beraberinde taşımaktadır. Bu nedenle tedaviye ihtiyaç duymayan prostat kanserli hastaları belirlemek, bu hastaları gereksiz tedavilerden ve bunun olası zararlı etkilerinden koruyacaktır.

Hasta Seçimi

Klinik önemsiz prostat kanserini belirlemek için kullanılan kriterler, büyük ölçüde biyopsi verilerine dayanmaktadır. İlk kez Epstein 1994 yılında klinik önemsiz kanserleri belirlemek için hasta seçim kriterlerini tanımlamış ve bu kriterleri kullanarak %76'lık bir oranla bu hastaları belirlemiştir. Burada dikkat edilmesi gereken konu, bu tanımlamanın o zamanlarda yaygın olarak kullanılan 6 örnek ("core") biyopsiye dayandırılarak yapılmış olmasıdır. PSA kullanımının yaygınlaştığı ve biyopsideki kor sayısının arttığı bu günlerde, klinik önemsiz kanser tanımına uyan dolayısıyla aktif izlem adayı olan hasta sayısı daha çok artmıştır. Günümüzde 10-14 örneklilik biyopsi protokolleri standart olarak uygulanmasına rağmen, esas ve en büyük tümör odağının biyopsi örneklerinde bulunmama riski vardır. Örnek sayısı artıkça biyopsinin güvenilirliği de artmaktadır.

Gleason toplamı, düşük PSA seviyelerinde kanserin ne derecede agresif olduğunu belirlemede kullanılan en önemli biyopsi verisidir. Biyopsideki Gleason toplamının en önemli kısıtlılığı ise 6 olarak rapor edilen sonuçların, %20-50'nin radikal prostatektomi sonucunda Gleason 7'ye yükselmesidir. Gleason toplamı 7 olan hastalar ise aktif izlem için uygun olarak kabul edilmektedir. Guillionneau ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir aktif izlem çalışmasında, aktif

izleme alınan hastalara ikinci bir biyopsi yapılmıştır. Bu biyopsi sonucunda hastaların %30'unda Gleason toplamı 7 olarak rapor edilmiştir. Aktif izleme ikinci bir biyopsi yapılarak başlanmış olması, sonradan Gleason derecelendirmesinde artma nedeniyle aktif tedaviye gerek gösteren hasta sayısını azaltmıştır.

Gleason toplamı dışında biyopsideki pozitif örnek sayısı, bir örnekteki tümör yüzdesi, parmakla rektal inceleme bulguları, PSA/prostat hacmi=PSA dansitesi ve hatta tümör hacmi, klinik önemsiz prostat kanserini dolayısıyla aktif izleme uygun hastayı belirlemede kullanılan kriterlerdir. Tümör hacmi 0,5 ml'nin altında olan tümörler histolojik özellikleri de uygunsa klinik olarak önemsiz tümörler olarak kabul edilmektedir. Fakat biyopsi parametrelerine dayanarak tümör hacmini tahmin etmek oldukça zordur. Bazı yazarlara göre sanıldığı kadar aksine genç yaş, aktif izlem için bir kontra endikasyon değildir. Bu hastaları gereksiz tedavi ve onun komplikasyonlarından korumak, aktif izlemin mantığına uygun düşmektedir. Tablo1'de Aktif İzlem için hasta seçim kriterleri görülmektedir.

Tablo1. Aktif İzlem için hasta seçim kriterleri.

Epstein ve ark., Bastian ve ark.	Klinik Evre T1c PSA dansitesi <0,15 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması En çok <3 pozitif örnek Örnek başına <%50 kanser
D'Amico ve ark.	PSA ≤10 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması Klinik evre T2a veya daha küçük
Dall'Era ve ark.	PSA <10 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması Klinik evre T2a veya daha küçük PSA dansitesi <0,15 ng/ml Pozitif örnek sayısı <=33
Patel ve ark.	Klinik evre T3 veya daha küçük Gleason toplamı ≤7
Soloway ve ark.	Klinik evre T2 veya daha küçük PSA<15 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması İki örnekte <=50 kanser
Van den Bergh ve ark.	Klinik evre T1c-T2b Gleason 4 veya 5 olmaması PSA dansitesi <0,20 ng/ml PSA <10 ng/ml Pozitif kor sayısı 3'den az
Van As ve ark.	Klinik evre T1-T2a Gleason toplamı ≤7 (3+4) PSA <15 ng/ml Pozitif örnek sayısı <=50
Dall'Era ve ark. (en sık kullanılan kriterler)	Gleason toplamı 6 Gleason 4 veya 5 olmaması PSA<10 ng/ml ve sabit PSA kinetiği Bir örnekte <=50 tümör Pozitif örnek sayısı <=33

Aktif izleme alınan hastaların ne sıklıkla takip edileceği ve izlemede biyopsinin hangi aralıklarla yapılacağı konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Tablo 2'de farklı yazarlar tarafından önerilen izlem protokolleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Aktif izlem protokolleri.

	PRİ	PSA	Rebiyopsi
Van As ve ark. 2008	İki yıl boyunca 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir	Birinci yıl: aylık İkinci yıl: 3 ayda bir sonrasında 6 ayda bir	18-24 ayda, yılda bir
Dall' Era ve ark. 2008	3 ayda bir	3 ayda bir	12-24 ayda bir
Carter ve ark. 2007	6 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir
Klotz ve ark. 2005	Eğer PSA sabitse iki yıl boyunca 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir	Eğer PSA sabitse iki yıl boyunca 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir	12-18. ayda
Patel ve ark. 2004	Bir yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir	Bir yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir	Altıncı ay
Soloway ve ark. 2008	3 ayda bir	İki yıl boyunca 3 ayda bir	6-12. ayda, sonra gerekli olduğu durumlarda
Hardie ve ark. 2005	İki yıl boyunca ayda bir, sonrasında 6 ayda bir	PSA sabitse iki yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir	Rutin değil

PRİ: parmakla rektal inceleme

John's Hopkins Hastanesi'nde aktif izlem yapılan ve takipte radikal tedavi gereken hastalar incelendiğinde, ilk biyopsi ile radikal tedavi arasındaki ortalama zaman 29,5 ay olarak saptanmıştır. Bu vakaların %35'inde ekstraprostatik yayılım saptanmıştır. Aktif izlem sonrası radikal prostatektomi spesimeninde önemli bir diğer özellik ise tümörlerin %41'inin anterior yerleşimli olmasıdır.

Tablo 3: Aktif izlem sonuçları

Yazar	Hasta Sayısı	İzlem Süresi (ay)	Tedavi (%) / İzlemede Kalma Oranı (%)	Genel/Hastalığa Özgü Sağkalım (%)	Biyokimyasal Rekürrens
Klotz ve ark 2010	450	80	30/72 5 yıl	79/97 10 yıl	%50
Van den Bergh ve ark, 2009	616	47	32/43 10 yıl	77/100 10 yıl	%20
Dall' Era ve ark 2008	328	43	24/67 5 yıl	100/100 5 yıl	-
Kakehi ve ark 2008	118	36	51/49 3 yıl	-	-
Carter ve ark 2007	407	-	36/-	-	-
Roemeling ve ark 2007	273	41	29/71 5 yıl	89/100 5 yıl	
Soloway ve ark 2007	99	35	8/85 5 yıl	-	-
Hardie ve ark 2005	80	42	14/79 5 yıl	-	%0
Patel ve ark 2004	88	35	35/58 5 yıl	-	-
Wilt ve ark 2012	367	120	20,4/79,6	49,9/91,6	10,6 (kemik metastazı)

Bu nedenle yazarlar aktif izlem yapılacak hastalarda mutlaka transizyonel zon biyopsilerinin de alınmasını önermektedirler . Aktif izlemeden aktif tedaviye geçişte hastalık progresyonu, PSA'da yükselme, Gleason derecesinde artma veya palpe edilebilir tümörün boyutunda artma olması ile belirlenmektedir. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme de, takip için kullanılmaktadır. PSA ikiye katlanma zamanının 3 yıldan kısa olması da önemli bir kriterdir . Fakat PSA kinetikleri, (PSA ivmesi ve ikiye katlanma zamanı), progresyon için riski belirlemede yetersizdir. Bu nedenle aktif izlem protokolünde yıllık biyopsinin yerini almamalıdır .

Aktif İzlemin Psikolojik Boyutu

Kanser tanısı alan bir hastanın karşılaştığı psikolojik stres, hayat kalitesini olumsuz biçimde etkilemektedir. İsvç çalışmasında randomize olarak aktif tedavi veya yakın izleme dahil edilen hastalarda, endişe, kaygı ve depresyon her iki kolda da benzer oranda görülmüştür . Her iki grupta da kanser progresyonu veya biyokimyasal rekürrens bir kaygı faktörüdür. Bununla birlikte aktif izlemi seçen hastalarda kaygı, biyokimyasal progresyon veya diğer klinik parametrelere göre daha önemli bir aktif tedaviye geçme nedeni olabilmektedir . Kişilerin sosyal, kültürel ve entelektüel altyapıları bu sonucu etkilemektedir. Ayrıca hasta eğitimi ve danışmanlık, hastaların aktif izlemi seçmelerinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Aktif İzlem Sonuçları

Tablo 3'de yaklaşık 3.300 hastadan oluşan, 5 yılın üzerinde takip süresi olan vakalar sunulmuştur. Çalışmalardaki hasta seçme kriterleri ve aktif izlemi terk etme kriterleri farklılık göstermektedir. Buna rağmen tabloda bazı sonuçların karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir. İzleme alınan hastaların kabaca 1/3'üne zamanla, progresyon veya başta saptanamayan yüksek risk özellikleri nedeniyle tedavi önerilmektedir. Bu oran, aktif izlem kriterlerinin belirlenmesinde ne derecede seçici davran-

nıldığına ve aktif izlemde çıkış için hangi kriterlerin kabul edildiğine bağlı olarak değişmektedir. Bilindiği üzere, aktif izlem protokollerinin hemen hepsi, izlem esnasında yeniden biyopsi yapılması gerekliliğini savunmaktadır. Günümüzde 10-14 örnekli genişletilmiş biyopsilerde bile, ikinci biyopside %25'e varan Gleason yükselmesi olmaktadır. Bu nedenle bazı yazarlar, aktif izlem adayları hastalara saturasyon biyopsisi yapılmasını önermektedirler. İzlem esnasında yapılan biyopsi sıklığı da farklılık göstermektedir. Bazı yazarlar 12 aydan sık olmamak üzere düzenli bir şekilde biyopsi yapılmasını savunurken, bazıları da PSA kinetiği, muayene bulguları veya radyolojik inceleme bulgularına göre karar vermektedir.

On yıldan uzun takip süresi olan serilerde hastalığa özgü sağ kalım oranları %90'nın üzerindedir. Klotz ve arkadaşlarının serisinde bu oran %97'dir ve radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek değildir. Wilt ve arkadaşlarının serisinde de 367 vakalık 10 yıllık takip süresi tamamlanmış hastalarda bu oran %91,6'dır. Fakat bu çalışmada hastaların sadece %40'ı düşük risk grubunda iken %34'ü orta risk, %21'i ise yüksek risk grubundadır. Radikal prostatektomi lehine sağ kalım avantajı, PSA seviyesi 10ng/ml'nin üstünde olan veya yüksek risk grubunda olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Düşük riskli grupta radikal prostatektomi, sağ kalım avantajı sağlamamıştır.

Sonuç

PSA testinin yaygın olarak kullanılmaya başlaması ve genişletilmiş biyopsi protokolleri sayesinde yeni konan prostat kanserlerinin çoğu erken evre ve düşük riskli kanserlerdir. Buna rağmen tanı konulan vakaların yaklaşık %90'ında radikal definitif tedavi uygulanmaktadır. Klinik önemsiz prostat kanseri olan hastalarda bu radikal tedaviler, ölüm de dahil olmak üzere birçok riski de beraberinde getirmektedir. Ayrıca bu tedavilerin erektil disfonksiyon ve inkontinans gibi hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen olası sonuçları da mevcuttur. Diğer bir taraftan, aktif izlemi seçen hastalarda da kanserle birlikte yaşama kaygısı ve takip protokollerinin getirdiği yük de göz ardı edilmemelidir.

Çalışmalar göstermektedir ki, aktif izlem doğru seçilmiş hastalarda definitif tedaviye önemli bir alternatiftir. İzlemdeki hastaların 1/3'ünde zaman içinde tedavi gereksinimi doğacağı düşünüldüğünde, bu hastaların seçiminde ve takibinde çok dikkatli olunması gerektiği açıktır. Hasta seçiminde kullanılan biyopsinin en önemli iki dezavantajı, Gleason toplamını vakaların yaklaşık 1/3'ünde aslından düşük göstermesi ve özellikle anterior zon tümörlerinde, tümör yüzdesini olduğundan az gös-

termesidir. Bu nedenle, aktif izleme başlanırken ikinci bir biyopsi veya bir yıl içinde yeniden biyopsi yapılması önem taşımaktadır. Bu nedenle, diğer konservatif tedavilerde olduğu gibi, eğer hasta uyumu yeterli değilse, aktif izlem için aday olmamalıdır. Mevcut verilere göre PSA seviyesi 10ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda ve yüksek riskli hastalıkta sağ kalım avantajı, radikal prostatektomi lehinedir. Uygun kriterlerle hasta seçimi ve takibi yapılmazsa, aktif izlem yapılan hastaların kür şansını kaçırma riski mevcuttur.

Sonuç olarak, aktif izlem, uygun hastalarda, tedavi edilen gruba benzer bir sağ kalım oranı olması nedeniyle tedavi alternatifleri arasında yer almalıdır.

Referanslar

1. Etzioni R, Penson DF, Legler JM et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 981-990.
2. Johansson JE, Andren O, Andersson SO et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713-2719.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328.
4. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725-732.
5. Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 355-361.
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708-1717.
7. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-374.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 131-138.
9. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set

- of a randomized screening trial. *J Urol* 2011; 185: 121-125.
10. Heidenreich A, Aus G, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 68-80.
 11. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
 12. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003; 61: 1181-1186.
 13. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME et al. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol* 2005; 174: 2164-2168, discussion 2168.
 14. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008; 180: 1964-1967; discussion 1967-1968.
 15. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2009; 181: 1635-1641; discussion 1641.
 16. Lee AK, Doytchinova T, Chen MH et al. Can the core length involved with prostate cancer identify clinically insignificant disease in low risk patients diagnosed on the basis of a single positive core? *Urol Oncol* 2003; 21: 123-127.
 17. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Curr Urol Rep* 2010; 11: 165-171.
 18. Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H et al. Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol* 2009; 182: 2274-2278.
 19. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46-50.
 20. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol* 2001; 166: 1702-1706.
 21. Ross AE, Loeb S, Landis P et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2810-2816.
 22. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347: 790-796.
 23. Latini DM, Hart SL, Knight SJ et al. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 2007; 178: 826-831; discussion 831-822.
 24. Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *F1000 Med Rep* 2012; 4: 16.
 25. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-213.
 26. Thompson IM, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer. *JAMA* 2010; 304: 2411-2412.
 27. Ganz PA, Barry JM, Burke W et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2012; 156: 591-595.
 28. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008; 112: 2664-2670.

Lokalize Hastalıkta Farklı Cerrahi Yöntemlerin Karşılaştırması Açık Radikal Prostatektomi Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

Dr. Enis Rauf Coşkuner, Dr. Burak Özkan, Dr. İbrahim Çevik

Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen 2. kanser türü olup, kanserden ölümlerde 6. sıradadır. 2008 yılı için dünyada tahmin edilen sayılar 899.000 yeni vaka ve 258.000 ölümdür⁽¹⁾. 2007 yılı için ise bu sayılar A.B.D.'de sırasıyla 218.890 ve 27.050'dir⁽²⁾. Yaşlanan dünyamızda prostat kanseri yükünün de artması beklenmektedir. Global popülasyonun artışı ve yaşlanma hızı dikkate alınırsa 2030 yılında 1.7 milyon yeni vaka ve 499.000 hastalığa bağlı ölüm beklenmektedir⁽¹⁾.

Prostat kanseri için tanımlanmış risk faktörleri yaş, siyah ırk ve hastalık için aile hikayesinin bulunması olarak kabul edilir⁽³⁾. Prostat kanseri insidensindeki artış özellikle asemptomatik erkeklerin taranmasında prostat spesifik antijen (PSA) kullanımının yaygınlaşması ile artış göstermektedir⁽⁴⁾.

Ürolojik disiplin içerisinde aynı cerrahi amaçlar için değişik cerrahi yaklaşımlar kullanılabilir. İnsizyon şekli, disseksiyon metodu ve kullanılan aletlere bağlı olarak her bir yöntemin kendine göre rolü, avantajları veya dezavantajları olabilir. Ancak bir yaklaşım bütün diğer yaklaşımların önüne geçip tek metod olarak kullanılamaz⁽⁵⁾.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) PSA taramasının başlaması ile lokalize prostat kanseri tanısı alan ve tedavi edilen erkeklerin sayısında keskin bir artış olmuş, bu artış ile beraber radikal prostatektomi gittikçe artan oranda gerçekleştirilen altın standart cerrahi yöntem haline gelmiştir⁽⁶⁾. Bu yöntem ile kanserli dokunun tama-

men çıkarılması, komplikasyonların azaltılması, idrar kontinansının ve erektil fonksiyonun korunması hedeflenmektedir. Geçtiğimiz on yıl içerisinde lokalize prostat kanserinin tedavisinde kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri olan brakiterapi, radyoterapi, kriyoterapi ve HIFU (High intensity focused ultrasonography) cerrahiye alternatif olarak uygulama alanı bulmuşlardır. Amerikan Üroloji Birliği'nin tavsiyesine göre yeni tanı konulmuş lokalize prostat kanserinde hastaya kabul gören tüm tedavi alternatifleri sunulmalıdır⁽⁷⁾. Zaman içinde teknikte çeşitli modifikasyonlar ve gelişmeler sağlanmış olsa da prostat kanserinin cerrahi tedavisinde radikal prostatektomi, 1905'de Hugh Hampton Young'ın ilk perineal prostatektomiyi tanımlamasından beri, en önemli yeri teşkil eder. Radikal prostatektomi de diğer bazı cerrahiler gibi farklı yaklaşımlar ile yapılabilmektedir. 50 yıldan fazla bir süredir uygulanan açık retropubik ve perineal yöntemleri birbirlerine göre avantajları veya dezavantajları yayınlarda tartışılmıştır. Radikal perineal prostatektomi subsfinkterik veya suprasfinkterik yaklaşımla yapılabilmekteyken retropubik radikal prostatektomi retrograd veya antegrad yaklaşımla gerçekleştirilebilmektedir⁽⁵⁾.

Özellikle Walsh'un nörovasküler demetleri ve prostat anatomisini daha net olarak tanımlaması ile sinir koruyucu radikal prostatektomi'nin uygulamaya girmesi, kontinans ve potens oranlarındaki iyileşme, radikal retropubik prostatektominin (RRP) avantaj sağlamasına neden olmuştur⁽⁸⁾. Zamanla laparoskopinin ürolojide kullanım alanı bulması ve brakiterapi gibi daha az inva-

ziv tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesi laparoskopik radikal prostatektominin (LRP) gelişimini hızlandırmıştır⁽⁹⁾. Minimal invaziv cerrahinin konvansiyonel avantajlarının yanı sıra LRP'nin açık radikal prostatektomi ile benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara daha az kan kaybı, daha az hastanede kalış süresine ulaşması yöntemin avantajları olarak kabul edilmektedir. Ancak LRP'nin de 2 boyutlu görüntü, uzamış öğrenim eğrisi, sınırlı ergonomi, ileri laparoskopik yetenek gerektirmesi, disseksiyon ve sütür atmada ve bağlamada zorluk gibi dezavantajları bulunmaktadır⁽¹⁰⁾.

Laparoskopinin radikal prostatektomide ki bu dezavantajlarının önüne geçilebilmesi amacı ile geliştirilen daVinci cerrahi sistemi (Intuitive surgical, Sunnyvale, CA, USA) 2000 yılında kullanıma girmiştir. Abbou'nun ilk robotik yardımcı radikal prostatektomiyi (RYRP) tanımlaması ile günümüzde gittikçe artan sıklıkta uygulama alanı bulmaktadır⁽¹¹⁾. Bu yöntemin belirgin avantajları olarak derinlik algısının bulunması, görüntüde yaklaşık 10 kat büyütme sağlaması, aletlerin eklemli olması nedeni ile ekstra hareket kabiliyeti, parmak ve bilekle hareketlerin kontrol edilebilmesi, tremor filtresinin bulunması, ergonomik çalışma pozisyonu ve öğrenme eğrisinin laparoskopiyeye göre daha kısa olması sayılabilir⁽¹²⁾.

Lee 2007 yılında ABD'de yapılan tüm radikal prostatektomilerin % 60'ının robot yardımcı olarak yapıldığını ve her yıl bu oranın daha da arttığını bildirmiştir⁽¹³⁾. Her yıl hem akademik hem de özel çalışma hayatındaki daha çok ürolog bu yöntemi tercih eder hale gelmiştir. Bu yazıda RRP ile RYRP sonuçlarının özet olarak karşılaştırılması hedeflenmektedir.

Hasta Seçimi

Birkaç istisna haricinde açık radikal prostatektomiye aday olan kişiler aynı zamanda RYRP için de adaydırlar⁽⁵⁾. Normal şartlarda biyopsi ile tanı konulmuş ve lokalize prostat kanseri hastalarına radikal prostatektomi yapılabilir. Ekstrakapsüler yayılım şüphesi olan hastalarda da RYRP yine RRP gibi seçenek olmaya devam etmektedir. Ancak bu durumlarda disseksiyon prostat lateralinden yapılmalı ve cerrahi plan buna dikkat edilerek oluşturulmalıdır⁽¹⁴⁾.

Obezite RYRP için bir kontrendikasyon değildir. Ancak morbid obezitesi olan yani vücut kitle indeksi (VKİ) 35 veya daha büyük olanlarda işlem teknik olarak oldukça zor hale gelmektedir⁽¹⁵⁾. Bu durumda belki de en uygunu perineal yaklaşım olabilir.

Geçirilmiş abdominal cerrahi de RYRP için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Menon ve ark.'larının

serilerinde hastalarının 1/3'ünde önceden geçirilmiş abdominal cerrahi hikayesi vardır. Bu hastalarda robot girişlerinin (port, trokar) yerleşimi düzgün yapıldığında işlem sırasında problem ile karşılaşmadığı bildirilmiştir. İlginç olarak daha önce hiç cerrahi geçirmeyen hastaların % 5-10'nunda da batın içinde adhezyonlara rastlanılabilmektedir⁽¹⁵⁾. Perivezikal alanı ilgilendiren parsiyel sistektomi, üreteral reimplantasyon, üreterolitotomi, sigmoid kolon cerrahisi gibi durumlarda mesane mobilizasyonu zor olmaktadır. Bu gibi durumlarda RRP tercih edilmelidir. Appendektomi RYRP için kontrendikasyon oluşturmaz. Umbilikal herni varlığında da RYRP yapılabilir ancak kamera portu açık teknik ile yerleştirilmelidir. Cerrahi spesimen çıkarıldıktan sonra herni tamiri yapılabilir⁽⁵⁾. Öncesinde laparoskopik inguinal herni tamiri yapılmış hastalarda da RYRP tercih edilen metod olmalıdır çünkü RRP'de kullanılan yamanın kesilmesi gerekir.

