

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

CİLT 9

SAYI 2

2025

Ekim



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 9

SAYI 2

2025

Ekim

Yayınevi

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

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



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından 2017'den bugüne yayınlanan bültenimizin bu sayısında Üroonkoloji ile ilgili miks konuların işlenmesi ve bu sayede değişik kanser türlerine ait güncel derlemelerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Bu sayımızda; mesane kanserlerinde varyant histolojinin önemi gibi günlük pratiğimizde sıkça karşımıza çıkan, radikal prostatektomi öncesi PSMA'nın etkinliğini yorumlayan ve perilezyonel prostat biyopsisi gibi merak edilen konularla birlikte toplam 11 derleme ve ayrıca güncel 3 önemli literatür özeti yer almıştır.

Sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Barış SAYLAM



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından 2017'den bugüne yayınlanan bültenimizin bu sayısında Üroonkoloji ile ilgili miks konuların işlenmesi ve bu sayede değişik kanser türlerinde güncel derlemelerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Bu sayımızda; prostat kanseri ile domates ilişkisi ve ürolojik kanserlerde kahve tüketimi gibi ilginç konular, terminal dönem prostat kanser hastalarında büyük probleme yol açan nöroendokrin diferansiasyon ve parsiyel nefrektomide lazer kullanımı gibi merak edilen konularla birlikte toplam 14 derleme yer almıştır.

Sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Barış SAYLAM



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

İÇİNDEKİLER

Derlemeler

- | | |
|--|----|
| 1. Testiküler Mikrolityazis
Ahmet Tüfekçi, Sakıp Erturhan | 45 |
| 2. Ekstragonadal Başlangıçlı Germ Hücre Tümörleri
Sedat Soyupek | 49 |
| 3. Mesane Kansерlerinde Güncel Neoadjuvan Adjuvan Kemoterapi Sonuçları
Mustafa Seyyar | 57 |
| 4. Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonunda Teknik Farklılıkların Onkolojik Sonuçlara Etkisi
Alp Akyol, Fuat Kızılay | 64 |
| 5. Mesane Kansерlerinde Varyant Histoloji ve Klinik Önemi
Ali Nebioğlu, Barış Saylam | 77 |
| 6. Ürolojik Kansерlerde Preoperatif Belirteçler
Süleyman Sağır, Adem Tunçekin | 82 |
| 7. Metastatik Hormon Sensitif Prostat Kansерinde Yaş Faktörünün Tedavi Algoritmasına Etkisi
Aydın Aytekin | 87 |

8.	Lokal İleri Evre ve cN1 Prostat Kanserinin Yönetiminde Cerrahi Murat Arslan, Ali Yıldız	97
9.	Lokal İleri Evre ve cN1 Prostat Kanserinin Yönetiminde RT Beril Balcı	100
10.	Prostat Kanserinde Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu Yapılmasına Karar Vermede PSMA PET/BT'nin Kullanımı Burak Tüfekci, Asif Yıldırım	109
11.	Perilezyonel Prostat Biyopsi Örneklemesinin Önemi Halil Lütfi Canat, Metin Mod	115

Literatür Özeti

12.	Adherence to a risk-adapted screening strategy for prostate cancer: First results of the PROBASE trial Çeviri: Emre Korkmaz, Direnç Özbörü	119
13.	Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer Çeviri: Emre Korkmaz, Direnç Özbörü	125
14.	Evaluating Biparametric Versus Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Diagnosing Clinically Significant Prostate Cancer: An International, Paired, Noninferiority, Confirmatory Observer Study Çeviri: Emre Korkmaz, Direnç Özbörü	128

Testiküler Mikrolityazis

Ahmet Tüfekçi, Sakıp Erturhan

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği

Testiküler mikrolityazis (TM), skrotal doppler ultrasonografide 1–3 mm çapında, akustik gölge yapmayan çoklu hiperekojen odaklarla tanımlanan ve erişkin ile pediatrik popülasyonda çoğunlukla tesadüfen saptanan bir radyolojik bulgudur. TM'nin klinik anlamı; eşlik eden risk faktörlerinin varlığı, eşlik eden semptomlar ve eşlik eden fertilité sorunlarına göre değişkenlik gösterir. Bu derleme; mikrolityazisin tanı ve prognostik önemi, çocuklarda mikrolityazise yaklaşım, testis kanseri ile ilişkisi ve semen parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyerek güncel literatürü özetlemeyi amaçlamaktadır.