Prostat boyutunun büyük olması da RYRP için kontrendikasyon değildir. 150 ml'nin üzerindeki prostat hacimlerinde de RYRP yapılabilir. Yine büyük orta (median) lob varlığında da robotik yöntem kullanılabilir. Küçük prostatlarda da apikal disseksiyonun robot ile daha kolay olduğu bilinmektedir⁽¹⁶⁾.

RYRP'de hastanın pozisyonuna dikkat edilmelidir, çünkü oldukça fazla trandelenburg pozisyonu verilmesi gereksinimi ve toraksa olan baskı, kardiyak veya pulmoner komorbiditesi olan hastalarda problem yaratabilir. Bu hastalarda RYRP uygun değildir⁽¹⁵⁾. RYRP için rölatif kontrendikasyonlar olarak organ rüptürü hikayesi bulunması, geçirilmiş peritonit ve radyoterapi sayılabilir⁽¹²⁾.

Operasyon Süresi

Seriler arasında operasyon sürelerini karşılaştırmak zordur. Özellikle RYRP'de robotun kurulması ve pelvik lenf nodu disseksiyonun yapılması süre konusunda karmaşaya neden olabilmektedir. Robotik cerrahi ile ilk defa karşılaşan bir cerrahın öğrenme eğrisi etkisi ile sürelerin uzun olması doğal bir sonuç iken ameliyathane ekibinin de robotun kurumu ve operasyona başlanmasına kadar geçen süreye etkisi vardır. Robotik cerrahi serilerinde genellikle ortalama operasyon süreleri 141 – 540 dakika arasında verilmektedir^(17, 18, 19). Patel ve arkadaşlarının 200 vakalık serilerinde ilk 50 vaka için ortalama operasyon süresi 202 dakika iken son 50 vakalarında bu süre 141 dakikaya inmiştir. Aynı grubun olgu sayısı 1000 olduğunda ise bu süre 90 dakikadır⁽¹⁹⁾. Yine Ahler ve ark.'ları da artan deneyimle operasyon sürelerindeki kısalmayı, 45 hastalık serilerinde ortalama 207 dakika iken, son 10 vakalarında 184 dakika olarak bildirmişlerdir⁽¹⁷⁾. RRP için ise ortalama operasyon sü-

releri 135-204 dakika olarak bildirilmektedir. RYRP süreleri artan deneyimle beraber azalma eğilimi gösterse de RRP ile karşılaştırıldığında daha uzun olarak kabul edilebilir⁽²⁰⁾. Aynı merkezde aynı cerrah tarafından yapılan RYRP ile RRP arasında süre açısından fark olmadığı bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Kan Kaybı ve Transfüzyon

Herhangibir cerrahide olduğu gibi prostatektomilerde de belirgin kan kaybı olabilmekte, bu transfüzyon gereksinimi ortaya çıkarabilmekte, sonucunda da transfüzyon reaksiyonları görülebilmektedir. İntraoperatif kanama cerrahi alanın görüntüsünü bozarak tekniğin güçleşmesine sebebiyet vermektedir⁽¹²⁾. Transfüzyon oranlarının her zaman kan kaybı miktarı ile doğru orantılı olmadığı bilinmektedir. Belirgin kan kaybı olan bir hastaya transfüzyon yapılmayabilirken, daha az kan kaybının oluşturabileceği genel durum bozukluğu veya komplikasyonlara bağlı olarak transfüzyon gerekebilmektedir. Radikal prostatektomilerde kanama genellikle venöz sinüslerden olmaktadır. RYRP’de oluşturulan pnömoperiton tamponad etkisi yaparak bu kanamaları azaltır. Cerrahi alanın büyütülmüş görüntüsü de kanama açısından riskli damarların daha net fark edilmesini ve önlem alınmasını kolaylaştırmaktadır. RYRP serilerinde tahmin edilen ortalama kan kaybı 150-300 ml arasında iken RRP’de bu miktar yaklaşık 500-800 ml’dir. Buna bağlı olarak da RYRP’de transfüzyon oranı % 1,9 iken, RRP için bu oran % 5,1’dir^(22, 23, 24). ABD’de RYRP serilerinin bir çoğunda transfüzyon oranı % 0 olarak verilmektedir. Menon ve ark.’ları 1100 hastalık RYRP serilerinde hiç transfüzyon yapmadıklarını bildirmişlerdir⁽¹⁵⁾. Tewari ve ark.’ları ise 100 RRP ile 200 RYRP’yi karşılaştırdıkları çalışmalarında transfüzyon oranlarını sırası ile % 67 ve % 0 olarak bildirmişlerdir⁽²⁵⁾.

Klinik Sonuçlar

Minimal invaziv yöntemlerin en büyük avantajı daha kısa iyileşme süresi sağlamalarıdır. Daha kısa iyileşme süresi ise postoperatif ağrıda azalma, hastanede kalış süresinde kısalma, kataterizasyon süresinde kısalma ve daha çabuk günlük hayata dönüş ile tanımlanmaktadır.

Postoperatif Ağrı. Laparoskopik cerrahilerin bütününde kullanılan insizyonun ufak olması nedeni ile postoperatif ağrının daha düşük olduğu yönünde genel bir eğilim vardır. RYRP ile RRP’nin postop ağrı açısından karşılaştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle RYRP’de postop ağrının RRP’ye göre daha düşük veya en azından eşit olduğu bildirilmiştir. Menon ve ark.’larının görsel analog ağrı skoru kullanarak yaptıkları çalışmada RYRP yapılan hastalarda po-

stop 1. günde ağrı skoru ortalama 3⁽¹⁻⁷⁾ iken RRP hastalarında bu skor ortalama 7⁽⁴⁻¹⁰⁾ olarak bulunmuştur (25). Webster ve ark.’larının Likert ağrı skalası kullanarak yaptıkları 314 RRP ve 154 RYRP hastasında ise cerrahi günü için ağrı skorları sırasıyla 2,88 ve 2,52 olarak hesaplanmış ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada postop 1. günde RRP’de ağrı skorunun RYRP’ye göre daha iyi olduğu bulunmuştur (RRP için 1,58, RYRP için 2, 92). Postop 14. günde ise ağrı skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (RRP için 2,10’a karşı RYRP için 2,81)⁽²⁶⁾.

Hastanede Kalış Süresi. Hastanede kalış süresi hızlı iyileşmenin bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve cerrahinin başarısının hastalar tarafından değerlendirme kriterlerinden birini oluşturmaktadır. Patel ve ark.’ları RRP yapılan 374 hasta ile RYRP yapılan 629 hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında ortalama hastanede kalış süresini açık için 1,23 gün, RYRP için ise 1,17 gün olarak hesaplamışlardır. RRP grubundaki hastaların % 94,3’ü operasyon günü veya 1. gün taburcu edilirken RYRP grubundaki hastaların % 97,5’u operasyon günü veya 1. gün taburcu edilmişlerdir⁽²⁷⁾. Joseph ve ark.’ları yaptıkları çalışmada RRP grubu için ortalama hastanede kalış süresini 64,5 saat olarak, RYRP için ise 25,4 saat olarak bildirmişlerdir⁽⁹⁾. Genel olarak RYRP için hastanede kalış süreleri 1,08- 5,05 gün olarak bildirilmektedir. Artan deneyimle birlikte bu süreler 1,08- 1,5 gün arasına inmektedir⁽¹⁹⁾. Ahler ve ark.’ları aynı cerrah tarafından gerçekleştirilen RRP için ortalama hastanede kalış süresini 52,8 saat, RYRP için ise 25,9 saat olarak hesaplamışlardır⁽²¹⁾. Menon ve ark.’ları da aynı bulguları destekler nitelikteki sonuçlarına göre RRP ve RYRP için hastanede kalış sürelerini sırasıyla 3,5 gün ve 1,2 gün olarak bildirmişlerdir⁽²⁸⁾.

Kataterizasyon Süresi. RYRP, hem daha iyi görüntü sağlaması, hem aletlerin eklemli harekete izin vermesi, hem de parmak ve bilek manipülasyonunun kullanılabilmesinden dolayı üreterovezikal anastomozun daha kolay yapılabilmesine olanak sağlar. Kontinü, su sızdırmaz anastomoz yapılması hastaların foley kataterlerinin daha erken alınması için bir sebeptir. RYRP serilerinde ortalama katater alınma süresi 3-18 gün arasında değişmektedir. 40 hastadan daha az sayıdaki seriler çıkarıldığında ise bu süre yaklaşık 4,2-7,2 gün olmaktadır. Bu da artan deneyimle beraber üreterovezikal anastomozun çok daha güvenle yapılabildiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ahlering ve ark.’ları serilerinde RYRP sonrası ortalama katater alınma süresini 7 gün, RRP için ise 9 gün olarak bildirmişlerdir. Ancak bu sonuçlarda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Tewari ve

ark.'ları ise RRP'de ortalama kataterizasyon süresini RYRP'ye göre yaklaşık 2 kat daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (15,8 gün'e karşı 7 gün)⁽²⁵⁾. Menon ve ark.'larının serilerinde de RYRP sonrası kateter alınma süresi ortalama 4,2 gün olarak bildirilmiştir.⁽²⁸⁾ RYRP ile RRP karşılaştırıldığında genel olarak robot serilerinde kataterizasyon sürelerinde kısalma eğilimi dikkati çekmektedir⁽²⁹⁾.

Onkolojik Sonuçlar

Radikal prostatektominin esas amacı bölgesel lenf nodları ve seminal veziküller ile birlikte tüm prostatı cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çıkarmak, tatmin edici fonksiyonel ve en önemlisi onkolojik sonuçlar elde edebilmektir. RRP ile lokalize prostat kanserinde 10 yıl için % 65-70 hastalık kontrol ve % 97'ye ulaşan kanser spesifik sağkalm oranları bildirilmektedir⁽³⁰⁾. Açık radikal prostatektomiler ile ilgili 25 yıllık sonuçlar mevcutken, minimal invaziv yöntemler ile ilgili ancak sınırlı (5 yıllık) izlem sonuçları vardır.

Radikal prostatektomi sonrası onkolojik sonuçları değerlendirmede biyokimyasal progresyon ve cerrahi sınır pozitifliği (CSP) en sık kullanılan iki parametredir⁽⁶⁾. PSA düzeyindeki erken artışlar biyokimyasal progresyonun erken göstergesi olarak değerlendirilebilir. Pozitif cerrahi sınır ise rezeke edilen parçanın boyalı kısmında kanser hücrelerinin bulunması anlamına gelir ki bu da biyokimyasal rekürrens açısından risk oluşturmaktadır⁽⁶⁾.

RYRP'de taktik duyunun olmaması handicap olarak nitelendirilirken, büyütülmüş 3 boyutlu görüntü, minimal kanama ve buna bağlı olarak disseksiyonun daha rahat yapılabilmesi avantaj olarak değerlendirilmektedir⁽¹²⁾.

RRP serilerinde CSP % 12 ile % 25 arasında bildirilmektedir^(31,32). Weider ve ark.'larının literatür taraması ile elde ettikleri sonuçlarda CSP oranları %0-77 arasındadır. Yine aynı çalışmada CSP oranları T2a için %0-38, T2b için % 11-77, T3 için %25-59 olarak verilmiştir⁽³³⁾. RYRP sonrasında CSP oranları ise %0-36,4 arasında belirtilmektedir. Evrelere göre ayırıştırma yapıldığında ise T2a hastalık için %0-16,7, T2b için %0-33,3, T3a için %0-81,8, T3b için %20-50 (T3 hastalık için genel olarak %0-75) ve T4 hastalık için de %33,3-66,6 olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. Bu sonuçlar genel olarak RRP ile benzerlik göstermektedir. Ahlering ve ark.'larının tek cerrahın yaptığı vakaları inceledikleri çalışmalarında RRP grubunda CSP oranının %20, RYRP grubunda ise %16,7 olarak bulmuşlardır⁽²¹⁾. Aynı seride T2 hastalık için CSP oranları RRP ve RYRP için sı-

rasıyla %9,1 ve %4,5 'dir. Patel ve ark.'larının çalışmasında (500 hastalık) tüm seride CSP oranı %9,4'dür. İlk 100 vakalarında bu oran %13 iken sırasıyla 101-200. hastalar için %8, 201-300. hastalar için %13, 301-400. hastalar için %5 ve 401-500. hastalar için ise %8'dir. Hastaların evrelerine göre dağılım yapıldığında ise T2a için %2, T2b için %4, T2c için %2,5, T3a için %23, T3b için ise %46'dır. T4a hastalık için CSP oranı %53 olarak bildirilmiştir. Yani organa sınırlı hastalıkta RYRP için CSP oranı ortalama % 2,5 iken organa sınırlı olmayan hastalıkta bu oran %31'ler seviyesindedir. CSP'lerin (toplam 47 hasta) patoloji piyesindeki lokalizasyonlarına bakıldığında 26 (%56) posterolateral, 4 (%8,5) apeks, 4 (%8,5) mesane boynu, 2 (%4) seminal vezikül ve 11 (%23) multifokal olarak değerlendirilmiştir (34).

Di Marco ve ark.'ları RRP ve RYRP için CSP oranını sırasıyla %18,6 ve %16,5 olarak bildirmişlerdir⁽³⁵⁾. Smith ve ark.'ları da retrospektif olarak her iki gruptan 200 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında RYRP grubu için CSP oranını %15, RRP grubunda ise bu oranı %35 olarak bildirmişler, özellikle T2 ve Gleason toplamı ≤ 6 olan hastalarda RYRP'de CSP oranının anlamlı dercede düşük olduğunu saptamışlardır⁽³⁶⁾. Badlani ve ark.'ları da RYRP yaptıkları ve 5 yıllık izlem sonuçlarını verdikleri çalışmalarında CSP oranını %13 olarak belirtmişlerdir. İlk 200 hastada bu oran %12 iken, son 200 hastada oranın %5'e düştüğü görülmektedir ($p>0,05$)⁽³⁷⁾. Jaffe ve ark.'ları da artan deneyimle beraber RYRP hastalarında CSP'nin düştüğünü bildirmişlerdir. 278 hastalık serilerinde ilk 12 hastalık grupta CSP oranı %58 iken, 2. grupta (176 hasta) bu oran %23, 3. grupta (89 hasta) ise %9 olarak bildirilmiştir⁽³⁸⁾.

Novara ve ark.'larının 2012'de yayınladıkları meta-analizde RYRP sırasında ortalama 12-19 arasında lenf nodu çıkarıldığı ve pozitif nod oranının %11-24 arasında olduğu bildirilmiştir. Lenf nodu disseksiyonunun sınırları genişlediğinde komplikasyon oranının sınırlı lenf nodu disseksiyonuna göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ekstraperitoneal lenf nodu disseksiyonu yapılanlarda postoperatif lenfösel gelişiminin transperitoneal yaklaşıma göre daha fazla olduğu (%6 vs %4) bildirilmiştir. Ekstraperitoneal lenf nodu disseksiyonu yapıldığında cerrahi alana FloSeal® kullanımının lenfösel gelişimini azalttığı yönde bulgular mevcuttur. Bu grubun yaptığı meta-analiz değerlendirmesinde CSP oranı RYRP sonrasında %6,5-32 (ortalama %15) arasındadır. Ortalama CSP'liği, pT2 hastalarda %9 (4-23), pT3'lerde %37 (29-50) ve pT4'lerde ise %50'dir (40-75). Bu hastalardaki CSP'liğinin anatomik lokalizasyonlara göre dağılımı apeks için %5, anteriorda %0,6, mesane boynunda %1,6, posterolateralde %2,6, multifokal olma

oranı ise %2,2'dir. Yüksek VKİ, büyük prostat varlığı, önceden batin cerrahisi veya benign prostat hiperplazisi için cerrahi geçirenler ile orta lobu bulunan kişilerde CSP etkilenmemektedir. CSP'yi etkileyen faktörler olarak ise PSA, pT evresi, biyopsi Gleason toplamı, cerrahin eğitimi ve önceki radikal prostatektomi deneyimi, sinir koruyucu cerrahinin tipi ve dorsal ven kompleksinin kontrolü için uygulanan yaklaşım olarak bildirilmiştir. Biyokimyasal nüks açısından ise operasyon deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında açık radikal prostatektomi ile RYRP arasında fark olmadığı bulunmuştur. Kanser spesifik mortalite açısından ise henüz RYRP sonrası uzun dönem izlem sonuçları bilinmediğinden net veriler ortaya konulamamıştır⁽³⁹⁾.

Lenf Nodu Disseksiyonu. Radikal prostatektomi esnasında uygun hastalarda lenf nodu disseksiyonun (LND) sınırları hala bir tartışma konusudur^(40, 41). Cooperberg ve ark.'ları hem robotik hem de açık cerrahideki lenfadenektomi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında açık cerrahide hastaların %47,8'inde, robotik cerrahide ise %31,8'inde LND yaptıklarını bildirmişlerdir. Ancak zamanla her iki grupta da LND yapılan hastaların sayısında artış olmuştur⁽³⁹⁾. Benzer risk grubundaki hastalarda RRP ile yaklaşık 14,4 adet lenf nodu çıkarılırken, RYRP için bu sayı ortalama 9,3'dür⁽⁴⁰⁾. Memorial Sloan Kettering deneyiminde ise robot yardımlı yapılan genişletilmiş pelvik lenf nodu disseksiyonunda daha geniş bir lenf nodu alanı (ortalama 19 adet) çıkarıldığı bildirilmiştir. Bu sayı RRP için 14 adettir⁽⁴¹⁾. Aynı grup lenf nodunda metastaz oranını da RYRP için daha yüksek olarak bildirmiştir (RYRP için %13, ARRP için %9). Atuş ve ark.'ları yaptıkları çalışmada RYRP esnasında yapılan pelvik lenf nodu disseksiyonunun hastanede kalış, ortalama kan kaybı, operasyon süresi, operasyon maliyeti ve ya komplikasyonlar üzerine istatistiksel anlamlı fark yaratmadığını belirtmişlerdir⁽⁴²⁾. Torrey ve ark.'ları City of Hope Cancer Center'da orta ve yüksek risk grubundaki 44 hastada genişletilmiş pelvik lenf nodu disseksiyonu yaptıklarında ortalama 17,2 (9-34) adet lenf nodu çıkardıklarını ve %13,6 lık lenf nodu pozitifliği saptadıklarını belirtmişlerdir⁽⁴³⁾. Yazarlar, özellikle orta veya yüksek risk grubundaki hastalarda açık veya robot yardımlı pelvik lenf nodu disseksiyonunun yapılmamasının sub-optimal onkolojik sonuçlara ve belirgin oranda biyokimyasal rekürrense neden olabileceğini ifade etmektedirler⁽⁴³⁾.

Kontinans

Radikal prostatektomi yapılırken önemli primer cerrahi amaçlardan biri de kontinansın sağlanmasıdır. Cerrahi tekniğin gelişmesi, mukozanın mukozaya karşı

getirilmesi, fonksiyonel üretra uzunluğunun korunması, hem kontinansın korunması hem de darlık gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. Genç yaş, nörovasküler demetlerin korunması ve preoperatif üretra darlığının bulunmaması cerrahi sonrasında kontinansın geri dönmesi açısından önemlidir⁽¹²⁾.

RRP'lerin erken serilerinde inkontinans oranları %50 gibi yüksek oranlardadır⁽⁴⁴⁾. Walsh ve ark.'ları ise kontinans (son 4 haftada ped kullanılmaması) oranlarını 3. ay için %54, 6. ay için %80, 12. ve 18. aylar için ise %93 olarak bildirmektedirler⁽⁴⁵⁾. Penson ve ark.'larında RRP yapılan 1.288 hastada kontinans oranlarını 24. ay için %90, 60. ay için ise %88 olarak bildirmişlerdir⁽⁴⁶⁾. Dr. Frato'da 3.477 hastalık RRP serisinde kontinans oranını %93 olarak bildirmiştir⁽⁴⁷⁾. Lapor ve ark.'ları da 3., 6., 12. ve 24. aylar için kontinans oranlarını sırasıyla %74, %89, %92 ve %97 olarak rapor etmişlerdir⁽⁴⁸⁾.

RYRP'lerde kontinansın daha erken dönemde geri geldiği konusunda çeşitli görüşler mevcuttur. Özellikle prostat apeksinin çok daha iyi görülebilmemesinin üretral sfinkterin prostattan daha iyi ayrılmasına, üretra uzunluğunun korunmasına ve hemostazın daha iyi sağlanarak sfinkterde meydana gelebilecek beslenme bozukluklarının önüne geçerek bu sonuçlara ulaşıldığı düşünülmektedir. Ahlering ve ark.'ları RYRP sonrası kontinans oranlarını 1. hafta, 1. ay ve 3. ay için sırasıyla %33, %63 ve %81 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁷⁾. Aynı grubun yaptığı karşılaştırmalı bir çalışmada ise RRP ile RYRP arasında kontinans oranları arasında fark olmadığı (%75, %76) bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Tewari ve ark.'ları ise kontinansın geri dönüşünün RYRP'lerde daha erken olduğunu, hastaların %50'sinin 44. günde kontinans olduklarını, RRP grubunda ise bu sonuca postop 160. günde ulaşıldığını belirtmişlerdir⁽²⁵⁾. Pasticier ve ark.'ları da hastaların %80'ninin 9. günde kontinans olduklarını, Binder ve Kramer ise hastaların 1. ayda %50 oranında kontinans olduklarını bildirmişlerdir^(49, 50). Menon ve ark.'ları RYRP sonrası 3. ayda %96'lık bir kontinans oranı rapor etmişlerdir (51). Patel 200 hastalık serisinde 1., 3., 6., 9. ve 12. aylar için kontinans oranlarını sırasıyla %47, %82, %89, %92 ve %98 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁹⁾. RYRP sonrası kontinansın geri gelmesinde VKİ'nin de önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir. Buna göre; VKİ < 30 olanlarda 6. ayda kontinans oranı %91 iken, VKİ > 30 olanlarda bu oran %47'dir⁽⁵²⁾.

Eretil Fonksiyon

Radikal prostatektomi sonrasında görülebilen erektil disfonksiyonun nörovasküler demetlerin hasarlanması

neticesinde oluştuğu düşünülmektedir. Nörovasküler demetlere hasar çeşitli şekillerde olabilir. Buna göre direkt insizyon, hemostatik sütür veya klip, koterizasyon veya nörovasküler demetlerin çekiştirilmesi buna neden olabilmektedir. Operasyon sonrasında erektil fonksiyonun geri dönmesinde genç yaş, preoperatif potens durumunun iyi olması ve nörovasküler demetlerin korunması önemli rol oynamaktadır⁽⁵³⁾. Sinir koruyucu yaklaşımın tanımlanmasından sonra bile RRP sonrasında erektil fonksiyonun geri dönüşündeki oranlar çeşitlilik göstermekte, cerrahın yeteneklerine ve erektil disfonksiyonun tanımına göre değişiklik göstermektedir⁽¹²⁾. RRP için büyük merkezlerin sonuçlarına bakıldığında potens oranları %62–68 arasında değişmekteyken, hasta bazlı sorgulamalarda bu oranların %10-30 arasında olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁴⁾. Quinlan ve ark.'larının RRP serilerinde 50 yaşın altındaki hastalarda, nörovasküler demetlerin biri veya ikisinin korunduğu durumlarda potens oranları %90 olarak bildirilmektedir⁽⁵³⁾. Aynı seride özellikle 50 yaş üstü hastalarda nörovasküler demetler korunmazsa bu oranlar ciddi şekilde düşmektedir.

Walsh, potens durumunu sildenafil sitrat kullanılmadan veya kullanılarak gerçekleştirilen cinsel ilişki olarak tanımlamakta ve kendi serisinde 3., 6., 12. ve 18. aylar için sırasıyla %38, %54, %73 ve %86 olarak potens oranları bildirmektedir⁽⁴⁶⁾.

RYRP serilerinde ise potens oranları %79-80 arasında değişmektedir⁽⁵⁵⁾. Patel ve ark.'ları RYRP öncesi potent olan ve tek veya çift taraflı sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastaların %78'inin 1. yıl sonunda potent olduklarını bildirmişlerdir⁽⁵⁵⁾. Badani ve ark.'ları da kendi serilerinde 1 yıllık izlemde %79,2 potens oranına ulaştıklarını açıklamışlardır⁽³⁶⁾. Menon 1. ve 2. yıl için potens oranlarını %70 ve %100 olarak bildirmektedir⁽¹⁵⁾. RYRP 'de nörovasküler demetlere olan hasarın daha az olmasının sonuçlar üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Buna göre disseksiyonun antegrad yapılması, büyütülmüş görüntü sayesinde sinirler üzerinde zarar verici manevralar uygulanmaması, kan kaybının daha az olması, görüntü bozulmasına bağlı yanlış disseksiyon yapılmaması ve istenmeyen sütür, kliplene veya kesi olmaması en büyük etkenlerdir. Tewari ve ark.'ları 565 hastalık RYRP serilerinde preoperatif potent olan 60 yaşından genç hastaların %82'sinde bazı seksüel aktivitelerin olduğu ve 6. ayda %64'ünün ilişkiye girebildiklerini belirtmişlerdir. Aynı grup 60 yaşın üzerindeki hastalarda bu oranları sırasıyla %75 ve %38 olarak bildirmişlerdir⁽²⁵⁾. Bu sonuçlar ile Walsh'un RRP sonuçları örtüşmektedir. Tewari 200 RYRP ile 100 RRP'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında RYRP sonrası potensde geri dönüşün daha hızlı olduğunu, RYRP'de %50'lik potens

oranına yaklaşık 180 günde ulaşılırken, RRP'de bu orana yaklaşık 440 günde ulaşıldığını ($p < 0,05$) bildirmişlerdir⁽²⁵⁾. Hem Menon hem de Ahlering, daVinci sisteminde özellikle posterior disseksiyon yapılırken makas ve bipolar elektrokoagülasyonun kullanıma girmesi ile potens oranlarında artış sağlandığını bildirmişlerdir^(56, 17).

Fıccarra ve ark.'larının RYRP sonrası potens durumunu inceledikleri meta-analizde, 12 aylık izlem süresinin sonunda potens oranları %70-80 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda potensin açık radikal prostatektomi ile karşılaştırıldığında daha çabuk geri döndüğünü saptamışlardır. 3., 6., 12. ve 24. aylarda potens oranları sırası ile %50, %65, %70 ve %79 olarak belirtilmiştir. Postoperatif erektil disfonksiyon riskini tahmin edebilme açısından bağımsız risk faktörleri olarak hasta yaşı (> 60), preoperatif potens durumu, komorbidite indeksi, sinir koruyucu yaklaşımın genişliği, Charlson skorunun > 1 olması ve IIEF-5 skoru (Uluslar arası Erektile Fonksiyon İndeksi) kabul edilmektedir. Genç, preoperatif potens olan ve komorbiditesi olmayan bilateral sinir koruyucu yapılan hastalarda potens oranları en yüksek seviyededir. Aynı grubun derlediği meta-analizde, çift taraflı sinir korunan hastalarda potens durumunun tek taraflı sinir korunanlara göre daha iyi olduğu, disseksiyon planı açısından interfasyal ile intrafasyal arasında fark olmadığı, koterizasyonsuz ve klipsiz disseksiyonun potensin devamlılığını sağlama açısından önemli olduğu gösterilmiştir.

Ancak yine de RRP ile RYRP arasındaki potens sonuçlarını karşılaştıracak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır^(57, 58).

Komplikasyonlar

Prostat anatomisinin günümüzde daha iyi anlaşılması hangi tür radikal prostatektomi yapılırsa yapılsın hem operasyonun sonuçlarının daha iyi olmasına hem de yan etkilerinin daha az olmasına neden olmaktadır. RYRP'nin intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranları sırası ile %0-1 ve %0-13 arasındadır^(18, 19, 21). Ancak obez hastalarda (VKİ > 30 olan) postoperatif komplikasyon oranı belirgin olarak daha yüksektir (%26,3)⁽⁵²⁾.

İntraoperatif. Radikal prostatektomi ile ilgili major intraoperatif komplikasyonlar rektal yaralanma, üreteral yaralanma ve sinir (obturatuar, femoral) yaralanmasıdır. RRP serilerinde rektal yaralanma oranı %0,05–2,5 iken, RYRP'lerde bu oran %0–1'dir^(59, 19). Rektum haricinde bağırsak yaralanması oranı ise RYRP'de %0–0,95 olarak verilmektedir⁽⁶⁰⁾. RRP sırasında üreteral yaralanma %0–1,6 iken, RYRP için günümüzde üreteral yaralanma $< %0,5$ ' dir (59, 61). Patel ve ark.'ları 2 intraoperatif

komplikasyon tanımlanmış olup (%0,4), ikisi de ilk 25 vakada olan rektal yaralanmadır. Yazarlar işlem sırasında tanımladıkları bu komplikasyonu yine robot yardımı ile 3 tabaka halinde defekti kapatarak giderdiklerini bildirmişlerdir⁽⁵⁵⁾.

RYRP'ye bağlı en spesifik komplikasyon sistemin kendisine bağlı gelişendir. Robotun bozulması ve robot hataları %0,4–3 arasında rapor edilmiştir⁽⁶²⁾. Andonian ve ark.'ları ABD'de 2000 – 2007 yılları arasında yapılan 50.000 RYRP'nin 168'inde robotik sistemde fonksiyon bozukluğuna rastlanıldığını bildirmişlerdir⁽⁶³⁾. Fonksiyon bozukluğuna bağlı açık cerrahiye dönüşüm 2003 yılında %94 iken, 2007 yılında %16'ya gerilemiştir. Badani ve ark.'ları ise vakalarının %0,2'sinde (5 vaka) teknik sorunla karşılaştıklarını, bunların 2'sinde sistemi tekrar kurmak, 2'sinde şirketten teknik destek olarak, 1'inde de halihazırda bulunan 2. robot sistemlerini kullanarak sorunu giderdiklerini belirtmişlerdir⁽³⁷⁾. Hastalar preoperatif dönemde bu olasılık hakkında bilgilendirilmeli ve böyle bir durumda ne yapılacağına önceden karar verilmelidir (açık cerrahi, LRN veya operasyonun ertelenmesi gibi).

Postoperatif. Postoperatif komplikasyonlar cerrahiye bağlı spesifik komplikasyonlar ya da herhangi bir cerrahide görülebilecek komplikasyonlardır. Buna göre derin ven trombüsü oranları RRP ve RYRP için sırasıyla %1,1-7,8 ve %0-2,2'dir. RRP'de neredeyse hiç ileus tablosu rapor edilmemişken, RYRP'de bu oran %0-2,5 arasındadır. Anastomoz kaçaklarının RRP ve RYRP için oranları sırasıyla %0,1-21,7 ve %0-4,4'dür. Bunda RYRP ile anastomozun daha güvenli ve su sızdırmaz olarak yapılabilmesinin etkisi vardır. Yine mesane boynu darlığı da RRP için %0,5-9 iken RYRP için %0,5-1,6 arasındadır. RYRP'ye bağlı spesifik komplikasyonlardan biride port yeri hernisi veya kanamasıdır ki %0-2,2 olarak rapor edilmiştir⁽¹²⁾.

Novara ve arkadaşlarının RYRP sonrası perioperatif sonuçları ve komplikasyonları yayımladıkları meta-analizde RYRP'nin rutin olarak yapılmaya başlaması ile operasyon sürelerinde azalma olduğu, kan kaybı ve transfüzyon oranlarının düştüğü belirtilmiştir. Yüksek VKİ, büyük prostat hacmi, önceki geçirilmiş batin içi cerrahi girişimler veya benign prostat hiperplazisi için yapılan müdahaleler ve orta lob varlığının RYRP'yi daha zor hale getirdiğini, operasyon süresinde uzama, kan kaybı miktarında ve kateterizasyon süresinde artışa neden olduğunu saptamışlardır. Ayrıca cerrahin deneyiminin perioperatif sonuçlar ve komplikasyonlar açısından önemli olduğu bunun yanı sıra hasta özelliklerinin de (PSA, biyopsi Gleason toplamı, eşlik eden komorbiditeler) önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. RYRP'de açık radikal prostatektomi ve laparoskopik radikal pro-

statektomi ile karşılaştırıldığında kan kaybı ve transfüzyon oranları daha düşüktür⁽⁶⁴⁾.

Maliyet

RYRP, açık radikal cerrahi ile karşılaştırıldığında daha pahalı bir tedavi şeklidir. Kaba bir hesaplama ile robot ve sistemin kurulması 1,2 milyon \$, yıllık bakım masrafı 100.000 \$ ve hasta başına kullanılan tek kullanımlık aletlerin yaklaşık 1.500 \$'lık maliyeti bulunmaktadır. Aynı zamanda üretici tarafından belirlenen ve sınırlı sayıda kullanılabilen aletlerin (reposables) maliyeti de bulunmaktadır. Hastanede kalış süresinin kısa olması, kan transfüzyon oranlarının düşük olması gibi RRP'ye göre avantajları bulunsa da bu faktörler maliyeti düşürme veya iki yöntem arasındaki farkın kapatılmasında çok ciddi rol oynamamaktadır⁽⁶⁵⁾. RYRP için ortalama hasta başı maliyeti 5.410 \$ iken, RRP' de yaklaşık 1.870 \$'dır. Bu da RYRP'yi RRP'ye göre %300 daha pahalı bir metod olarak karşımıza çıkarmaktadır⁽⁹⁾.

Ancak RYRP'nin sayıca fazla yapıldığı merkezlerde (haftada 10'dan fazla vaka) RYRP ile ARRPP arasındaki maliyet makası daralmaktadır⁽⁶⁶⁾. Önümüzdeki dönemlerde robotik sistem fiyatlarında düşme, kullanılan aletlerin maliyetlerinin azalması ile RYRP ile RRP arasındaki farkın daha da azalması beklenmektedir. Loton ve ark.'ları iki sistem arasındaki maliyet farklarını irdeledikleri çalışmalarında vaka başına yaklaşık 857 \$'lık robot işletim sistemi maliyeti ve 1.705 \$'lık malzeme maliyeti olduğunu bildirmişlerdir⁽⁶⁷⁾. Menon ABD için robot maliyetinin daha uygun olabilmesi için yıllık en az 75 vaka ve her vaka başına maksimum 3 saat'lik bir sürenin uygun olduğunu belirtmiştir⁽⁶⁸⁾. Burges ve ark.'ları da RRP ile RYRP arasındaki maliyet farklarını değerlendirdiklerinde, özellikle ilk 20 vakalarında maliyet farklarının öğrenme eğrisi etkisi ile daha fazla olduğunu bildirmişlerdir⁽⁶⁹⁾. Steinberg ve ark.'ları da öğrenme eğrisinin maliyet üzerine yaptığı etkiyi araştırdıkları çalışmalarında teorik olarak 360 vakalık bir öğrenme döneminde yaklaşık maliyetin 1,3 milyon \$ (en uzun öğrenme dönemi), 24 vakalık en kısa öğrenme döneminde ise yaklaşık maliyetin 95.000 \$ olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde öğrenme eğrisi için gerekli vaka sayısı 13-200 arasında değişmektedir. Ortalama olarak 72 vaka olarak kabul edildiğinde ise bu dönemin maliyeti 217.034 \$ olarak hesaplanmaktadır⁽⁷⁰⁾.

Trifecta ve Pentafecta Etkisi

Memorial Sloan Kettering Kanser Enstitüsünden Bianco ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrasında istenilen hedefe ulaşılması halini (kansersiz olma, potent ve kontinan olma durumu) trifecta etkisi olarak tanım-

lamışlardır⁽⁷¹⁾. RRP yapılan 1.746 hastayı incelediklerinde %60'lık bir trifecta etkisi saptadıklarını bildirmişlerdir. Eastham ve arkadaşları da 1.577 RRP yapılan hasta serilerinde bu oranı %62 olarak belirtmişlerdir⁽⁷²⁾. Robotik cerrahlarda trifecta etkisini RYRP'ye uyarladıklarında, Patel ve ark.'ları RYRP'de postoperatif 18. ayda %91'lik bir trifecta sonucuna ulaştıklarını açıklamışlardır⁽⁷³⁾. Şüphesiz RYRP'nin trifecta oranı, takip süresi RRP'ye yakın sürelerle uzadıkça, PSA progresyonsuz sağkalımın düşmesine bağlı olarak azalacaktır. Ancak ne kadar azalacağını zaman (RYRP'nin onkolojik etkinliğine bağlı olarak) gösterecektir.

Yine Patel ve arkadaşları tarafından son dönemde yeni bir değerlendirme metodu olan pentafecta tarif edilmiştir. Burada trifecta'da tanımlanan parametrelere ek olarak postoperatif komplikasyon olmaması ve cerrahi sınır negatifliği ilave edilmiştir. Patel ve arkadaşları 1.111 RYRP yapılan hasta gruplarında kontinans, potens, biyokimyasal progresyonsuz sağkalım ve 12. aydaki trifecta oranlarını sırasıyla %94,6, %89,8, %96,4 ve %83,1 olarak bildirmişlerdir. Bu hastaların %94,3'ünde postoperatif komplikasyon görülmediği ve %90,7'sinde cerrahi sınırların negatif olduğunu bildirmişler ve 12. ay için pentafecta oranını %70,8 olarak vermişlerdir⁽⁷⁴⁾.

Bu değerlendirme şeklinin prostat kanseri için minimal invaziv cerrahi yapılacak hastaların beklentilerini karşılama konusunda daha doğru bir bilgi vermek için kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

Sonuç

Özellikle PSA'nın günümüzde tarama amacıyla daha sık kullanılabilir hale gelmesi prostat kanseri tanısı alan erkek sayısında da artışa neden olmuştur.

Prostatın cerrahi olarak çıkarılması lokalize prostat kanseri için en etkin tedavi metodu olarak kabul edilmektedir. Prostat anatomisinin ve nörovasküler demetlerin hem fonksiyonlarının hem de prostat ile olan ilişkilerinin daha iyi anlaşılması ve bu amaçla yapılan cerrahi tekniklerdeki iyileştirmeler hangi tür olursa olsun radikal prostatektomi sonuçlarının giderek iyileşmesine neden olmuştur.

Prostat kanseri için gündeme getirilen minimal invaziv tedavi yöntemleri cerrahi içinde yeni arayışların gelişmesine ve laparoskopinin bu amaç için kullanılmaya başlamasına neden olmuştur. Ne varki LRP öğrenme eğrisi uzun, teknik olarak da zor bir cerrahi metod olarak uygulanım alanı nispeten sınırlı kalmıştır. Robotik sistemlerinin gelişmesi ve bu sistemlerin operasyonlarda kullanılması ise tedavide yeni bir devir açmıştır. Robotik

sistemlerin sağladığı avantajların etkisi ile LRP'nin yaygınlaşma hızını azaltmıştır.

RYRP'nin amacı onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından RRP ile eşit etkinliği, minimal invaziv cerrahinin avantajları ile birleştirmek, bunu yaparken de laparoskopinin zorluklarının yaşanmamasını sağlamaktır. Ayrıca daha hızlı iyileşme, daha kısa hastanede kalış, kan kaybı ve transfüzyon oranlarının azalması ve günlük hayata daha çabuk dönüş de hedeflenen amaçlardan bazılarını oluşturur. 2012 yılı itibari ile RYRP'nin bu amaca ulaştığına dair veriler giderek çoğalmaktadır. Bunun bir göstergesi olarak günümüzde daha çok sayıda radikal prostatektomi robot yardımcı yapılar hale gelmiştir. İki yöntem arasındaki maliyet farklarının kullanılan aletlerin maliyetlerinin azalması ve robot sistemlerinin daha kolay ulaşılabilir hale gelmesi ile kapanacağı düşünülmektedir. Bu iki yöntemin sonuçlarını daha iyi değerlendirmek ve karşılaştırma yapabilmek için ise prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al.: *GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.*
2. Jemal A, Siegel R, Ward et al: *Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43-66, 2007.*
3. Platz EA, Giovannucci E.: *Prostate cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer epidemiology and prevention. New York, NY: Oxford University Press; 2006. p. 1128-1150.*
4. Center M.M, Jemal A, Tieulent J.L, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F: *International variation in prostate cancer incidence and mortality rates.: Eur J Urology 61: 1079-1092, 2012.*
5. Smith A.J: *Principles of open radical prostatectomy: Applied to Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. In: Smith A.J, Tewari A.K, editors. Robotics in urologic surgery. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 69-78.*
6. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Farr A, Apolikhin O, Lepor H: *Oncologic, functional and cost analysis of open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy. Eur Urol Supp. 9: 371-378, 2010.*
7. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al: *Prostate cancer clinical guidelines panel summary: report on the management of clinically localized prostate cancer. J Urol. 154: 2144-2148, 1995.*

8. Walsh PC: *Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique. J. Urol. 160: 2418-2424, 1998.*
9. Joseph JV, Leonhardt A, Hitendra RHP: *The cost of radical prostatectomy: retrospective comparison of open, laparoscopic and robot-assisted approaches. J Robotic Surg. 2: 21-24, 2008.*
10. Nelson JB: *Debate: open radical prostatectomy vs. laparoscopic vs. robotic. Urol Oncol. 25: 490-493, 2007.*
11. Abbou CC, Hoznek A, Solomon L, et al: *Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. J. Urol. 165: 1964-1966, 2001.*
12. Shah SR, Patel VR: *Perioperative outcomes of robotic radical prostatectomy. In: Smith A.J, Tewari A.K, editors. Robotics in urologic surgery. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 91-99.*
13. Lee DI: *Robotic prostatectomy: what we have learned and where we are going. Yonsei Med J. 50: 177-181, 2009.*
14. Brown JA, Rodin DM, Lee B, et al: *Laparoscopic radical prostatectomy and body mass index: an assessment of 151 sequential cases. J. Urol 173: 442-445, 2005.*
15. Badani KK, Fumo MJ, Menon M: *Vattikuti Institute prostatectomy (VIP) technique and current analysis of results. In: Smith A.J, Tewari A.K, editors. Robotics in urologic surgery. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 55-67.*
16. Singh A, Fagin R, Shah G, et al: *Impact of prostate size and body mass index on perioperative morbidity after laparoscopic radical prostatectomy. J. Urol. 173: 552-554, 2005.*
17. Ahlering TE, Skarecky D, Lee D, et al: *Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. J. Urol. 170: 1738-1741; 2003.*
18. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al: *Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcome. J Urol. 168: 945-949; 2002.*
19. Patel VR, Tully AS, Linday J: *Robotic radical prostatectomy in the community setting: the learning curve and beyond: initial 200 cases. J Urol. 174: 269-272, 2005.*
20. Rocco B, Matei DV, Melegari S, et al: *Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive cen- tre: a matched-pair analysis. BR. J. Urol. 104: 991-995, 2009.*
21. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al: *Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology 63: 820-822, 2004.*
22. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al: *Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. Br J Urol 103: 448-453, 2009.*
23. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, et al: *A prospective, nonrandomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. Br J Urol 194: 534-539, 2009.*
24. Carlsson S, Nilsson AE, Schucmacher MC, et al: *Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology 75: 1092-1097, 2010.*
25. Tewari A, Srivasatava A, Menon M, et al: *A prospective comparison of radical retropubic and robot assisted prostatectomy: experience in one institution. BJU Int 92: 205-210, 2003.*
26. Webster TM, Herrell SD, Baumgartner RG, et al: *Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy: assessment of perioperative pain. AUA Abstract, presented May 8, 2004.*
27. Patel HR, Linares A, Joseph JV: *Robotic and laparoscopic surgery: cost and training. Surg Oncol 18:242-246, 2009.*
28. Menon M, Tewari A, Baise B, et al: *Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. Urology 60: 864-868, 2002.*
29. Cathelineau X, Rozet F, Vallancien G: *Robotic radical prostatectomy: the European experience. Urol Clin North Am 31: 693-699, 2004.*
30. Brandina R, Berger A, Kamoi K, Gill IS: *Critical appraisal of robotic-assisted radical prostatectomy. Current Opinion in Urology 19: 290-296, 2009.*
31. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, et al: *Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long term results of 1143 patients from a single institution. J Clin Oncol 12: 2254-2263, 1994.*

32. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 167: 528-534, 2002.
33. Weider JA, Soloway MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 160: 299-315, 1998.
34. Patel VR, Shah SR, Arend D: Histopathologic outcomes of robotic radical prostatectomy. *Sci World J* 6: 2566-2572.
35. DiMarco DS, Ho KL, Leibovich BC: Early complications and surgical margin status following radical retropubic prostatectomy (RARP) compared to robot-assisted laparoscopic prostatectomy (RALP). *J Urol* 173: 277, 2005.
36. Smith Jr JA, Chan RC, Chang SS, et al: A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 178: 2385-2390, 2007.
37. Badani KK, Kaul S, Menon M: Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 100: 1951-1958, 2007.
38. Jaffe J, Castellucci S, Cathelin X: Robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a single institutions learning curve. *Urology* 73: 127-133, 2008.
39. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, et al: Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 62:382-404, 2012.
40. Cooperberg MR, Kane CJ, Cowan JE, Carroll PR: Adequacy of lymphadenectomy among men undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Br J Urol* 105: 88-92, 2009.
41. Yee DS, Katz DJ, Godoy G, et al: Extended pelvic lymph node dissection in robotic-assisted radical prostatectomy: surgical technique and initial experience. *Urology* 75: 1199-1204, 2010.
42. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, et al: Prospective evaluation of concomitant lymphadenectomy in robot-assisted radical prostatectomy: preliminary analysis of outcomes. *J Endourol* 20: 514-518, 2006.
43. Wilson T, Torrey R: Open versus robotic-assisted radical prostatectomy: which is better?. *Curr. Opinion in Urology* 21: 200-205, 2011.
44. Geary ES, Dendinger TE, Friehe FS, et al: Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 45: 1000-1006, 1995.
45. Walsh PA, Marschke P, Ricker D, et al: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 55:58-61, 2000.
46. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al: 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 173: 1701-1705, 2005.
47. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS: Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol* 34: 259-269, 2008.
48. Lepor H, Kaci L, Xue X: Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. *J Urol* 171: 1212-1215, 2004.
49. Pasticier G, Rietbergen JBW, Guillonneau B, et al: Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol* 40:70-74, 2001.
50. Binder J, Kramer W: Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 87: 408-410, 2001.
51. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al: The technique of apical dissection of the prostate and urethrovesical anastomosis in robotic radical prostatectomy. *BJU Int* 93: 715-719, 2004.
52. Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, et al: Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology* 65: 740-745, 2005.
53. Quinlan DM, Epstein GI, Carter BS, et al: Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 145: 998-1002, 1991.
54. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al: Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 162: 433-438, 1999.
55. Patel VR, Thaly R, Shah K: Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int* 99: 1109-1112, 2007.
56. Menon M, Tewari A, Vattikuti Institute Prostatectomy Team: Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: An interim analysis of results and technical points. *Urology* 61 (suppl 4A): 10-20, 2003.

57. Eastham JA: *Robotic-assisted prostatectomy: is there truth in advertising?*. *Eur Urol* 54: 720-722, 2008.
58. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G et al: *Systematic review and meta analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy*. *Eur Urol* 62: 418-430, 2012.
59. Gheiler EL, Lovisolo JA, Tiguert R, et al: *Results of clinical care pathway for radical prostatectomy patients in an open hospital-multiphysician system*. *Eur Urol* 35: 210, 1999.
60. Menon M, Tewari A, Peabody JO, et al: *Vattikuti Institute Prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience over 1100 cases*. *Urol Clin North Am* 31: 701-717, 2004.
61. Fischer B, Engel N, Fehr JL, John H: *Complications of robotic assisted radical prostatectomy*. *World j Urol* 26: 595-602, 2008.
62. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, et al: *Da Vinci robot error and failure rates: single institution experience on a single three- arm robot unit of more than 700 consecutive robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies*. *J Endourol* 21: 1341-1344, 2007.
63. Andonian S, Okeke Z, Deidre A, et al: *Device failures associated with patient injuries during robot-assisted laparoscopic surgeries: a comprehensive re-view of FDAMAUDE database*. *Can J Urol* 15: 3912-3916, 2008.
64. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M et al: *Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy*. *Eur Urol* 62: 431-452, 2012.
65. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Su LM: *Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach*. *Surg Oncol* 18: 233-241, 2009.
66. Patel HR, Linares A, Joseph JV: *Robotic and laparoscopic surgery: cost and training*. *Surg Oncol* 18: 242-246, 2009.
67. Lotan Y, Cadeddu JA, Gettman MT: *The new economics of radical prostatectomy: cost comparison of open, laparoscopic and robot assisted techniques*. *J Urol* 172: 1431-1435, 2004.
68. Menon M, Shrivastava A, Tewari A: *Laparoscopic radical prostatectomy: conventional and robotic*. *Urology* 66:101-104, 2005.
69. Burges SC, Fatih A, Castle EP, Davis R, et al: *Cost analysis of radical retropubic, perineal and robotic prostatectomy*. *J Endourol* 20: 827-830, 2006.
70. Steinberg PL, Merguerian PA, Bihrlle W 3rd, et al: *The cost of learning robotic-assisted prostatectomy*. *Urology* 72: 1068-1072, 2008.
71. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA: *Radical prostatectomy: long term cancer control and recovery of sexual and urinary function (trifecta)*. *Urology* 66 (suppl 5): 83-94, 2005.
72. Eastham JA, Scardino PT, Kattan MW: *Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram*. *J Urol* 179: 2207-2210, 2008.
73. Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, et al: *Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high volume surgeon*. *Br J Urol* 106: 696-702, 2010.
74. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, Camacho I, Coughlin G, Rocco B: *Pentafecta: A new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy*. *Eur Urol* 59:702-707, 2011.

Prostat Kanserinde Radyoterapi

Dr. Evrim Tezcanlı, Dr. Melahat Garipağaoğlu, Dr. Meriç Şengöz

Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Prostat kanseri özellikle batı toplumunda en sık rastlanan ileri yaş erkek kanseridir. Yavaş seyirli oluşu ve farklı tedavi modalitelerinin kullanılabilmesi bir yandan multimodal yaklaşım gerektirmekte, diğer yandan geç dönem takip ve yan etkilerin iyi değerlendirilmesinin önemini hissettirmektedir. Bu alanda yapılan çok sayıda çalışma uzun soluklu olmak zorundadır. Her bölümün diğer branşlara ait çalışma sonuçlarını da yakından izlemesi gerekmektedir. Herşeyden önemlisi de ek sağlık sorunları yoğun olan prostat kanserli hasta grubunun tanı ve tedavi kararı aşamalarında bilinçlendirilerek bu karara ortak olmalarının sağlanmasıdır.

Prostat kanserinin her evresinde ve tüm prognostik gruplarda radyoterapi (RT) tedavide yer alabilir. Meta-statik evrenin palyatif yaklaşımlarını ve opere edilmiş hastaların adjuvan kurtarma tedavilerini bir yana bırakırsak primer küratif RT her tür lokalize hastalıkta seçilebilir. Bu hastaların erken evre ve düşük riskli olanlarında yakın (aktif) izlem ya da cerrahinin alternatifi ise kullanılacak RT’de eksternal foton, proton ya da brakiterapi olabilir. Aynı şekilde ileri evre ve yüksek riskli hastalarda da seçilen RT tekniği ne olursa olsun ek olarak sistemik androjen baskılama tedavisi (ABT) şemalarından uygun olanın eklenmesi sözkonusudur. Bu durumda, ilk aşamada, erken ya da ileri evre ve düşük, orta, yüksek hatta çok yüksek riskli grupların birbirinden ayrılması gerekir. Bu ayrıştırmada kullanılan faktörler birçok çalışmada ortaya konulmuş ve prostat kanserli hastaların başlangıç PSA değeri, biyopsi Gleason toplamı, klinik-radyolojik evreleme sonrası eğer opere edilmişlerse histopatolojik bulgularla uyumluluğu ve tedavi sonrasındaki uzun süreli izlemde biyokimyasal kontrol ve yaşam oranlarına bakılarak risk grupları kategorize edilmiştir. Genelde birbiriyle uyumlu sonuçlar veren bu

www.kanservakfi.com

öngörü tablolarından hangisi kullanılırsa kullanılsın karar aşamasında seçilecek tedavi ile ilgili erken ve geç dönem başarı oran ve sürelerinin yanısıra olası yan etki ve komplikasyonların da gözönüne alınması ve tartışılması gerekir.

Prostat kanseri RT’indeki en belirgin gelişmeler doz arttırımının iyi sonuç verdiğinin gösterilmesiyle başlamış ve ABT ile ortak kullanımının olumlu etkileriyle devam etmiştir. Yüksek doza ulaşmanın yollarının araştırılması, daha iyi görüntüleme, hassas hedef belirleme, 3 boyutlu bilgisayarlı planlama ve doz dağılımının sınırlı tutularak etraf riskli dokuların korunması giderek geliştirilmiştir. Bu sayede yaygınlaşan konformal ve IMRT/IGRT (intensity modulated radiotherapy/ image guided radiotherapy) tedavileriyle etkin dozlar güvenle verilir hale gelmiş, yan etkiler azaltılabilmektedir. Ek ABT’nin hangi durumlarda ne kadar gerektiğini ve kullanım süresini belirleyen çalışmaların olumlu sonuçları ortaya konulduğunda da özellikle ileri evrede kombine tedaviler yeni standart oluşturmuştur.

Bu bölümde özetle erken ve ileri evre lokalize prostat kanserinde RT’nin yerini belirleyen çalışmalar ve kullanılan teknikler hakkında bilgiler aktarılmıştır.

PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI

Çoğu prostat kanseri PSA’nın yaygın olarak kullanılmasıyla dolayı erken tanı almaktadır. Bu kanserlerin birçoğu iyi seyirli olup tedavi planlanırken bu durum gözönünde bulundurulmalıdır. Erken evre prostat kanserinin tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri, radikal prostatektomi, RT (eksternal veya brakiterapi) ve düşük riskli uygun hastalarda takiptir. RT genelde erken evre prostat kanserinin tedavisinde tek başına uygulanırken, orta ve yüksek riskli hastalığın tedavisinde eşzamanlı

olarak ABT uygulanabilir. Lokalize – lokal ileri (meta- statik evrede olmayan prostat dışı hastalık) prostat kan- serli hastalarda, klinik özellikle, fizik muayene bulguları, tedavi olanaklarının uygunluğu ve hastanın tercihi dikkate alınarak, başlangıç tedavisi olarak ABT ile birlikte veya yalnız RT, radikal prostatektomi veya aktif izlem uygulanabilir. Radikal prostatektomi ve modern RT prospektif randomize klinik çalışmalarda kar- şılaştırılmamış olsalar da her iki yöntemle elde edilen tedavi başarısı benzerdir. Hem eksternal RT, hem de brakiterapi uygun hastalara uygulandığında radikal pro- statektomi ile benzer sonuçlar elde edilir. Prostat kanseri için risk gruplarına göre ayrıntılı tedavi seçenekleri ve RT endikasyonları Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Risk grupları ve bu gruplara önerilen tedavi yöntemleri.

Düşük Risk cT1c - T2a, PSA <10 ng/mL, Gleason toplamı ≤ 6	<10 yıl yaşam beklentisi olan hastalarda aktif izlem veya definitif Radyoterapi > 10 yıl yaşam beklentisi: Radyoterapi, radikal prostatektomi veya aktif izlem, eğer cerrahi sınır (+) ise radikal prostatektomi sonrası adjuvan Radyoterapi
Orta Riskli cT2b, PSA: 10-20 ng/mL, Gleason toplamı 7	< 10 yıl yaşam beklentisi: aktif izlem, Radyoterapi ± kısa süreli androjen blokajı terapisi veya radikal prostatektomi > 10 yıl yaşam beklentisi: Radyoterapi ve kısa süreli hormonoterapi, tek başına yüksek doz Radyoterapi veya radikal prostatektomi
Yüksek Riskli T2c, PSA>20 ng/mL, Gleason toplamı ≥8	Neoadjuvan/eşzamanlı ve adjuvan hormonoterapi ile beraber Radyoterapi, cerrahi sınır (+) ise adjuvan Radyoterapi
Lenf nodu (+)	Uzun süreli androjen blokajı ve Radyoterapi

Klinik çalışmalara göre PSA kontrolü RT tedavisi sı- rasında uygulanan doz fraksiyonasyon şemasından etki- lenmektedir^(1,2). Tek merkezli doz arttırım çalışmalarında etkinlik ve terapötik etkiyi arttırdığının bildirilmesi ile bu konu prostat kanseri ile ilgili araştı- rımlar arasında önem kazanmıştır. Özellikle konformal ve IMRT çalışmalarında biyokimyasal kontrol ve toksite- tadaki azalma 2 boyutlu RT ile karşılaştırıldığında, çok gelişmiştir.

RT’den sonra gelişebilecek olan biyokimyasal yine- lemenin tanımlanması, tedaviden sonra bir miktar nor- mal prostat dokusu kalması ve serum PSA düzeylerinin saptanamayan düzeylere düşmemesinden dolayı kom- plektir. Phoenix kriterlerine göre biyokimyasal nüks eksternal RT ya da brakiterapiyi takiben elde edilen en düşük değerden sonraki PSA değerinin 2 ng/mL veya daha fazla yükselmesidir.

PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

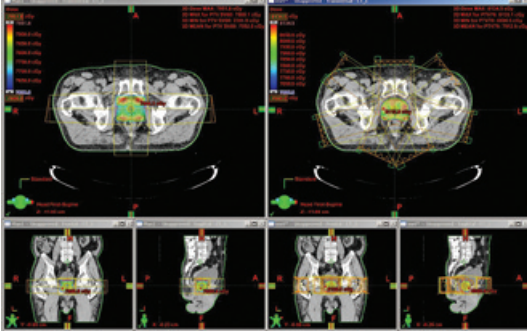
Bu bölümde eksternal RT ve brakiterapi uygulanma teknikleri tanıtılacaktır. Ayrıca hastalığın evresi, başlan- gıç PSA düzeyi, Gleason toplamı dikkate alınarak has- talar düşük, orta ve yüksek risk grubunda sınıflandırılarak hangi evrede hangi tekniklerin uygula- nabileceği tartışılacaktır.

Prostat kanseri hastaların büyük çoğunluğunda pro- stat içinde multisentrik başlar ve hastalıklı alanlar gö- rüntüleme yöntemleriyle kesin sınırlarla ayrılamaz. Bu nedenle RT’de hedef tüm organdır. Hastalığın seminal vezikül ve lenf nodu yayılımı durumunda veya yüksek tutulum olasılığı varsa bu yapılar da hedefler içine alınarak planlama yapılır^(3, 4). Yüksek evre, Gleason top- lamı ve PSA düzeyi hem seminal vezikül hem de pelvik lenf nodu metastazı olasılığını artırır^(5, 6). Bu nedenle PSA düzeyi, 2010 TNM evrelendirme sistemine dahil edilmiştir⁽⁷⁾. Prostat rektum, ince bağırsaklar ve mesa- nenin komşuluğunda yer alır. Uygulamada sağlıklı dokuların radyasyondan korunmasıyla gastrointestinal ve üriner sistem toksitesi engellenebilir, azaltılabilir. Rad- yoterapi uygulamalarında temel ilke sağlıklı dokuların korunarak tümörde maksimum kontrol dozu elde edil- mesidir⁽⁸⁾.

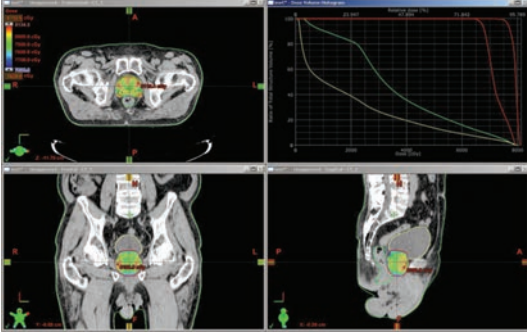
Eksternal Radyoterapi

Konformal RT’ye göre daha gelişmiş bir teknik olan IMRT ile sağlıklı dokuları koruyarak hedefe yeterli ve yüksek dozda RT uygulanması mümkündür. Bu yön- temde hedef etrafında radyasyona maruz kalan normal doku miktarı konformal RT’ye göre çok daha azdır (Şe- kil 1). Doz dağılımında hedefin etrafında hızlı doz düşüşü elde edilerek normal dokular daha iyi korunur (Şekil 2). Son 10 yıldır IMRT tekniği ülkemizde de yay- gın olarak kullanılmaktadır. İki tekniği karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar olmasa da, IMRT tek- niği ile, konformal RT’ye göre daha iyi tümör kontrolü sağlandığı ve rektum, kolon, ince bağırsaklar, mesane ve penil dokular gibi normal dokularda daha iyi koruma elde edildiği dozimetrik ve klinik çalışmalarda gösteril- miştir^(9, 10, 11).

Şekil 1: Üç Boyutlu konformal radyoterapi ve IMRT planlarının karşılaştırılması.



Şekil 2: Prostata yönelik IMRT tekniği kullanılarak elde edilen doz dağılımı.



Ayrıca IMRT tekniği ile hedef içinde farklı doz alanları- yoğunlukları oluşturmak mümkündür. Bu sayede aynı tedavi fraksiyonunda prostata, seminal veziküllere ve lenf nodlarına farklı dozlar verilebilir. IMRT tekniği statik- dinamik multileaf kollimatörleri olan veya tomoterapi ve ark tedavisi yapan lineer hızlandırıcılarla uygulanabilir. Ancak hedef etrafında hızlı doz düşüşü nedeniyle hedefin uygun görüntüleme yöntemleriyle uygun şekilde tanımlanması yeterli doz elde edilmesinde belirleyicidir.

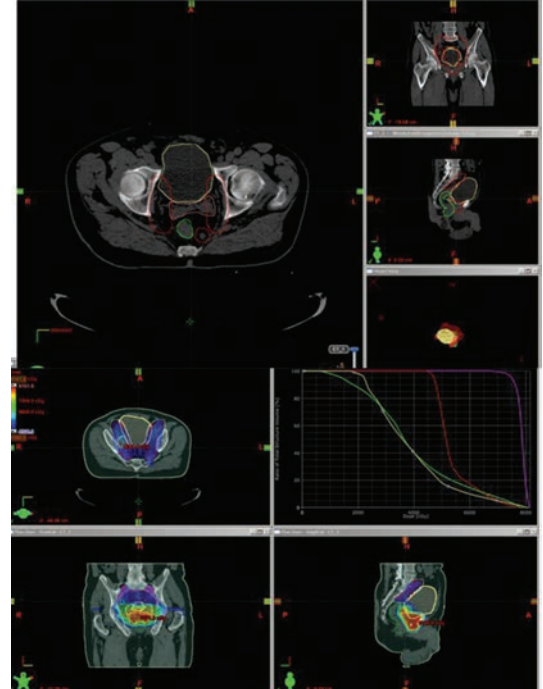
Seminal vezikül ve prostatta hastalık varlığı, tercihen rektal koil (helezon) ile yapılan T2 ağırlıklı prostat MR ve halen teknik nedenlerle klinikte kullanımı sınırlı olan colin – PET ile belirlenebilir. MR spektroskopisi veya colin – PET ile prostat içinde tümör alanları tanımlanabilirse bu bölgeler prostat içinde tanımlanarak, daha fazla doz verilebilir. MR spektroskopisinin duyarlılığı biyopsi alındıktan sonra oluşan hemorajiler nedeniyle bir yıl süreyle azalır.

Set-up ve planlama amacıyla görüntüleme: Planlama ve tedavide tekrarlama kolaylığı, hasta konforu gibi nedenlerle genellikle supin (sırtüstü) pozisyonda set-up tercih edilir. Set-up güvenliğini artırmak amacıyla prostata altın markerlar (belirleyiciler) yerleştirilir. Oluşan

ödemi azaltmak amacıyla bu işlem planlamadan yaklaşık bir hafta önce yapılmalıdır.

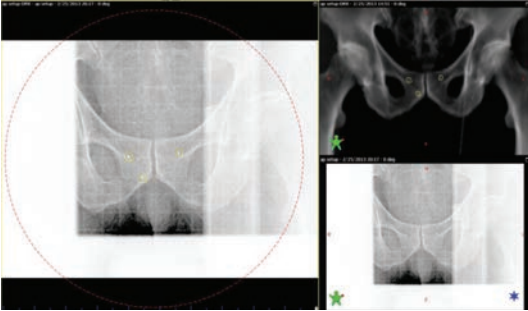
Hasta tedavi pozisyonunda iken alınan BT görüntüleri üzerinde hedef ve riskli organlar (OAR) tanımlanır. MR ve BT görüntüleri çakıştırılarak elde edilen hibrid görüntüler hedef tanımında kesinliği artırır. Rektum, mesane, ince bağırsaklar, femur başları ve penil bulb planlamada korunması gereken OAR içinde yer alır. Öncelikle varsa fizik muayene veya görüntüleme ile belirlenen tümör hacmi “gross target volume” (GTV) ve klinik olarak hastalıklı olarak kabul edilen dokular “clinical target volume” (CTV) olarak tanımlanır. Tüm prostat dokusu (CTVprostat)ve genellikle seminal vezikül (CTVseminal vezikül) hedef olarak kabul edilir. Seçilmiş hastalarda pelvik lenf nodları da (CTVLN) hedef içinde yer alır (Şekil 3). Postoperatif ışınlamalarda tümörün yayılım yeri ve histopatolojik bulgulara göre prostat loju, seminal veziküller ve lenf nodları hedef hacim içinde yer alır. Tedavi sırasında oluşabilecek organ yer değiştirmesi ve set-up hataları dikkate alınarak CTV’yi çevreleyecek şekilde emniyet payı eklenerek “planning target volume” (PTV) oluşturulur. RT tedavi planlaması cihazlarında uygulanan tekniğe bağlı olarak bilgisayarlı doz planlaması yapılır, OAR dozunun tolerans dozları içinde kaldığı ve hedefte yeterli doz elde edilen plan seçilir. Daha sonra genellikle “network” aracılığıyla plan tedavi cihazına iletilir.

Şekil 3: Prostata yerleştirilen markerlar sayesinde tedavi pozisyonunun belirlenmesi.

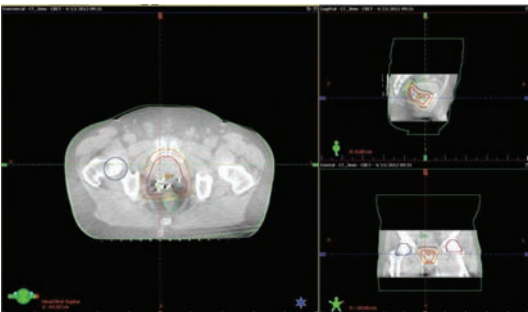


IMRT tekniğinde hedef etrafında oluşan hızlı doz düşüşi nedeniyle tedavide set-up doğruluğu çok önemlidir. Her tedaviden önce set-up doğrulaması ve gerekirse düzeltme yapılarak tedavi uygulanır. Bu amaçla lineer hızlandırıcılar içinde olan MV, kV ve CBCT görüntülemeler sıklıkla kullanılır. Bunun dışında ultrasonografi ve magnetik markerlar ile izleme de kullanılabilir. Prostatın rektum ve mesane gibi içi boş organlarla yakın komşuluğu nedeniyle bu organların boş ve dolu olmalarına göre prostat yer değiştirebilir. MV ve kV görüntülemelerde yumuşak doku dansitesi ayırımı yapılamayacağından prostata yerleştirilen markerların görüntülenerek planlama görüntüleriyle karşılaştırılmaları gerekir (Şekil 4). Tedavi sırasında prostatın yanında rektum ve mesanenin yerleşimi CBCT ile kolaylıkla ve doğru olarak belirlenir. Bu nedenle hedefin kısmen rektum ve mesaneyi içerdiği postoperatif uygulamalarda CBCT tercih edilir (Şekil 5).

Şekil 4: Pelvik lenf nodlarının da hedefe dahil edildiği hacimlerin belirlenmesi ve IMRT tekniği kullanılarak elde edilen doz dağılımı.



Şekil 5: Postoperatif RT uygulaması sırasında CBCT görüntülerinden yararlanılarak tedavi pozisyonunun ayarlanması.



Karbon –iyon ve proton gibi partiküler ışınlar, fotonlara göre yüksek “linear energy transfer” (LET) değerleriyle daha yüksek radyobiolojik eşdeğer doz elde edilmesini sağlarlar. Pratikte en sık uygulanan ve deneyim olan protonların, yüksek LET değeri yanında “bragg-peak” özellikleri nedeniyle fiziksel doz dağılımı avantajı da vardır.

Stereotaktik RT ile yüksek fraksiyon dozu ve daha az fraksiyon sayısı kullanarak tedavi zamanını azaltmak, hasta konforu açısından katılıdır. Düşük riskli prostat kanserli hastalardaki etkinliği, fraksiyone RT ile karşılaştırılabilir^(12, 13, 14). Ancak daha uzun izlem süresine ihtiyaç vardır.

Prospektif randomize çalışmalardan oluşan, verilen radyasyon dozunun 64-70 Gy ve 74-80 Gy olduğu grupları karşılaştıran ve 2812 hastayı içeren bir meta-analizde biyokimyasal kontrolün, tüm risk gruplarında, dozla anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte genel sağkalım avantajı gösterilememiştir. IMRT, IGRT, proton ve brakiterapi- eksternal kombine uygulamalarla prostata 81Gy doz güvenle uygulanabilir. Ancak artan dozun sağkalıma katkısı halen yeterince açık değildir^(16, 17).

Tedavi zamanının kısalması da biyokimyasal kontrolü artırır. 70 Gy ve üzerinde doz verilen, cT1-T2 evrede, 4338 hastayı içeren çalışmada biyokimyasal kontrolün tedavi zamanıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu sonuç, hipofraksiyonasyonun test edildiği süregelen çalışmalarla gösterilebilir, halen tedavi başarısı karşılaştırılabilir düzeydedir^(19, 20). Gelecekte hipofraksiyonasyon, yeterli izlem süresi ve güvenli uygulama ile standart tedavi olabilir.

Klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla prostat kanserinde lenf nodu metastazı varlığı çeşitli nomogram ve bilgisayara uyarlanmış programlarla tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Bu sayede pelvik lenf nodlarına RT uygulanacak hasta grubu belirlenebilir.

ABT ile eksternal RT'nin birlikte kullanılmasıyla genel sağkalım ve kansere özgü sağ kalımda artış elde edilebilir.

Komplikasyonlar

IMRT- IGRT gibi modern tekniklerle prostat kanserinde eksternal RT sonrası tedaviye bağlı yan etkiler çok azalmıştır. En sık görülen komplikasyonlar gastrointestinal, üriner sistemlerdedir. Erken dönemde uygulanan teknik ve hastaya bağlı olarak %5-30 arasında değişen sıklıkta rektit ve proktit, daha az sıklıkla tenesmus, diare ve urgency, abdominal kramp görülür. Grade III ve daha az yan etki, 74Gy'in üzerinde tedavi dozu verilen hastalarda uygulanan teknik, hasta ve tedavi hacmine bağlı olarak %1-5 arasındadır⁽²¹⁾. Erken dönemde hastaların yaklaşık yarısında sık idrara çıkma, ağrılı idrar, sistit, üretrit görülebilir. Genellikle tedaviden 3 hafta sonra kaybolur. Geç üriner komplikasyonlar üretral striktür, sistit, hematüri ve mesane kontraktürü olarak nadiren görülür. Grade III ve üzeri komplikasyonlar ge-

nellikle uretral striktür biçiminde ve %7 civarındadır. Seksüel fonksiyonlarda bozulma genellikle erektil fonksiyonlarda bozulma biçimindedir ve %35-45 oranında görülür. Görülme oranı hastanın tedavi öncesinde cinsel performans düzeyi, ABT alması, PSA düzeyi ile ilişkili bulunmuştur⁽²²⁾. RT uygulanması sırasında penis ve ilgili bulbus penis, corpus spongiosum, korporal gövde dokularının radyasyona maruz kalması impotensi artırır⁽²³⁾. Yetmezlik fraktürleri özellikle ABT alan hastalarda daha sık görülür. Metastazla ayrımları çok önemlidir⁽²⁴⁾. Prostat kanserli hastalarda RT sonrası ikincil malignite görülme sıklığı azdır.

Brakiterapi

Brakiterapi tekniği radyoaktif kaynakların prostata yerleştirilerek yüksek doz radyasyonun hedefte sınırlandırılmasına olanak verir. Düşük riskli ve seçilmiş orta derecede riskli hastalarda eksternal RT ile karşılaştırılabilir başarı sağlar. Ayrıca yüksek riskli grupta eksternal RT ile kombine edilebilir. Ancak brakiterapi genel anestezi alabilen, prostat gland büyüklüğü 60 gramdan az, retansiyon gibi üriner sistem yakınmaları ve uygulamayı zorlaştıracak pubic arcus problemi olmayan seçilmiş lokal hastalıkta uygulanabilir. Daha önce pelvik RT veya operasyon öyküsü, üriner obstrüksiyon nedeniyle TUR ise brakiterapi için relatif kontrendikasyondur. Düşük doz oranlı ("low dose rate" -LDR) brakiterapi tek fraksiyonda kalıcı seedler yerleştirilerek uygulanır. Yüksek doz oranlı ("high dose rate" -HDR) brakiterapi ise bir kaç fraksiyonda tamamlanır.

Brakiterapi komplikasyonları üriner sistem, rektum ve seksüel fonksiyonlarla ilgilidir. Sık sık idrara çıkma, noktüri, urgency gibi akut üriner sistem yakınmaları zamanla azalır. Prostat hacmi büyük ve tedavi öncesi üriner sistem yakınmaları olan hastalarda daha sık görülür. Geç üriner sistem yan etkileri de görülebilir.

REFERANSLAR

- 1- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 294: 1233-1239, 2005.
- 2- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 70: 67-74, 2008.
- 3- Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):391-402.
- 4- Stephenson JA, Wiley AL Jr. Current techniques in three-dimensional CT simulation and radiation treatment planning. *Oncology (Williston Park)*. 1995 Nov;9(11):1225-32, 1235; discussion 1235-40. Review.
- 5- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1995 Jul;154(1):131-8.
- 6- 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 May 14;277(18):1445-51. Erratum in: *JAMA* 1997 Jul 9;278(2):118.
- 7- TNM
- 8- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Dec 1;18(23):3904-11.
- 9- Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, Holmes JA, Reeve BB, Godley PA, Carpenter WR, Chen RC. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012 Apr 18;307(15):1611-20. doi: 10.1001/jama.2012.460.
- 10- Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, Brandon GG, Bayouth JE. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):151-60. Epub 2005 Sep 28.
- 11- Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):654-62.

- 12- Buyyounouski MK, Price RA Jr, Harris EE, Miller R, Tomé W, Schefter T, Parsai EI, Konski AA, Wallner PE. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Apr;76(5):1297-304.
- 13- Townsend NC, Huth BJ, Ding W, Garber B, Moorville M, Arrigo S, Lamond J, Brady LW. Acute toxicity after cyberknife-delivered hypofractionated radiotherapy for treatment of prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011 Feb;34(1):6-10.
- 14- Jabbari S, Weinberg VK, Kaprealian T, Hsu IC, Ma L, Chuang C, Descovich M, Shiao S, Shinohara K, Roach M 3rd, Gottschalk AR. Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: technique, early toxicity, and PSA response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):228-34.
- 15- Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
- 16- Lee WR. We need better randomized comparisons of prostate cancer. *Cancer.* 2010 Jan 15;116(2):270-2.
- 17- Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):682-9
- 18- Thames HD, Kuban D, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiother Oncol.* 2010 Jul;96(1):6-12.
- 19- Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 May 1;71(1):16-22.
- 20- Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Sep 1;78(1):11-8.
- 21- Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer.* 2005 Feb 14;92(3):488-98.
- 22- Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, Hembroff L, Sadedtsky N, Saigal CS, Litwin MS, Klein E, Kibel AS, Hamstra DA, Pisters LL, Kuban DA, Kaplan ID, Wood DP, Ciezki J, Dunn RL, Carroll PR, Sanda MG. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA.* 2011 Sep 21;306(11):1205-14.
- 23- Roach M 3rd, Bae K, Lawton C, Donnelly BJ, Grignon D, Hanks GE, Porter A, Lepor H, Venketesan V, Sandler H. Baseline serum testosterone in men treated with androgen deprivation therapy and radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Dec 1;78(5):1314-22
- 24- Iğdem S, Alço G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoğlu K, Unalan B, Turkan S, Okkan S. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 1;77(3):818-23

Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde (cT3) Tedavi

Dr. Asif Yıldırım

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

Giriş:

Prostat kanseri günümüzde daha genç yaştaki erkeklerde ve daha yüksek oranda organa lokalize evrede tanı konulabilmektedir. Geçmişte yeni tanı alan prostat kanseri hastalarının yaklaşık %40'ı klinik T3 (cT3) evresindeyken, bu oran günümüzde %5 ile %15 arasında değişmektedir^(1,2).

cT3 prostat kanserinde en yaygın uygulanan tedaviler radyoterapi + hormonoterapi veya radikal prostatektomidir. cT3 prostat kanserinde radikal prostatektomi ile radyoterapiyi karşılaştıran iyi kalitede ve büyük sayılı randomize klinik çalışma bulunmamaktadır.

Radyoterapi + hormonoterapi / sadece hormonoterapi: cT3 prostat kanseri tedavisinde radyoterapi + hormonoterapi ile sadece hormonoterapinin karşılaştırıldığı 3 adet Faz III klinik çalışma bulunmaktadır⁽³⁻⁵⁾. İskandinav Prostat Kanseri Grubu çalışmasında toplam 875 hasta değerlendirilmiştir ve bu hastaların %78'ini cT3 prostat kanseri hastaları oluşturmaktadır⁽³⁾. Ortanca 7,6 yıllık takip sonrasında 10-yıllık kansere özgü mortalitede %12'lik azalma bildirilmiştir (Tablo 1). Beş yıl sonrasında yapılan yan etkiler açısından değerlendirmede üriner ve gastrointestinal yan etkiler radyoterapi kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunsada bu yan etkilerin yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin belirgin olmadığı vurgulanmıştır⁽⁶⁾.

Eksternal radyoterapi uygulamasında üç önemli nokta bulunmaktadır. Birincisi radyoterapinin alanı (sadece prostat veya tüm pelvis), ikincisi hormonoterapi eklenmeli midir ve üçüncüsü eklenecekse süresi ne olmalıdır?

cT3 prostat kanseri hastalarının dörtte birinde gizli lenf nodu metastazı bulunmaktadır⁽⁵⁾. İki randomize klinik çalışmada sadece prostat ile tüm pelvis radyoterapisi www.kanservakfi.com

karşılaştırılmıştır^(6,7). RTOG-9413 çalışmasında klinik lokalize (cT1c – cT4) ve tahmini lenf nodu metastazı \geq 15 olan 1323 prostat kanseri hastası konvansiyonel teknikle uygulanan tüm pelvis radyoterapi (pelvise 50,4 Gy ve prostata 70,2 Gy) koluna yada sadece prostat radyoterapi (prostata 70,2 Gy) koluna randomize edilmiştir⁽⁷⁾. Ortanca 6,6 yıllık takip sonrasında; radyoterapi kolları arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 1.: Radyoterapi + hormonoterapi ile sadece hormonoterapinin karşılaştırıldığı Faz III çalışmalar.

	Hasta Sayısı	Ortanca Takip Süresi, Yıl	Sonuçlar
Scandinavian Prostate Cancer Group (3)	875	7,6	10 yıllık kansere özgü mortalite: %12 / %24 (p<0,001) 10 yıllık biyokimyasal nüks: %25,4 / %74,7 (p<0,001)
Intergroup - NCIC (4)	1205	6	10 yıllık kansere özgü mortalite: %15 / %23
French (5)	263	5,6	5 yıllık lokal nüks: %9,7 / %29 (p<0,0002) 5 yıllık uzak metastaz: %3 / %10,8 (p<0,018)

Diğer bir randomize klinik çalışmada 444 cT1b-T3 prostat kanseri hastası tüm pelvis radyoterapi (pelvise 46 Gy, prostata 66-70 Gy) ve sadece prostat (66-70 Gy) radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir⁽⁸⁾. Ortanca 42,1 aylık takip sonrasında iki kol arasında 5-yıllık progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda fark bulunmamıştır.

cT3 prostat kanserinde standart radyoterapi tedavisi açısından uzun süre takipli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Elimizdeki kanıtlar doğrultusunda önerimiz lenf nodu metastaz riski %15'in üzerinde olan hastalarda tüm pelvis radyoterapi uygulanmasıdır.

cT3 prostat kanserinde radyoterapiye hormonoterapi eklemenin hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı artırdığı 3 önemli randomize klinik çalışmada gösterilmiştir (9-11). RTOG 86-10 çalışmasında 456 cT2-T4 prostat kanseri hastasını radyoterapi + hormonoterapi ve sadece radyoterapi kollarına randomize edilmiştir⁽⁹⁾. On-yıllık genel sağkalım radyoterapi + hormonoterapi kolunda %43 ve sadece radyoterapi kolunda %34 bulunmuştur (p=0,12). EORTC 22863 çalışmasında ise yüksek riskli cT1-T4, N0 prostat kanseri hastaları radyoterapi + hormonoterapi (radyoterapi ile başlayıp 3 yıl; goserelin asetat + siproteron asetat) ve sadece radyoterapi kollarına randomize edilmiştir⁽¹⁰⁾. On-yıllık genel sağkalım sadece radyoterapi kolunda %39,8 ve kombine kolda %58,1 saptanmıştır (P=0,0004). RTOG 85-31 çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştır⁽¹¹⁾. Alt-grup analizi yapıldığında hormonoterapi özellikle yüksek Gleason skorlu⁽⁸⁻¹⁰⁾ hastalarda faydalı olduğu; Gleason skoru 2 – 6 arasında olan grupta ise belirgin iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir.

Uygulanacak olan hormonoterapinin nasıl olacağı konusunda randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Gözlemsel çalışmalar ise antiandrojen eklenmesini desteklemektedir⁽¹²⁾. RTOG protokolünde LHRH analoguna ilk 4 ay antiandrojen eklenmektedir.

Adjuvan hormonoterapinin süresi konusunda yapılan randomize klinik çalışmalardan en büyüğü RTOG 92-02 çalışmasıdır⁽¹³⁾. Bu çalışmada cT2c-T4 evrede 1554 hasta radyoterapi öncesi 2 ay, radyoterapi süresince 2 ay goserelin asetat ve flutamid kullanmıştır; takibinde ise hastalar 24 ay goserelin asetat ve ek tedavi alınmayan kollara randomize edilmişlerdir. On-yıllık takip sonrasında sadece Gleason skor 8-10 olan grupta genel sağkalımda da fark gözlenmiştir (p=0,0061). Buna karşın EORTC'nin 22961 klinik çalışmasında lokal ileri evre veya lenf nodu (+) (T1-T2, N1-N2 veya T2c-T4, N0-N2) olan 970 hasta 6 ay androjen deprivasyon tedavisi ve radyoterapi sonrasında ek tedavi olmayan ve 2,5 yıl LHRH analogunun olduğu kollara randomize edilmişlerdir⁽¹⁵⁾. Beş-yıllık genel sağkalımın uzun dönem hormonoterapi kolunda daha iyi olduğu bildirilmiştir. Her iki kol arasında ölümcül kardiyak olaylar açısından fark saptanmamıştır.

Yüksek doz (HDR) Brakiterapi + eksternal radyoterapi: Yüksek doz brakiterapi + eksternal radyoterapinin değerlendirildiği 3 adet randomize klinik çalışma bulunmaktadır⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Bu çalışmalarda ek yüksek doz brakiterapi uygulamak genel sağkalımı etkilememektedir ve gastrointestinal ve genitouriner toksisite daha fazla görülmektedir.

Düşük doz (LDR) Brakiterapi + eksternal radyoterapi: Düşük doz brakiterapi + eksternal radyoterapi ile ilgili retrospektif çalışmalarda Gleason skoru 8-10 olan hasta grubunda genel sağkalım daha iyi bulunması sonrası Faz III klinik çalışma (RTOG 0232, NCT00063882) başlamış ve sonuçlarını beklenmektedir⁽¹⁹⁾.

Brakiterapi + hormonoterapi: Yüksek riskli veya lokal ileri evre prostat kanserinde brakiterapi + hormonoterapinin değerlendirildiği randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada brakiterapiye hormonoterapi veya eksternal radyoterapi eklemenin kansere özgü mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Radikal prostatektomi: cT3 prostat kanserinde cerrahi teknik olarak açık retropubik prostatektomi tercih edilmektedir. Elimizde prospektif randomize klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Mayo Kliniği'nde radikal prostatektomi uygulanan cT3 evresinde olan 842 hastanın sonuçları bildirilmiştir⁽²¹⁾. Ortanca 10,3 yıllık takip sonrasında hastaların %25'inin pT2 evresinde olduğu, %25'inde LN(+) saptandığı ve erken hormonoterapiye başladığı, 10 – 15 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarının radikal prostatektomi yapılan cT2 hastalarına benzer olduğu ve komplikasyon-inkontinans oranların da benzer olduğu bildirilmiştir.

Hsu ve ark.'ı radikal prostatektomi uygulanmış olan 164 cT3 prostat kanseri hastasının sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir⁽²²⁾. Beş-yıllık, 10-yıllık ve 15-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım sırası ile %50,4, %43 ve %38,3; kansere özgü sağkalım %93,4, %80,3 ve %66,3; genel sağkalım %87,1, %67,2 ve %37,4 bildirilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki radyoterapi + adjuvan hormonoterapi sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Walz ve ark.'ı radikal prostatektomi uygulanan cT3 evresindeki 293 hastanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir⁽²³⁾. Beş-yıllık ve 10-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım sırası ile %52 ve %44 olarak bildirilmiştir. Bu verilerin literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (Tablo 2)⁽²⁴⁻³²⁾.

Yamamoto ve ark.'ı 800 hastaya radikal prostatektomi ve bilateral sınırlı lenfadenektomi uygulamışlardır. Retrospektif değerlendirmede klinik lokalize evrede 625

hasta ile klinik lokal ileri evrede 175 hasta sonuçları karşılaştırılmıştır⁽³³⁾. Operasyon zamanı ve kan kaybı açısından iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır. Klinik lokal ileri evrede radikal prostatektominin teknik olarak uygun ve güvenilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

Tablo 2.: cT3 prostat kanserinde radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksüz sağkalım (BNS) oranları.

Kaynak	Yıl	Hasta Sayısı	5-Yıllık BNS	10-Yıllık BNS
Lemer et al. [24]	1995	812	%58	%41
Van den Ouden et al. [25]	1998	83	%29	-
Van Poppel et al. [26]	2000	158	%60	-
Han et al. [27]	2001	55	%60	%49
Ward et al. [21]	2005	842	%58	%43
Bianco et al. [28]	2005	85	%51	%47
Carver et al. [29]	2006	176	%48	%44
Hsu et al. [30]	2007	200	%59	%51
Freedland et al. [31]	2007	62	%62	%49
Yossepowitch et al. [32]	2007	144	%49	%41
Hsu et al. [22]	2009	164	%50,4	%43
Walz et al. [23]	2010	293	%52	%44

cT3 evrede radikal prostatektomi kararını verirken operatif morbidite ve postoperatif fonksiyonel sonuçlar açısından ürolojik cerrahi deneyimin yeterli düzeyde olması gerekmektedir. Bu hastalarda mutlaka genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır⁽³⁴⁾.

Radikal prostatektomi + Adjuvan tedavi: Radikal prostatektomi cT3 prostat kanserinde yeterli olmamaktadır. EORTC 22911 çalışmasında adjuvan radyoterapinin progresyonsuz sağkalıma anlamlı katkı sağlarken, genel sağkalımda ve prostat kanseri mortalitesinde fark görülmemiştir⁽³⁵⁾. Diğer taraftan SWOG 8794 çalışmasında ise genel sağkalımda adjuvan radyoterapi lehine istatistiksel fark saptanmıştır⁽³⁶⁾.

Neoadjuvan tedavi + radikal prostatektomi: Scolieri ve ark.'nın yazmış olduğu derlemede 7 prospektif randomize çalışmanın 6'sında neoadjuvan hormonoterapinin tümör hacminde ve cerrahi sınır pozitifliğinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Buna karşın, lenf nodu metastazı oranında, biyokimyasal nüksüz sağkalımda ve genel sağkalımda fark saptanmamıştır.

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) sponsorluğunda yürütülmekte olan ve henüz tamamlanmayan Faz III klinik çalışmada yüksek riskli prostat kanseri hastalarında bir kolda sadece radikal prostatektomi, diğer kolda radikal prostatektomi öncesi kemohormonoterapi (Docetaxel + Leurolid veya Goserelin) verilmektedir (NCT00430183). Ocak 2007'de hasta alınmaya başlanan çalışmada 750 hasta konulması planlanmaktadır ve primer amaç 3-yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı değerlendirmektir⁽¹⁹⁾.

Sonuç olarak radyoterapi uygulamalarındaki ve cerrahi teknikteki gelişmeler cT3 prostat kanseri tedavisindeki başarı oranlarını arttırmalarına rağmen her iki yöntemin karşılaştırıldığı prospektif, randomize klinik çalışmanın olmaması ideal tedavide karar vermemizi zorlaştırmaktadır. Risk sınıflamalarına, nomogramlara ve hastanın beklenen yaşam süresine göre tedavi şekline karar vermemizin daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar:

1. Roach M 3rd, Weinberg V, Sandler H, Thompson I. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score. *Cancer* 2007; 109: 213-220.
2. Gallina A, Chun FK, Suardi N, et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 1513-1518.
3. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301-308.
4. Warde PR, Mason MD, Sydes MR, et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) + radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633) (Abstract no: 4504). *J Clin Oncol* 2010; 28: 959s.
5. Mottet N, Peneau M, Mazon J, et al. Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer (Abstract no: 4505). *J Clin Oncol* 2010; 28: 343s.
6. Fransson P, Lund J, Damber J, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open-label, randomized, phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 370-380.
7. Lawton C, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant total androgen suppression: Update analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646-655.
8. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there role for pelvic irradiation in localized prostate ade-

- nocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 2007; 25: 5366-5373.*
9. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol 2008; 26: 585-591.*
 10. 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 randomized study. *Lancet Oncol 2010; 11: 1066-1073.*
 11. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. 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: 1285-1290.*
 12. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, et al. Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1439-1444.*
 13. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol 2008; 26: 2497-2504.*
 14. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med 2009; 360: 2516-2527.*
 15. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 672-678.*
 16. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external-beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol 2007; 84: 114-120.*
 17. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol 2005; 23: 1192-1199.*
 18. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78: 751-758.*
 19. National Institutes of Health Clinical Trials database. (<http://www.clinicaltrials.gov/>).
 20. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol 2009; 27: 3923-3928.*
 21. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int 2005; 95: 751-756.*
 22. Hsu C, Wildhagen MF, Poppel HV, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int 2009; 105: 1536-1540.*
 23. Walz J, Joniau S, Chun FK, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int 2010; 107: 765-770.*
 24. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol 1995; 154: 564-568.*
 25. Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol 1998; 160: 1392-1397.*
 26. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol 2000; 38: 372-379.*
 27. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am 2001; 28: 555-565.*
 28. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). *Urology 2005; 66: 83-94.*

29. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 564-568.
30. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 51: 121-129.
31. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; 109: 1273-1278.
32. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007; 178: 493-499.
33. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, et al. Feasibility of antegrade radical prostatectomy for clinically locally prostate cancer: a comparative study with clinically localized disease. *Int J Urol* 2010; 17: 720-726.
34. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, et al. Prognostic factors and survival in node positive (N1) prostate cancer – a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003; 43: 627-631.
35. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018-27.
36. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-62.
37. Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol* 2000; 164: 1465-1472.

Prostat Kanseri Tedavisinde Neoadjuvan ve Adjuvan Hormonal Tedavi Uygulamaları

Dr. Alpaslan Yüksel, Dr. Ali Tekin

*Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

Radikal prostatektomi (RP) veya eksternal beam radyoterapi (EBRT) ile tedavi edilen hastalardan bir kısmı yüksek riskli lokal evreli prostat kanseri özellikleri (PSA >20 ng/ml, Gleason skoru >7 veya T3-4) taşır. Memorial Sloan -Kettering kanser merkezinde EBRT veya RP ile tedavi edilmiş 2380 hastanın %17'si yüksek riskli hastalık olarak sınıflandırılmıştır⁽¹⁾. EBRT uygulanmış serilerde yüksek riskli hastalık oranı %17-19 olarak rapor edilmektedir⁽¹⁻³⁾. Cerrahi ya da EBRT tek başına bu hastaların önemli kısmında uzun süreli hastaliksiz sağkalım sağlamada yetersiz kalacaktır. Literatürdeki büyük serilerde, sadece cerrahi tedavi uygulanan yüksek riskli hastaların yaklaşık %70'inde biyokimyasal nüks bildirilmektedir⁽⁴⁻⁸⁾.

Yüksek riskli lokalize veya lokal ileri evre prostat kanseri tanısı almış hastalarda yalnızca RP veya EBRT yapılırsa, kanser progresyonu ve mortalite riski çok yüksektir. Uzun süreli hastaliksiz sağkalım oranını arttırmak amacıyla bu tedavi yöntemlerine ek olarak hormonal tedavi uygulanması yaygın bir uygulamadır. Hormonal tedavi, androjen baskılaması şeklindedir ve asıl tedaviden önce (neoadjuvan) ve/veya sonra (adjuvan) uygulanabilmekle birlikte, yalnızca hormonal manipülasyonun nasıl yapılması gerektiği bakımından değil, aynı zamanda bunun zamanlaması ve tedavi süresi ile ilgili tartışma devam etmektedir. Bu derlemede, RP ve EBRT'ye ek hormonal tedavi uygulamaları, güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirilecektir.

Cerrahi Öncesi Neoadjuvan Hormonal Tedavi

Yüksek riskli (T2c, Gleason skoru >7) ve lokal-ileri evreli (T3-T4, N1) prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi sonrası prognoz pek parlak değildir. Çoğu hasta, kombinasyon şeklinde veya daha sonra kurtarma

tedavisi niteliğinde cerrahiye ek tedavilere ihtiyaç duyar. RP öncesi androjen deprivasyon (baskılama) tedavisinde (ADT) temel amaç, tümör boyutunu küçültüp cerrahi işlemleri kolaylaştırma ve hastalığın nüks ve progresyon riskini azaltmaktır. Soloway ve arkadaşları, klinik evresi T2b olan bir grup hastada RP öncesi 3 ay süreyle Leuprolid + flutamid olmak üzere maksimum androjen baskılama tedavisini (MAB) randomize prospektif bir çalışmada test etmişlerdir. MAB uygulanan grupta cerrahi sınır pozitifliği kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmekle birlikte, 5 yıllık biyokimyasal hastaliksiz sağkalım açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir⁽⁹⁾. Benzer şekilde, *Southwest Oncology Group* (SWOG) -9109 nolu çalışmada da neoadjuvan androjen baskılama tedavisinin prostat boyutlarında küçülme, PSA düzeyinde azalma ve pozitif cerrahi sınır oranında azalmaya neden olmakla birlikte, genel sağkalım açısından avantaj sağlamadığı rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾.

Avrupa Prostat Kanseri Neoadjuvan Tedavi çalışma grubunun yaptığı ve 402 gönüllünün katıldığı bir çalışmada neoadjuvan 3 ay MAB alan hasta grubunda patolojik evrede gerileme (%15 vs %7), cerrahi sınır pozitifliğinde ve lokal nüks oranlarında anlamlı düşüş rapor edilmiştir. Ancak, diğer çalışmalarda olduğu gibi, biyokimyasal nüks ve genel sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktur⁽¹¹⁾. Daha önce yayımlanan 10 çalışmanın verilerine dayanarak, Shelly ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları metaanalizde neoadjuvan androjen baskılama tedavisinin pozitif cerrahi sınır oranını ve histopatolojik lenf nodu pozitifliğini azalttığı, bununla birlikte, biyokimyasal nüks ve genel sağkalım açısından önemli bir avantaj sağlamadığını vurgulamışlardır⁽¹²⁾. Bugün için, RP planlanan yüksek riskli lokal ve lokal-ileri evre prostat kanserli hastalarda neoadjuvan hormo-

nal tedavi uygulanmasını destekleyecek sağlam kanıta dayalı veri mevcut değildir.

Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Hormonoterapi

Radikal prostatektomi, klinik olarak organa sınırlı prostat kanserinde en etkin tedavi yöntemi olmasına rağmen, uzun süreli izlemede olguların %17-60'ında biyokimyasal nüks, %30'unda ise metastatik hastalık nedeniyle ölüm söz konusudur^(13,14). Yüksek riskli veya lokal ileri prostat kanserli hastalar için, tahmin edilebileceği gibi sonuçlar daha da kötüdür⁽¹³⁾. Bu hastalara sadece cerrahi uygulanması durumunda biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı sadece %30 civarındadır.

RP sonrası yüksek riskli veya lokal ileri evre kanserde adjuvan androjen baskılama tedavisinin yeri tartışmalıdır. Bu konudaki öncü ve çok merkezli çalışmalardan birinde, Messing ve arkadaşları, RP sonrası erken hormonal tedavinin etkinliğini belirlemek üzere, RP'de lenf nodu pozitifliği (pN1) olan 98 hastayı prospektif olarak süresiz devam etmek üzere adjuvan androjen baskılama tedavisi (medikal veya cerrahi kastrasyon) ve metastaz veya semptomatik nüks ortaya çıkıncaya kadar tedavisiz izlem yapmak üzere randomize etmişlerdir. Ortalama 11.9 yıl izlem sonunda, adjuvan tedavi alan grupta progresyonsuz sağkalım, prostat kanserine özgü sağkalım ve genel sağkalım daha üstün bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte, Wong ve arkadaşlarının 1991-1999 yılları arasında *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) verilerini kullanarak yaptıkları değerlendirmenin sonuçları Messing ve arkadaşlarının sonuçlarıyla çelişir niteliktedir⁽¹⁶⁾. Bu araştırmacılar, cerrahide lenf nodu pozitif saptanan hastalarda adjuvan androjen baskılama tedavisinin genel sağkalım açısından herhangi bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir⁽¹⁶⁾. Ancak, bu çalışma topluma dayalı ve geniş ölçekli olmakla birlikte hastane kayıtlarının retrospektif incelenmesine dayandığı, dolayısıyla daha olumsuz göstergelere sahip hastalara daha sıklıkla erken hormonoterapi uygulanma eğilimi olabileceği akıld tutulmalıdır.

Mayo Klinik kayıtlarına dayanan değerlendirmede, cerrahide lenf nodu tutulumu olmayan (pN0) hasta grubunda, postoperatif androjen baskılama tedavisinin sadece izlem uygulamasına göre 10 yıllık takipte progresyonsuz ve kansere özgü sağkalım açısından belirgin bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. *Early Prostate Cancer* (EPC) grubunun çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmasında radikal prostatektomi, EBRT veya bekle-gör uygulanan T1-4NxM0 evreli hastalara 2 yıl süreyle uygulanan günlük 150 mg bicalutamid anti-

androjen monoterapisinin lokal ileri (yüksek riskli) hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı yükselttiği, buna karşın organa sınırlı kanserli hasta grubunda herhangi bir avantaj sağlamadığı anlaşılmıştır^(18,19). Schubert ve arkadaşları ise yüksek riskli prostat kanserli hastalardan oluşan bir gruba RP sonrası ADT uygulanmış (3 ay) ve hormon tedavisi almayan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Postoperatif ADT uygulanan grupta 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı sırasıyla %96 ve %94, kontrol grubunda ise %73 ve %67 olarak hesaplanmıştır. Hastalar patolojik T evresine göre alt gruplara ayrıldığında, pT2-T3a tümörlü hastalarda adjuvan ADT'nin avantaj sağlamadığı, T3b tümörlerde ise yararlı olduğu ortaya çıkmıştır⁽²⁰⁾.

RP sonrası adjuvan hormon tedavisi konusundaki tartışmalar kısa sürede bitecek gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, mevcut literatür verileri lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif ADT yararlı olabileceğini telkin etmektedir. Ancak, bu tedavinin optimal süresi ve lenf nodu tutulumu olmayan yüksek riskli hastalara yaklaşım konusunda henüz fikir birliği oluşmuş değildir.

Radyoterapi Öncesi Neoadjuvan Hormonal Tedavi

Radyoterapi öncesi neoadjuvan hormonal tedavinin amacı tümör yükünü azaltmak ve mikrometastatik hastalığı tedavi etmek, bunun yanında tümörü daha radyosensitif hale getirerek radyoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Dolayısıyla, buradaki asıl hedef sistemik etkiden çok lokal kontrolün sağlanmasını kolaylaştırmaktır. Radikal radyoterapi ile tedavi edilen yüksek riskli (T3-T4 ve/veya Gleason skoru 8-10 ve/veya PSA >20 ng/ml) hastalıkta neoadjuvan / adjuvan ADT eklenmesi güncel standart tedavinin bir parçası olmuştur⁽²¹⁾. Literatürde, bu multimodal yaklaşımı destekleyen bir çok çalışma mevcuttur⁽²²⁻²⁷⁾. Neoadjuvan hormonal tedavinin (NHT) prostat hacmini %25-30 oranında azalttığı gösterilmiştir^(28, 29). Bu, sadece radyoterapinin daha etkin uygulanmasına değil, bunun yanında hedef alanın daha sınırlı tutulması nedeniyle radyoterapi yan etkilerinin azaltılmasına da yardımcı olmaktadır.

EBRT öncesi NHT ilk kez *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 86-10) tarafından rapor edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen lokal-ileri evreli prostat kanserli 456 hasta iki gruba ayrılmış, bir gruba radyoterapiden 2 ay önce goserelin + flutamid başlanmış ve radyoterapi bitiminden 2 ay sonrasına kadar devam edilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece EBRT uygulanmıştır. NHT alan grupta 5 yıllık progresyonsuz sağkalım daha yüksek (%36 vs %15 p<0.001), hastalığa özgü mortalite (%23

vs %36, $p<0.01$), uzak metastaz (%35 vs %47 $p=0.006$) ve biyokimyasal nüks (%65 vs %80) daha düşük saptanmıştır. On yıllık genel sağkalım (%43 vs %34) ve ortalama yaşam süresi (8.7 yıl vs 7.3 yıl) NHT grubunda daha iyi görünmekle birlikte, aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır [30]. EBRT öncesi saf neoadjuvan hormonal tedavi çalışmaları kısıtlı olup, genellikle EBRT öncesi başlanan tedaviye EBRT süresince ve adjuvan olarak da devam etmiştir. Denham ve arkadaşları, T2b-T4 evreli hastaları 3 gruba ayırmışlar, birinci gruba yalnızca EBRT (N = 276), ikinci gruba EBRT öncesi 2 ay ve EBRT süresince 1 ay (toplam 3 ay) günlük 300 mg siproteron asetat, üçüncü gruba ise EBRT öncesi 5 ay ve EBRT boyunca 1 ay (toplam 6 ay) 300 mg siproteron asetat uygulamışlardır. Yapılan değerlendirmede, 3 aylık hormonal tedavinin hiç hormonal tedavi verilmemesine göre hastaliksız sağkalım ($p=0.0001$) ve PSA progresyonsuz sağkalım açısından üstün olmakla birlikte, hastalığa özgü sağkalımda önemli bir avantaj sağlamamıştır. Altı ay süreli tedavi ise, 5 yıllık hastalığa özgü sağkalımı istatistiksel olarak arttırmakla ($p=0.04$) kalmamış, uzak metastaz riskini de anlamlı olarak azaltmıştır. Bu çalışma, EBRT'ye ek olarak verilen hormonoterapi süresinin uzatılmasının özellikle yüksek riskli hastalara ek avantaj sağladığını göstermesi açısından çok değerlidir⁽²³⁾. Sonuç olarak cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan veya cerrahi seçeneği tercih etmeyen ileri evre hastalarda neoadjuvan androjen baskılaması ile birlikte EBRT uygulanmasının hastalığın lokal kontrolünü sağlamada başarılı olabileceği gösterilmiştir. Özellikle yüksek riskli hastalarda androjen baskılama tedavisinin uzatılması biyokimyasal progresyonu azaltmakla birlikte, hangi ajanlarla ve ne kadar süre hormonoterapi yapılmasının daha iyi olacağı net olarak belirlenmemiştir.

EBRT Sonrası Adjuvan Hormonal Tedavi

Yüksek riskli veya lokal ileri evreli hastalıkta kanserin lokal kontrolü, metastaz gelişiminin engellenmesi veya geciktirilmesi, hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım açısından adjuvan hormonoterapinin rolü ve sağladığı yarar net olarak ortaya konmuştur. Adjuvan hormon tedavisinin bir yıldan kısa olmamasının kritik önem taşıdığı, bununla birlikte, 3 yıla kadar uzatılmasının yararlı olduğu geniş ölçekli çalışmalarla gösterilmiştir^(22,24,31). Örneğin, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)-22863 nolu çalışmada, definitif EBRT uygulanan T3-4N0M0 ve yüksek riskli T1-2 evreli prostat kanserli 415 olgu dahil edilerek adjuvan 3 yıl süreyle goserelin asetat tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Ortanca 66 aylık takip sonrası adju-

van androjen baskılaması yapılan grupta genel sağkalım (%78 vs %62), kansere özgü sağkalım (%94 vs %79) ve hastaliksız sağkalım (%74 vs %40) avantajı gösterilmiştir⁽³²⁾. Daha sonra yayınlanan 10 yıllık izlem sonuçları, adjuvan hormonoterapi lehine eğilimin daha da güçlendiğini ortaya koymuştur. Buna göre, 10 yıllık genel sağkalım adjuvan androjen baskılaması yapılan grupta %58, sadece EBRT yapılan grupta ise %40 ($p = 0.0004$); hastaliksız sağkalım oranları adjuvan hormon grubunda %48; sadece EBRT grubunda ise %23 olarak rapor edilmiştir ($p<0.0001$)⁽²²⁾.

On yıllık değerlendirme içeren diğer bir çalışma olan RTOG 85-31 protokolünde T3-T4, M0 veya pT3 977 hasta çalışmaya alınarak tedavi ve kontrol grupları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tedavi grubuna EBRT ile birlikte uzun dönem sürekli veya relaps sırasında androjen baskılama (goserelin asetat) uygulanırken kontrol grubuna sadece EBRT uygulanmıştır. Androjen baskılama yapılan grupta 10 yıllık genel sağkalım kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek (%49 vs %39, $p=0.002$) rapor edilmiştir. Dahası, Gleason skoru 8-10 olan grupta bu avantajın daha da belirgin olduğu belirlenmiştir. Androjen baskılama tedavisi, lokal nüks ve uzak metastaz riskini de azaltmıştır⁽²⁵⁾.

Androjen baskılama süresi ile ilgili olarak da iki çalışma dikkat çekmektedir. RTOG-9202 çalışmasında yüksek riskli (T2c-T3, N0-1, M0, PSA<150) 1521 hastanın dahil edildiği çalışmada bir gruba goserelin+flutamide tedavisi EBRT öncesi (4 ay) ve EBRT boyunca uygulanmış, EBRT sonrası goserelin 2 yıl boyunca (uzun dönem hormonoterapi), kontrol grubuna ise EBRT öncesi 4 ay ve EBRT ile birlikte goserelin+flutamide (kısa dönem hormonoterapi) uygulandı. Uzun dönem hormonoterapi grubunda 10 yıllık hastaliksız sağkalım, lokal progresyon, uzak metastaz ve biyokimyasal nüks daha avantajlı bulunurken, genel sağkalım açısından sadece yüksek dereceli (Gleason skoru >7) hastalar için önemli avantaj söz konusu idi (%45 vs %32, $p=0.006$)⁽²⁴⁾.

Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri evreli hastalıkta EBRT'ye uzun süreli androjen baskılama tedavisi eklemenin yararı kesin olarak belirlendikten sonra, aydınlatılması gereken önemli bir konu da bu hasta grubunda hormonoterapinin gerçek rolü idi. Bu soruya cevap verecek şekilde kurgulanmış bir çalışmada SCOG (*Scandinavian Prostate Cancer Group*) grubu lokal ileri evreli prostat kanserli 875 hastanın dahil edildiği çalışmada EBRT ile birlikte endokrin tedavi ve sadece endokrin tedaviyi karşılaştırmışlar ve kombinasyon tedavisinin 10 yıllık genel mortalite ($p = 0.004$), hastalığa özgü mortalite ve PSA rekürrensi açısından hormonoterapiye göre

daha üstün bulmuşlardır⁽²⁷⁾. Bu çalışma, EBRT ve androjen baskılama kombinasyonunun tek başına androjen baskılama tedavisine göre lokal ileri ve yüksek riskli lokal evredeki hastalarda daha üstün olduğunu göstermiştir.

Bütün bu çalışmaların sonuçları lokal ileri evre veya yüksek riskli lokal evreli prostat kanserli hastalarda EBRT ile birlikte uzun süreli androjen baskılama tedavisinin lokal hastalık kontrolü, metastaz gelişimi, hastalısız sağkalım ve en önemlisi genel sağkalım açısından bu tedavilerin tek başına uygulanmasına göre avantaj sağladığını güçlü bir şekilde kanıtlamış ve standart uygulama hale gelmesini sağlamıştır.

Androjen baskılama tedavisinin kardiyovasküler yan etkilerinin prostat kanserli yaşlı populasyonda morbiditeyi artırabileceği konusunda kaygılar süregelmiştir. Ancak, bununla ilgili RTOG çalışmalarının analizi, androjen baskılama tedavisinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü riskini arttırmakla birlikte kardiyovasküler mortaliteyi fazla arttırmadığını ortaya koymuştur⁽³³⁾.

KAYNAKLAR

1. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol*, 28(9), 1508-1513).
2. Parker CC, Norman AR, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP. Pre-treatment nomogram for biochemical control after neoadjuvant androgen deprivation and radical radiotherapy for clinically localised prostate cancer. *Br J Cancer*, 86(5), 686-691 (2002).
3. Zagars GK, Ayala AG, von Eschenbach AC, Pollack A. The prognostic importance of Gleason grade in prostatic adenocarcinoma: a long-term follow-up study of 648 patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(2), 237-245 (1995).
4. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, 176(2), 564-568 (2006).
5. Petrovich Z, Lieskovsky G, Stein JP, Huberman M, Skinner DG. Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *BJU Int*, 89(6), 604-611 (2002).
6. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*, 172(3), 910-914 (2004).
7. Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, Klein EA, Jones JS. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol*, 181(1), 75-80 (2009).
8. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr. et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*, 178(2), 493-499; discussion 499 (2007).
9. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol*, 167(1), 112-116 (2002).
10. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol*, 38(6), 706-713 (2000).
11. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. *The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Urology*, 49(3A Suppl), 65-69 (1997).
12. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 35(1), 9-17 (2009).
13. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. *The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am*, 28(3), 555-565 (2001).
14. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol*, 167(1), 117-122 (2002).
15. Messing EM, Manola J, Yao J et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in pa-

- tients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 7(6), 472-479 (2006).
16. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*, 27(1), 100-105 (2009).
 17. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol*, 179(5), 1830-1837; discussion 1837 (2008).
 18. McLeod DG, See WA, Klimberg I et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol*, 176(1), 75-80 (2006).
 19. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*, 97(2), 247-254 (2006).
 20. Schubert M, Joniau S, Gontero P et al. The role of adjuvant hormonal treatment after surgery for localized high-risk prostate cancer: results of a matched multiinstitutional analysis. *Adv Urol*, 2012, 612707).
 21. Payne H, Mason M. Androgen deprivation therapy as adjuvant/neoadjuvant to radiotherapy for high-risk localised and locally advanced prostate cancer: recent developments. *Br J Cancer*, 105(11), 1628-1634).
 22. 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*, 11(11), 1066-1073).
 23. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 12(5), 451-459).
 24. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 26(15), 2497-2504 (2008).
 25. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(5), 1285-1290 (2005).
 26. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 26(4), 585-591 (2008).
 27. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*, 373(9660), 301-308 (2009).
 28. Henderson A, Langley SE, Laing RW. Is bicalutamide equivalent to goserelin for prostate volume reduction before radiation therapy? A prospective, observational study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 15(6), 318-321 (2003).
 29. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29(4), 755-761 (1994).
 30. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*, 45(4), 616-623 (1995).
 31. Williams S, Buyyounouski M, Kestin L, Duchesne G, Pickles T. Predictors of androgen deprivation therapy efficacy combined with prostatic irradiation: the central role of tumor stage and radiation dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(3), 724-731).
 32. Bolla M, Collette L, Blank L et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*, 360(9327), 103-106 (2002).
 33. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*, 54(4), 816-823 (2008).

Metastatik Prostat Kanserinde Androjen Baskılama Tedavisi (ABT)

Dr. Mehmet Şirin Ertek, Dr. Mehmet Dündar

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

1941 yılında Huggins ve Hodges metastatik prostat kanseri tedavisinde cerrahi kastrasyon ve östrojen tedavisinin etkilerini değerlendirmişler ve ilk kez androjen baskılama (“deprivation”) tedavisi (ABT) ile prostat kanserinde yanıt alındığını göstermişlerdir^(1,2). Daha sonra androjen baskılama stratejileri, ileri metastatik prostat kanseri tedavisinde standart tedavi olmuştur. Buna rağmen ABT ileri hastalık semptomlarının palyasyonunu etkili olarak sağlasa da şu an için yaşam beklentisini uzattığına dair kesin kanıt yoktur.

Androjen baskılması, testiküler androjen sekresyonunun cerrahi ve medikal olarak bloke edilmesi yanında, anti androjenler olarak bilinen moleküllerin, prostat içindeki androjen hücre reseptörlerine, androjenlerle yarışarak bağlanması yoluyla androjenlerin etkilerini inhibe etmesi şeklinde de gerçekleştirilir.

Prostat kanserinde ABT, cerrahi (orşiektomi) ya da medikal (LHRH agonisti, LHRH antagonisti, östrojen veya antiandrojen monoterapisi veya bunların kombinasyonu) kastrasyon şeklinde uygulanabilmektedir. ABT, aralıklı, maksimal androjen blokajı ve erken/geç şekilde yapılabilir.

KASTRASYON CERRAHİ KASTRASYON

Cerrahi kastrasyon ABT’nde diğer tedavi yöntemlerine karşın hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Androjenlerin testiküler kaynağının çıkartılması testesteron seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağlamakta ve hipogonadal bir duruma yol açmaktadır. Bununla birlikte çok düşük testesteron seviyeleri (kastrasyon seviyesi olarak bilinen) devam etmektedir. Standart kastrasyon tedavisi sınırı <50ng/dl dir; bu 40 yıldan fazla bir zaman önce testesteron seviyesinin ölçümünün sınırlı olduğu

www.kanservakfi.com

zamanlarda bulunmuştur. Ancak günümüzde ileri ölçme tekniklerinin kullanıma girmesiyle testesteron kastrasyon seviyesinin <20ng/dl olması kabul görmektedir⁽³⁾.

Bilateral orşiektomi ile 12 saat gibi kısa bir sürede kastrasyon sağlanır⁽⁴⁾. Bilateral orşiektomi hasta üzerinde olumsuz psikolojik etki yaratmaktadır, geri dönüşümsüz olduğu için de aralıklı tedaviyi imkansızlaştırmaktadır.

MEDİKAL KASTRASYON

LHRH Agonistleri Ve Antagonistleri. LHRH agonistleriyle yapılan kastrasyonda LHRH reseptörlerinin sürekli uyarılmasıyla down regülasyon oluşmakta ve ortalama 2-4 hafta içerisinde FSH, LH ve testesteron düzeyleri azalarak kastrasyon sağlanmaktadır⁽⁵⁾. Buna rağmen %10 hastada LHRH agonistleriyle kastrasyon seviyesi yakalanamamaktadır⁽⁶⁾.

Uzun etkili LHRH agonistleri (busereline, gosereline, leuproreline, triptoreline) 15 yıldan fazla bir zamandır ileri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılmakta ve halen ABT’nin temelini oluşturmaktadır⁽⁷⁾. Başlangıçta hipofizer LHRH reseptörlerini uyarmakta LH ve FSH’nın geçici yükselmesine yol açmaktadır. İlk enjeksiyondan 2-3 gün sonra başlayan ve tedavinin ilk haftası sonunda biten testesteron üretiminde bir artışa (testesteron boşalması veya flare up olarak bilinen) yol açmaktadır. Bunun aksine LHRH antagonistleri (abarelix, degarelix) hızlı ve yarışmalı olarak pitüiter LHRH reseptörlerine bağlanmakta, etkisini FSH ve LH da düzenli bir düşme ve testesteron seviyelerinde flare etki gözlenmeden bir düşmeyle gösterir. Bu LHRH antagonistlerini daha çekici kılıyor gibi görünmektedir, ancak kısa süreli ve sınırlı çalışmalarda LHRH antagonistlerinin ciddi ve yaşamı tehdit eden histamin kaynaklı yan etkilerle ilişkili

olduğu gösterilmiştir. Ayrıca şu ana kadar herhangi bir depo formu üretilmemiştir.

LHRH agonist-antagonistleri hastaları orşiektominin verdiği psikolojik ve fizyolojik sıkıntılardan kurtarmakta ve diethylstilbesterol (DES) ile ilişkili potansiyel kardiyotoksiteden korumaktadır. LHRH agonist tedavisiyle ilişkili ana yakınmalar, potansiyel ileri evre hastalıkta flare up fenomeni ile ilişkili yıkıcı yan etkiler gibi görünmektedir. Bunlar artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkım obstrüksiyonu, obstrüktif böbrek yetmezliği, spinal kord basısı, hiperkoagülabilitenin yol açtığı ölümcül kardiyovasküler yakınmalardır.

Östrojenler. Östrojenler bir çok mekanizmayla etki göstermektedir: LHRH sekresyonunun down-regülasyonu, androjen inaktivasyonu ve leydig hücre fonksiyonlarını direkt baskılama, prostatik epitele direkt sitotoksik etki. DES metastatik prostat kanserinde en çok kullanılmış olan sentetik östrojen derivativesidir. Yüksek kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı ölüm ve karaciğerde ilk geçiş anındaki metabolizması, trombojenik metabolitlerin oluşması nedeniyle kullanımı büyük ölçüde azalmıştır. Yeni östrojen derivelerinin kullanılmasına eğilim artmıştır. Bununla ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

Yakın zamanda yapılan meta-analizlerde 1mg/gün ve 3mg/gün DES kullanımıyla elde edilen terapötik etkinin bilateral orşiektomi ile benzer olduğu bulunmuştur. Ancak düşük dozda DES'in kardiyovasküler yan etkileri daha az olsa dahi halen kastrasyondan yüksektir. Bu da DES'in kullanımını sınırlamıştır. DES'in standart klinik uygulamaya geçmesi için halen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁸⁾.

Antiandrojenler. Antiandrojenler prostat hücre çekirdeğinde, reseptör seviyesinde testesteron ve dihidrotestesteron (DHT) ile yarışır. Böylelikle prostat kanserinin büyümesini inhibe etmekte ve apoptozisine yol açmaktadırlar⁽⁹⁾. Kimyasal yapılarına göre antiandrojenler steroid (örn. Cyproteroneacetate, Megestrol Acetate, Medroxyprogesterone Acetate) ve nonsteroid (örn. Nilutamide, Flutamide, Bicalutamide) yapılı olarak ikiye ayrılmaktadır. Bicalutamide monoterapisiyle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda günde 50 mg doz maksimal androjen blokajı (MAB) tedavisinde ruhsatlanmıştır. Bu doz klinik yararlar sağlamaktadır ancak ortalama yaşam beklentisini uzatmadığı görülmüştür⁽¹⁰⁾.

ANDROJEN BASKILAMA TEDAVİSİ (ABT) UYGULAMA ŞEKİLLERİ

Antiandrojen Monoterapi. Günde tek doz 150 mg bicalutamide kullanılarak yapılan monoterapide iyi bir

tolerabilite sağlayarak kastrasyona benzer PSA yanıtları verdiği görülmüştür⁽¹¹⁾. Yapılan iki küçük çaplı randomize çalışmada, yüksek doz antiandrojen monoterapi (Bicalutamide) ile MAB karşılaştırılmıştır. İlk çalışmada M1 ağırlıklı 251 hastada genel sağ kalım açısından belirgin bir fark yoktur⁽¹²⁾. İkinci çalışmada M0 ve M1 olan 220 orta iyi ve iyi diferansiye tümörlerde genel sağ kalım açısından belirgin fark gözlenmedi⁽¹³⁾.

Yine 1435 lokal ileri M0 / M1 prostat kanserli hastayı içeren iki büyük prospektif randomize çalışmada Bicalutamide kastrasyon ile karşılaştırılmıştır⁽¹⁴⁾. M1 hastalarda, kastrasyon lehine genel sağ kalım elde edilmiştir⁽¹⁵⁾. M0 hastalarda, genel sağ kalım bakımından belirgin farklılık saptanmamış olup medyan sağ kalım Bicalutamide kolunda daha kısa bulunmuştur (69,9 aya karşın 63,5 ay)⁽¹⁶⁾.

Anti androjen monoterapi düşük PSA seviyesine sahip metastatik prostat kanserli hastalarda bir seçenek olabilir. Ancak halen standart tedavi olarak kabul görmemektedir.

Maksimal Androjen Blokajı (MAB). MAB %95'e varan seviyelerde serum testosteron seviyesini düşürür. İntraprostatik androjen uyarımı, adrenal orijinli dolaşan androjenlerin, prostat hücreleri içinde DHT'a dönüştürülmesiyle sürdürülür. Bununla birlikte cerrahi veya medikal kastrasyona ek olarak, adrenal androjenlerin etkilerinin, antiandrojenlerle bloke edildiği konseptte maksimal ve total androjen blokajı denilmektedir. MAB ve monoterapinin (LHRH analoglarıyla kastrasyon) kıyaslandığı birçok çalışmada farklı sonuçlar bulunmuştur. 5 yıllık bir izlemin yapıldığı, sistematik bir derleme ve meta-analizin sonuçlarına göre, MAB'nin monoterapiye kıyasla biraz daha fazla (< %5) sağ kalım avantajı sağladığı görülmüştür^(17,18). Bu avantajın klinik pratikte anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır. MAB yapılan hastalarda olası yan etkiler olan libido kaybı, sıcak basmaları, bilişsel işlev bozukluğu, hayat kalitesi bozulmaları göz önüne alınmalıdır⁽¹⁹⁾.

Minimal Androjen Blokajı. Minimal androjen blokajı, Finasterid'in bir non-steroidal antiandrojenle kombine edilmesiyle yapılır. Anti-androjen rezidü DHT'un reseptörüne bağlanmak için yarışırken, Finasterid 5-alfa redüktaz inhibisyonu yaparak DHT'un prostat içi seviyelerini düşürür. Bu durum testesteron seviyelerinin kabul edilebilir cinsel fonksiyon ve makul bir yaşam kalitesi sağlamak için muhafaza edilmesini sağlar.

Yapılan faz 2 çalışmalarda minimal androjen blokajının temel beklentisi yaşam kalitesinin korunması olan hastaların yönetiminde ilgi çekici bir alternatif olarak

durmaktadır^(20, 21). Ancak daha uzun süreli takiplere ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aralıklı Androjen Blokajı (AAB). Uzun süreli MAB tedavisinde prostatik hücre apoptozisi uyarılır. Böylece malign hücreler ortadan kaldırılmaya çalışılır. Ancak bir süre sonra (ortalama 24 ay) hücreler ABT'e duyarlı hale gelir. ABT'e duyarlı hali korumak için AAB uygulanabilir⁽²²⁾. AAB hormona bağımsız klonların ortaya çıkışını geciktirecektir.

Sürekli kastrasyon ile aralıklı tedavi karşılaştırıldığında yan etkiler açısından anlamlı farklılıklar görülmüştür. Örneğin aktivite kısıtlaması, fiziksel kapasite, cinsel işlev, kırıklar, kardiyovasküler olaylar aralıklı deprivasyon tedavisinde anlamlı düşük bulunmuştur.

Finn prostat grubunun 2012 de en son yaptığı bir çalışmada ilerlemiş 852 prostat kanseri hastası MAB ve AAB açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama 65 ay izlendiği çalışmada, yaşam kalitesi açısından fiziksel kapasite, cinsel işlevlilik, aktivite kısıtlanması, kardiyovasküler olaylar AAB lehine bulunmuştur. Ancak yan etkiler yine de aralıklı tedavide de sorun olmaya devam etmektedir.

478 metastatik prostat kanserli hastanın AAB ya da sürekli ABT alacak şekilde randomize edildiği bir çalışmada, ortalama 50,5 aylık bir takip süreci sonunda, ortalama progresyonsuz sağkalımda anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir; AAB grubunda 16,6 ay, MAB grubunda 11,5 ay⁽²³⁾. AAB'ında androjen baskılamasının kesilme ve başlanma zamanları halen ampirik olarak uygulanmaktadır⁽²⁴⁾.

ANDROJEN BASKILAMA TEDAVİSİ (ABT) SONRASI NÜKSÜN TEDAVİSİ

Prostat kanseri heterojen bir hastalıktır. Tedavi başlangıcında ABT'ne duyarlı prostatik hücreler bir süre sonra dirençli hale gelir ve bu durum kastrasyona dirençli ya da androjen bağımsız prostat kanseri olarak anılsa da eksik kalır^(25,26). ABT sonrasında oluşan nüksü belirtmek için farklı isimler kullanılmaktadır. Bunlar, androjen bağımsız prostat kanseri, hormona dirençli prostat kanseri, hormon bağımsız prostat kanseri, kastrasyon dirençli prostat kanseridir^(27,28).

Nüks sonrası ikincil hormonal manipülasyonlar kullanılmaktadır. Ancak kastrasyon dirençli prostat kanseri ikincil hormonal manipülasyonlara cevap verirken, gerçek hormon dirençli prostat kanseri ikincil hormonal tedaviye cevap vermez. Direnç gelişmesi prostatik hücrelerdeki androjen reseptör bağımlı-bağımsız mekanizmayla açıklanmaktadır. Androjen bağımsız mekanizma daha çok tümör supresör gen (örn. p53) ve

onkogenlerin (örn. Bcl-2) mutasyonuna bağlanmıştır^(29,30). p53 tümör supresör geni daha çok androjen bağımsız prostat kanserinde mutasyona uğrar.

Yapılan klinik çalışmalar MDM2 onkogen⁽³¹⁾ gibi, Bcl-2 yolu⁽³²⁾ ile hedeflemesine ve PTEN (fosfataz ve tensin homolog) supresör geni'nin⁽³³⁾ de rol aldığını göstermiştir. Direnç gelişiminde androjen reseptör bağımlı mekanizma da diğer bir yolu oluşturmaktadır. Bu mekanizmada tirozin kinaz yolunu aktiflemiş büyüme faktörleri (EGF, KGF, IGF 1) rol almaktadır.

Tablo 1. Androjen baskılama tedavisine dirençli prostat kanserinde tahmini ortalama sağkalım (EAU).

Hasta Özellikleri	Tahmini Ortalama Sağkalım
Asemptomatik PSA	
Metastaz yok	20 - 36 ay
Minimal metastaz	18 - 27 ay
İleri metastaz	9 - 12 ay
Semptomatik PSA	
Minimal metastaz	14 - 16 ay
İleri metastaz	9 - 12 ay

Hormona dirençli prostat kanserinde ikincil manipülasyonlar denenebilir. Tedavi olarak, antiandrojen çekilmesi, antiandrojen değişikliği, östrojen bileşiklerinin veya adrenolitik ajanların eklenmesi ve yeni girişimler yapılabilir^(34,35). İkincil hormonal manipülasyon için yeni geliştirilen ajanlar, androjen reseptörüne selektif ve potent etki gösteren MDV-3100 (Enzalutamide)⁽³⁶⁾ ile CYP-17 sentez inhibitörü olan abirateron asetattır⁽³⁷⁾.

YENİ ANDROJEN BLOKAJI AJANLARI

MDV-3100 (Enzalutamide). Androjen reseptörlerine yüksek afinitede bağlanan ve agonist etki göstermeyen yeni geliştirilmiş bir ajandır. ASCO 2009 toplantısında 140 denekli faz 1/2 çalışmaları sunulmuştur⁽³⁸⁾. Kastrasyona dirençli 140 hastada MDV-3100 ile yapılan çalışmada, hastaların %57'sinde PSA'da %50'den fazla azalma saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak, büyük bir faz 3 çalışma da yakın zamanda metastatik prostat kanserli hastalarda başlatıldı.

Kemoterapi sonrası MDV-3100 tedavisi uygulanan, genel sağ kalımda primer sonlanma noktası olması ile 1000'den fazla hasta üzerinde GU ASCO2012 AFFIRM çalışmanın nihai sonuçlarının plasebo ile karşılaştırıldığında 4,8 aylık sağ kalım yarar sağlamıştır. Medyan sağkalım sırasıyla MDV-3100 ve plasebo grubunda 18,4 aya karşılık 13,6 ay (p<0,0001) olarak tespit edilmiş, ölümün rölatif risk azalması %37 olarak bulunmuştur. Medyan progresyonsuz hastalık 8,3 aya karşılık 3,0 ay (p<0,0001) idi⁽³⁹⁾. MDV-3100, son çalışmayla FDA tarafından kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinde kullanılmak üzere onay almış bir ajandır.

Abirateron Asetat. Abiraterone asetat sitokrom p450 CYP-17 enzimini inhibe ederek androjen sentezini bloke eder. Bu yolla testis, adrenal ve prostat tümör dokusu içerisindeki androjen sentezi bloke olur^(40,41).

Docetaxel sonrası metastatik prostat kanseri hastalarında Abiraterone'nun Prednizolon'la kombine tedavisi sağ kalım avantajı sağlamaktadır ve kabul edilebilir yan etki profiline sahiptir. Sadece Abirateron veya steroid ile kombine edilip yapılmış faz III çalışmada antitümöröl etki görüldüğü ve belirgin PSA düşüşü sağlandığı gösterilmiştir^(42,43).

Faz 3 çalışmada sağkalım avantajı bulunmuştur; placebo grubunda 10,9 ay a karşın , Abirateron grubunda 14,8 ay genel sağkalım avantajı tespit edilmiştir.

Abirateron hem sağkalım avantajı, belirgin PSA düşüşü, kabul edilebilir yan etkiler nedeniyle kastrasyona dirençli prostatik kanserlerinde Docetaxel tedavisi sonrası standart tedavi olma yolunda ilerlemektedir⁽⁴⁴⁾.

KAYNAKLAR

- Huggins C, Hodges CV. *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.* J Urol 2002 Feb;167(2P 2):948-51; discussion 952. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905923>
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. *Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland.* ArchSurg 1941;43:209-23.
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. *Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making.* Urology 2000 Dec;56(6):1021-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751>
- Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. *Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications.* Br J Urol 1988 Feb;61(2):143-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>
- Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. *LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action.* Expert Opin Investig Drugs 2001 Apr;10(4):709-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281820>
- Morote J, Orsola A, Planas J, et al. *Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy.* J Urol 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>
- McLeod DG. *Hormonal therapy: historical perspective to future directions.* Urology 2003 Feb;61(2 Suppl 1):3-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667881>
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. *Single-therapy androgen suppression in men With advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.* AnnIntern Med 2000 Apr;132(7):566-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594>
- Anderson J. *The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer.* BJU Int 2003 Mar;91(5):455-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603397>
- Tyrrell CJ, Denis L, Newling D, et al. *Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies.* Casodex Study Group. Eur Urol 1998;33(1):39-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471040>
- Kolvenbag GJ, Nash A. *Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer.* Prostate 1999 Apr;39(1):47-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221266>
- Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M, et al. *An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer.* EurUrol 1998;33(Suppl 1):88,349A.
- Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. *Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial.* EurUrol 2002 Nov;42(5):481-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429158>
- Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, et al. *Is there a role for antiandrogen monotherapy in Patients with metastatic prostate cancer? ProstCancerProstDis 2001;4(4):196-203.*
- Tyrrell CJ, Denis L, Newling D, et al. *Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for Patients with advanced prostate cancer: an overview of the efficacy, tolerability and Pharmacokinetics from three phase II dose ranging studies.* Casodex Study Group. Eur Urol 1998;33(1):39-53.

16. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. Randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and Locally advanced prostate cancer. *EurUrol* 1998;33(5):447-56.
17. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57(4):727-32.
18. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115(15): 3376-8.
19. CruzGuerra NA. Outcomes from the use of maximal androgen blockade in prostate cancer at health care with reference hospital type 2 (1st part). Quality of life: application of EORTC QLQ-C30 instrument. *ArchEspUrol* 2009;62(6):431-57.
20. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1645-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563310>
21. Kirby R, Robertson C, Turkes A, et al. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999 Jul;40(2):105-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386471>
22. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990 Apr;50(8):2275-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
23. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163-71.
24. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *EurUrol* 2010 Jan;57(1):49-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858>
25. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *EurUrol*. 2009 Oct;56(4):594-605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560857>
26. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec 8;16(6):458-62.
27. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *EurUrol* 2009; 55(3): 640-7.
28. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al., Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and endpoints 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(7):1148-59.
29. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997 Jan; 57(2):229-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000560>
30. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, et al. Primary human prostate cancer cell harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Aug;3(8):1389-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815823>
31. Chi KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005 Feb;23(1):33-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723221>
32. Zhang Z, Li M, Wang H, Agrawal S, et al. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Sep;100(20):11636-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130078>
33. Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, et al. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by allelic gene deletion. *J Pathol* 2006 Apr;208(5):699-707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402365>
34. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Interval to testosterone recovery after Hormonal therapy for prostate cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):10-5.
35. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging

- ging treatment strategies. *Drugs* 2010; 70(8): 983–1000.
36. Tran C, Ouk Sm Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928): 787-90.
 37. Yamaoka M, Hara T, Kusaka M. Overcoming Persistent Dependency on Androgen Signaling after Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* September 1, 2010 16:4319-24. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/17/4319>
 38. Scher HI, Beer TM, Hi . Antitumouractivity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010 Apr 24;375 (9724): 1437-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398925>
 39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer post docetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* February 2012 vol. 30 no. 5_suppl LBA1. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/30/5_suppl/LBA1?rss=1
 40. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of Human cytochrome P45017 alpha (17alpha hydroxylase-C17,20-lyase): potential Agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* 1995;38:2463-71.
 41. Jarman M, Barrie SE, Llera JM. The 16,17-double bond is needed for irreversible inhibition of human cytochrome p45017 alpha by abiraterone (17-(3-pyridyl)androsta-5, 16-dien-3beta-ol) and related steroidal inhibitors. *J Med Chem* 1998;41:5375-81.
 42. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-8.
 43. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor Abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration resistant Prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1481-8.
 44. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26; 364(21): 1995-2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri; Güncel Tedaviler, Gelecek Yönelimler

Dr. Serkan Keskin, Dr. Mert Başaran

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prostat kanseri dünyada erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser türüdür ve mortalite hızı bakımından altıncı sırada gelmektedir.⁽¹⁾ Prostat kanserinin klinik davranışı mikroskopik, iyi diferensiyeli ve yıllarca belirti vermeyen bir tümörden agresif ve kısa zaman içinde metastaz yaparak ölüme neden olacak bir klinik senaryoya kadar uzanmaktadır. Prostat kanseri tedavisinde hastanın yaşı, tümörün patolojik özellikleri, PSA değeri ve hastanın kliniği oldukça önemlidir. Yaşam beklentisi kısa hastalarda tedavisiz izlem iyi bir seçenek iken, kimi hastalarda erken dönemde sistemik tedavinin başlanması gerekmektedir.

Prostat kanseri meme kanseri gibi hormona oldukça duyarlı bir tümördür. Androjen baskılama “deprivation” tedavisi (ABT) lokal tedavinin bir parçası olarak kullanılabilirken, sistemik tedavinin köşe taşıdır. Standart yöntemler bilateral orşiektomi +/- antiandrogen veya GnRH (“gonadotropin releasing hormone”) agonisti/antagonisti +/- antiandrogen ile yapılan medikal orşiektimidir. Bu yöntemler ile tedavi sonrası testosteron düzeyinin 50 ng/dl’nin altına düşmesi ABT’nin yeterli olduğu anlamını taşımaktadır.

Bununla birlikte hastaların %80-90’ında tedavinin başlanmasından sonra cevap elde edilse de zamanla bu hormonal manipülasyona direnç gelişir ve hastanın gerek kliniğinde gerekse de prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde artış görülür. Bu durum kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) olarak adlandırılır. Son zamanlara kadar bu durum hormon tedavisine dirençli prostat kanseri olarak tanımlansa da, testesteron seviyesinin 50 ng/dl’den düşük olsa da farklı hormonal manipülasyonlarla sağkalımı uzatacak tedavi alternatiflerinin olduğu gösterilmiştir. Günümüzde kastre hastaların testesteron düzeylerinin 50 mi yoksa daha düşük bir değer olan 20 ng/dl olması tartışılmaktadır.

www.kanservakfi.com

KDPK geliştiğinde ABT’ye devam edilmelidir. **Se-konder hormonal manipülasyonlarla** kimi hastalarda PSA cevabı ve/veya klinik cevap elde edilse de sağkalım avantajını gösteren güçlü veriler yoktur. Elde edilen veriler retrospektif değerlendirmeler, klinik gözlemler ve küçük hasta gruplarını içeren, randomize olmayan çalışmalarından elde edilmiştir.⁽²⁻⁴⁾

Prostat kanseri kemoterapiye dirençli kanserler arasında yer almakta iken **dosetaksel** bu inancı yıkmıştır. KDPK’li hastaları değerlendiren Faz III çalışmalarında sağkalım avantajı elde edildikten sonra dosetaksel uzun zaman bu alanda neredeyse tek tedavi alternatifi olmuştur. Bu alanda iki Faz III randomize çalışma yapılmıştır (TAX 327 ve SWOG 9916).^(5,6) TAX 327 çalışmasında docetaksel içeren kombinasyonlar mitoksantron/prednizolon kombinasyonu ile kıyaslandığında sağkalım avantajı elde edilmiştir (18,9 ay’a karşı 6,5 ay; p=0,009). Benzer şekilde SWOG 9916 çalışmasında da docetaksel estramustin ile karşılaştırılmış ve sağkalım avantajı elde edilmiştir. Bu çalışmalarda docetaksel 75 mg/m², 3 haftada bir kullanılmıştır. Dosetakselin 75 mg/m², 3 haftada bir dozu ile 50 mg/m², iki haftada bir dozunu karşılaştıran son bir çalışmada, 2 haftalık uygulama ile tedavi başarısızlığına kadar geçen zaman (“time to treatment failure”) daha üstün bulunmuştur (5,6 ay’a karşı 4,9 ay, “hazard ratio” 1,3, 95% CI 1,1—1,6, p=0,014).⁽⁷⁾ Aynı zamanda grad 3-4 yan etkiler 3 haftalık kolda daha fazladır; nötropeni (%53’e karşı %36%), lökopeni (%29’a karşı %13) ve febril nötropeni (%14’e karşı %4). Zamanla dosetaksel ile progrese olan hastalardaki kullanılabilir tedavi alternatifleri artmıştır ve şu an klinik kullanımda sipuleucel-T, kabazitaksel, abirateron, enzalutamid (MDV-3100) ve Radium-223 bulunmaktadır.

Sipuleucel-T kanser tedavisinde kullanılan ilk immunoterapötik ajan olmuştur. Bu otolog kanser aşısı her bir hasta için ayrı olarak hazırlanmakta ve tekrar hastaya verilmektedir. Uluslar arası çift kör randomize bir Faz III çalışmada 520 hasta sipuleucel-T ve plasebo kollarına 2:1 randomize edilmiş ve tedavi kolu lehine sağkalım avantajı elde edilmiştir (25,8 ay'a karşı 21,7 ay).⁽⁸⁾ Sipuleucel-T mortalite riskinde %22 azalma sağlamıştır (HR = 0,78; %95 CI, 0,61-0,98; p=0,03). Nisan 2010 tarihinde FDA Sipuleucel-T'yi prostat kanseri tedavisinde kabul etmiştir. Bununla birlikte Sipuleucel-T *asemptomatik ve ağır organ metastazı olmayan, yaşam beklentisi 6 aydan uzun* prostat kanserli hastalarda önerilmektedir. Tedavi süresince anlamlı düzeyde PSA, radyolojik yanıt ve progresyonsuz sağkalım anlamında anlamlı yarar görülmediği halde, genel sağkalım artışı göstermektedir. Bu sebeple hastalarda tedavi seçimi yapılırken klinik yakınması olan, semptomatik hastalar tercih edilmemektedir; daha çok PSA artışı olan asemptomatik hastalarda tedavi uygulanmaktadır.

Kabazitaksel semi-sentetik taksan ürünüdür ve metastatik KRPK tedavisinde dosetaksel sonrası kullanıma girmiştir. Prednizon/kabazitaksel 25 mg/m², prednizon/mitoksantron 12 mg/m² ile karşılaştırıldığı uluslararası Faz III randomize bir çalışmaya 755 hasta dahil edilmiş ve kabazitakselin 2,4 aylık bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (HR 0,72; p<0,0001).⁽⁹⁾ Bununla birlikte başta hematolojik olmak üzere kabazitakselin toksisitesi fazladır ve bu çalışmada kabazitaksel alan hastaların %7,5'inde febril nötropeni görülmüştür. Kabazitakselin 20 ile 25 mg/m² dozlarının kıyaslandığı bir çalışma halen devam etmektedir (NCT01308580).

Yeni Androjen Hedefli Tedavilerin Rasyoneli ve Moleküler Temelleri

Araştırmalar göstermiştir ki kastrate düzeyler sağlansa da androjen temelli tedaviler klinik önemini korumaktadır. Adrenal bez ve testisten androjen sentezi yanında testesteron ve dihidrotestesteron sentezinde yer alan sitokrom P450 17 alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz (CYP17)'yi içeren çeşitli enzim sistemleri tümör dokusunda da eksprese edilmektedir.⁽¹⁰⁾ Moleküler düzeydeki bu gelişmelerin sonucunda prostat kanseri progresyonunun endokrin tedaviler yanında otokrin/parakrin manüplasyonlar ile de engellenebileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Böylece androjen üretimi ve androjen reseptörünü bloke eden ajanlar geliştirilmeye başlanmıştır.

Abirateron testis, adrenal bez ve tümör dokusunda CYP17'yi potent ve irreversible olarak inibe eden oral bir ajandır. Preklinik çalışmalarda CYP17'yi ketokonazol-

den on kez daha güçlü inhibe etmektedir ve ketokonazol ile tedavi edilen hastalar adrenal yetersizlik gelişimi için yüksek bir risk altındadırlar ve ilaç-ilaç etkileşimi ketokonazolda oldukça fazladır. Bunun yanında kanser hücresi içinde denovo androjen sentezi de abirateronla daha etkin anlamda sürese edilebilmektedir.

Abirateronun etkinliği Faz III çalışmalarla gösterilmiştir. Dosetaksel sonrası progrese olan KDPK tanılı 1.195 hastanın değerlendirildiği bir faz III çalışmada hastalar 2:1 abiraterone (1x1000 mg/gün)/prednison (2x5 mg/gün) veya plasebo/prednison kollarına randomize edilerek abirateronun etkinliği değerlendirilmiştir.⁽¹¹⁻¹³⁾ Tedaviye progresyona kadar devam edilmiş ve progresyon ağrının şiddetlenmesi, performans statüsünün azalması, görüntüleme yöntemlerinde progresyon veya PSA artışı olarak değerlendirilmiş. Ancak PSA artışı veya azalışı tek başına progresyon olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışma ara değerlendirme sonucunda sağkalım avantajı elde edildiği için erken sonlandırılmıştır. Medyan sağkalım abirateron kolunda plasebo kolundan üstün bulunmuştur; 15,8 ay'a karşı 11,2 ay (HR: 0,74, %95 CI 0,64-0,86).

Kemoterapi naiv hastalarda abirateronun değerlendirildiği bir çalışmada da abirateron etkin bulunmuştur.⁽¹⁴⁾ Asemptomatik veya minimal semptomatik KDPK tanılı 1.088 hastanın değerlendirildiği bir Faz III çalışmada hastalar abirateron/plasebo veya plasebo/prednison kollarına randomize edilmişler ve radyografik progresyonsuz sağkalım abirateron kolunda daha üstün bulunmuştur (medyan 16,5'a karşı 8,3 ay; HR 0,53, %95 CI 0,45-0,62). Yine genel sağkalım abirateron kolunda daha üstündü (medyan 35,3'e karşı 30,1 ay; HR 0,79, %95 CI 0,66-0,96).

Abirateronun yan etkileri arasında hipertansiyon, hipokalemi yer almaktadır. Dosetaksel sonrası progrese olan KDPK hastalarının değerlendirildiği Faz III çalışmasındaki yan etkiler arasında non-spesifik kardiyak yan etkiler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar yer almaktadır. Aylık potasyum ve tansiyon kontrolleri abirateron kullanan hastalar için önerilmektedir.

Diğer androjen sentez inhibitörlerinden **orterone-lin'in (TAK-700)** Faz III çalışması devam etmektedir.

Androjen Reseptör Antagonistleri

Her ne kadar androjen sentezi inhibe edilse de çalışmalar göstermiştir ki hücre içi androjen yolak aktivasyonu devam etmektedir. Ayrıca bu yolların aktivasyonu için tümör hücresi androjene gerek duymaktadır. Enzalutamid gibi androjen reseptör inhibitörleri bu amaçla klinik kullanıma başlamıştır.

Enzalutamid androjenin androjen reseptöründeki bağlanma yerine bağlanarak etki göstermektedir. Bikalutamide göre 30 kat daha potent inhibisyon yapmaktadır ve androjen reseptörü ile kovalent bağ oluşturarak, geri dönüşümsüz blokaj sağlamaktadır. Faz I/II çalışmalarında^(15,16) elde edilen başarılı sonuçlardan sonra Faz III çalışmaları yapılmıştır. Erken Faz I-II çalışmalarında konvülsiyon endişe edilir bir yan etki olmuştur. Ancak Faz III çalışmada konvülsiyon çok nadir (< %1) bir yan etki olarak gözlenmiş ve çoğu olguda sekonder sebepler ile konvülsiyonun tetiklendiği gözlenmiştir.

AFFIRM çalışmasında, öncesinde dosetaksel ile tedavi edilen 1.199 KDPK hastası enzalutamid (160 mg, tek doz, günlük) veya plasebo kollarına 2:1 randomize edilmiştir.⁽¹⁷⁾ Eş zamanlı steroide izin verilmiştir ancak mutlak bir koşul olarak kabul edilmemiştir. Bu çalışmada hastaların %50'si 3 veya daha fazla endokrin tedavi, %25'i 2 veya daha fazla kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiştir. Ara ("Interim") analiz sonrası enzalutamid lehine anlamlı sağkalım avantajı elde edilmiş ve diğer çalışma koluna geçişe ("cross-over") izin verilmiştir. Genel sağkalım enzalutamid kolunda plasebo kolundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (medyan 18,4'a karşı 13,6 ay; HR 0,63, %95 CI 0,53-0,75). Sekonder sonlanım noktalarında da ("endpoint") enzalutamid plasebodan üstün bulunmuştur. Toksikite profili değerlendirildiğinde yorgunluk (%34'e karşı %29), ishal (%21'e karşı %18), ateş basması (%20'ye karşı %10), kas-iskelet ağrıları (%14'e karşı %10) ve baş ağrısı (%12'ye karşı %6) enzalutamid kullanan hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Bir diğer Faz III çalışmada (PREVAIL) enzalutamid kemoterapi naiv asemptomatik veya minimal semptomatik KDPK hastalarda değerlendirilmektedir (NCT01212991).

Prostat kanseri sıklıkla kemik metastazı yapmaktadır. Bu amaçla geliştirilen **Radium-223 (Ra-223)** kemik metastazlarını hedefleyen bir ajandır. ALSYMPCA isimli çift kör faz III randomize uluslararası katılımlı bir çalışmada hastalar Ra-223 + BSC (en iyi standart tedavi: "best standard of care") ve plasebo + BSC kollarına randomize edilmiştir.⁽¹⁸⁾ Çalışmanın sonucunda Ra-223 (n=614; plasebo, n=307) anlamlı olarak sağkalımı uzattığı görülmüştür (medyan 14,9 ay'a karşı 11,3 ay; HR=0,695; %95 CI, 0,581-0,832; p=0,00007). Tedavi kemik iliğinde kalıcı supresyon yapmamış ve sonrasında hastaların ek sitotoksik tedavi alma imkanları da sağlanabilmiştir.

Sonuç olarak metastatik prostat kanseri tedavisinin köşe taşı ABT'dir. ABT altında progrese olan hastalar

KDPK olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu hastalar halen hormon duyarlıdır. Son zamanlara kadar dosetaksel tek tedavi alternatifi iken günümüzde Faz III çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış beş yeni tedavi seçeneği bulunmaktadır. Tedavi seçeneklerinin tükendiği hastalardaki etkinliklerinin denenmesi ile sağkalım avantajı gösteren bu ajanların zamanla birinci basamak tedavilerde kullanılması gündeme gelecektir. Bu amaçla Faz III çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
2. De Coster R, Caers I, Coene MC, Amery W, Beerens D, Haelterman C. Effects of high dose ketoconazole therapy on the main plasma testicular and adrenal steroids in previously untreated prostatic cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24(6):657-64.
3. Geller J, Albert J, Geller S, Lopez D, Cantor T, Yen S. Effect of megestrol acetate (Megace) on steroid metabolism and steroid-protein binding in the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43(5):1000-8.
4. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2928-38.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
6. Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP, Wilding G, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clin Oncol* 2009; 27(15):2450-6.
7. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2):117-24.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.

9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
10. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447-54.
11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
12. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10): 983-92.
13. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12): 1210-7.
14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.
15. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375(9724):1437-46.
16. Rathkopf D, Liu G, Carducci MA, Eisenberger MA, Anand A, Morris MJ, et al. Phase I dose-escalation study of the novel antiandrogen BMS-641988 in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):880-7.
17. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012;suppl; abst LBA4512.

Yazım Kuralları

Kanser bültenine gönderilecek yazılar akıcı bir dille Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve Yazım Kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.

Yazıda kullanılacak tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı ve yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.

Kaynaklar metindeki alıntılanma sırasına göre numaralandırılmış olarak, aşağıda belirtilen kurallara göre listelenmelidir.

Tüm şekiller için başlık ve açıklama bulunmalı ve “kaynaklar” bölümünden sonra metine eklenmelidir.

Kısaltmalar nadir olarak kullanılmalı ve ilk kullanıldığında açıklaması yapılmalıdır. Kullanımının uluslararası kabul görmediği kısaltmalardan kaçınılmalı, standart kısaltmalar kullanılmalıdır.

Endüstriyel ürünler, malzemeler ve ilaçlar; fabrika, şehir ve ülke ismi parantez içinde verilmelidir.

Söz alıntıları; kaynağı belirtilmeli ve parantez içinde sayfa numarası verilmelidir.

Yazılar word for windows formatında yazılmalı ve e-mail olarak info@tksv.gen.tr adresine gönderilmelidir.

Verilen konu başlığı 2.000 (kaynak hariç) kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Kaynakların yazım kuralları:

Kaynaklar alıntılanma sırasına göre numaralandırılmalı ve metin sonunda listelenmelidir. “Abstract” ya da “Özet” alıntılanmış ise kaynak listesinde tüm yayımlanma ayrıntılarını içerecek şekilde belirtilmelidir. İlgili kaynaklar eşliğinde, tüm çalışmalardan metin içerisinde bahsedilmelidir.

Şekil ve tablolardaki kaynaklar, metinde ilgili şekil ya da tabloya atıf yapıldığı sıraya göre numaralandırılmalıdır.

Yayımlanmamış bilgiler; yayımlanmak üzere gönderilmiş makaleler veya kişisel bildirimler metinde aşağıdaki örneklere göre alıntılanmalıdır;

- Kişisel bildirimler; (Araştırmacı A, kişisel bildirim)
- Yayımlanmak üzere gönderilmiş makaleler; (Araştırmacı A, Araştırmacı B, Yayımlanmamış bilgi).

Yazar ya da yazarlar, kişisel bildirimlerin kullanımının sağlanmasından ve kaynakların doğruluğundan sorumludur.

Her kaynak, ilk üç yazar adı ve sonrasında “et al” eklenerek sıralanabilir. Eğer dört ya da daha az sayıda yazar adı varsa tüm yazarlar belirtilmelidir. Kaynağa ait tüm bilgiler (yazar veya yazarlar, başlık, dergi adı, yıl, sayı ve sayfa numaraları) verilmelidir. Yazar soyadlarının ilk harfleri ve tüm adlarının ilk harfleri, makale başlığının ilk harfi ve özel isimler büyük harflerle yazılmalıdır.

Dergi isimleri *Index Medicus*'ta belirttiği gibi kısaltılmalıdır. Kabul edilmiş bir kısaltma bulunamazsa, derginin isminin tamamı yazılmalıdır.

Kaynakların yazım örnekleri aşağıdaki gibi olmalıdır;

Dergi;

Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011; 4 (2): 25-7

Kitap;

Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayımlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa 25-7.

Şekiller ve Tablolar

Şekil ve tablolar metin içinde mutlaka yer almalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir, çünkü en fazla dört adet ekleme kabul edilecektir. Tüm resimler “Şekil” olarak adlandırılmalı ve metin içinde

numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar bülten editörlüğü ile iletişime geçilmelidir.

Tablolar, derleme içinde ayrıntıları tartışılmış olan listelenmiş bilgiler için kullanılabilir ve metin içinde alıntılanmış olmalıdır. Uygun bir başlık konulmalıdır.

Tablolar ve şekiller;

- Mümkünse orjinal olmalıdır.
- “Orjinal” ya da “daha önce yayınlanmış” olduğu açıkça belirtilmelidir.

- Eğer orjinal değilse mutlaka tüm kaynak detayları verilmelidir.

- Şekiller JPEG, TIFF, EPS, PPT or WORD dokümanı formatında ve baskı için uygun olan en az 300 dpi çözünürlüğünde olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakıf amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaca yönelik olarak Vakıf her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi /yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek araştırmalarına yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami bir yıldır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 35 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziyi, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman, uzmanlık öğrencisi olmak.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.
- KPDS, ÜDS veya TOEFL gibi uluslararası bir yabancı dil sertifikası (kurul tarafından yeterliliği değerlendirilecektir.)

- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan proje ile ilgili uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı ve 3 aylık ilerleme raporu göndereceklerine dair yazı.
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Katılacağı çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan aslı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Projeler, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, en az üçü ilgili uzmanlık dallarından olmak üzere 5 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

Bursiyer, yapmış olduğu çalışmalarını burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını mufassal bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir.

Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.) T.K.S.V.'nı destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

- Burs Danışmanı :**
- Burs Tarihleri :**
- Burs Alan Kişi :**
- İmza :**



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM
TOPLANTILARI

Pankreas Kanseri

16 ŞUBAT 2011



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM
TOPLANTILARI

KHDAK'de Multipl N2 Hastalığa Yaklaşım

7 Nisan 2011



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM TOPLANTILARI

ORGANA SINIRLI PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

26 Mayıs 2011



Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Onkolojide Güncel Yaklaşım Toplantıları

Metastatik Kolorektal Tümörlerde Yenilikler

15 Şubat 2012



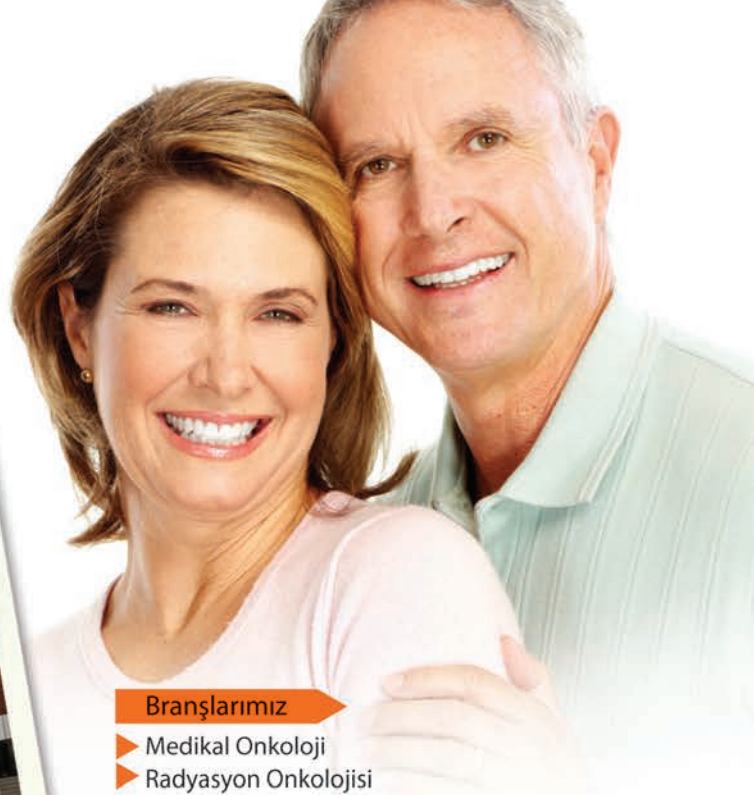
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Onkolojide Güncel Yaklaşım Toplantıları

Malign Glial Tümörler

12 Ocak 2013



Onkolojide Güvenilir Çözüm Ortağınız



Branşlarımız

- ▶ Medikal Onkoloji
- ▶ Radyasyon Onkolojisi
- ▶ Genel Cerrahi
- ▶ Kadın Hastalıkları ve Doğum
- ▶ Göğüs Cerrahisi
- ▶ Psiko-Onkoloji
- ▶ Psikiyatri
- ▶ Nükleer Tıp
- ▶ Radyoloji

Cihazlarımız

- ▶ Novalis Radyocerrahi destekli TrueBeam STx
 - Tek platformda radyoterapi ve radyocerrahi
 - Daha yüksek dozu daha kısa sürede vererek seans süre ve sayısını azaltır
 - Yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve hızlı doz gönderimi sayesinde isabetli ışınlama
- ▶ Trilogi
- ▶ Tomosentez (Dijital Mamografi)
- ▶ Brakiterapi
- ▶ PET-CT
- ▶ Gamma Kamera
- ▶ Kemik Dansitometresi

Nispetiye Mah. Yücel Sok. No: 6
1. Levent 34340 Beşiktaş - İSTANBUL

Tel : (212) 385 31 00
info@neolife.com.tr
www.neolife.com.tr

neolife
tip merkezi