1) Tanı ve Prognostik Önemi

TM'nin ultrasonografik tanımı; testis parankimi içerisinde 1–3 mm boyutlarında, düzgün sınırlı, çok sayıda ve akustik gölge yapmayan hiperekojen odakların görülmesidir. Histolojik olarak bu odaklar, seminifer tübül lümeninde yer alan, merkezi yoğun kalsiyum içeren ve etrafında kollajen tabakaları olan mikrokalsifikasyonlar olup bu histolojik yapı ultrasonografideki parlak, gölge vermeyen görüntüden sorumludur. Tanıda yüksek frekanslı

(7–10 MHz) lineer ultrason prob kullanımı önerilir. MR görüntülemesinde TM odakları tipik olarak seçilemez ancak MR şüpheli kitle varlığında ayırıcı tanı için yardımcı olabilir.

Etiyopatogenez açısından TM'nin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, seminifer tübüllerde bazal membran yıkımı, sertoli hücre fonksiyon bozukluğu, immün yanıt, nanobakteri varlığı ve genetik faktörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalar kalsifik partiküllerin tübül lümeninde birikmesine yol açabilir. Ayrıca TM; infertilite, testis atrofisi, varikosel ve hipogonadizm gibi klinik durumlarla birlikte de görülebilir.

Sınıflamada Yee ve ark. tek bir görüntüdeki mikrolit sayısına göre 'sınırlı' (<5 görüntü) ve 'klasik' (≥5 görüntü) TM'yi tarif etmiş; ayrıca 5–10, 10–20 ve >20 mikrolit olacak şekilde şiddetini sınıflandırmıştır. Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) 2015 sınıflaması ise üç düzey (sınırlı 1–4/görüş alanı; klasik ≥ 5/görüş alanı; diffüz "kar fırtınası") önermiş ancak bu derecelerin tümör gelişimi açısından anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir. Görüntülemesinde, gözlemciler arası uyumun yüksek olduğu bildirilmiş, bu

durumun açık radyolojik tanım ve standardize sınıflama ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Ayırıcı tanıda orşit, granülom, skar ve kaba kalsifikasyon içeren tümörler yer alır; TM'de odakların küçük, düzenli ve gölgesiz olması tanıda yardımcıdır. Usg probunda olan kesme dalga elastografisi özelliği çocuk TM olgularında elastisite artışı gösterebilse de klinik uygulanabilirliği ve prognostik değeri belirsizdir. Prognoz açısından izole ve asemptomatik TM'nin tek başına malignite belirteci olmadığı; izlemin risk faktörlerine (inmemiş testis, atrofi, subfertilite, aile/kişisel tümör öyküsü vb.) göre bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Eşlik eden üreme hormonları bozuklukları ve testis hacmi gibi parametreler bazı serilerde TM ile ilişkili bulunmuş; ancak bu ilişkilerin sebebi net olarak ortaya koyulamamıştır. Hormonal açıdan TM'li olgularda FSH düzeylerinde artış, inhibin B düzeylerinde düşüş raporlanmış, testosteron düzeylerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle hormonal değerlendirme özellikle infertil olgularda yararlı olabilmekle birlikte rutin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Klinik pratikte TM tespit edildiğinde hasta bilgilendirilmesi, kendi kendine muayene eğitimi ve eşlik eden risklerin taranması ilk basamakta yapılmalıdır. Rutin tümör belirteci izlemi ve görüntüleme taramasının düşük riskli erişkinlerde önerilmemesi, aşırı tanı ve anksiyete riskini azaltmayı hedeflemektedir.

2) Çocuklarda Mikrolityazis

Pediyatrik popülasyonda TM nispeten nadirdir ve çoğunlukla başka bir nedenle yapılan ultrason sırasında tesadüfen saptanır. İnsidansı asemptomatik çocuklarda %1–6 arasında bildirilmiştir. Çoğu olgu asemptomatik olsa da bazı çocuklarda ağrı başvuru nedeni olabilir. Tanı çoğunlukla yüksek frekanslı lineer ultrason probu ile konur, çözünürlüğün artması küçük mikrolitlerin görülmesini kolaylaştırır.

Çocuklarda TM sıklıkla bilateral ve diffüz dağılım göstermesine karşın fokal veya tek taraflı olgular da tanımlanmıştır. Eşlik eden durumlar arasında hidrosel, inmemiş testis, testis atrofi,

varikozel ve genetik sendromlar (Down sendromu %22,8; Klinefelter sendromu %17) yer alır. Ayrıca SLC34A2 gen mutasyonu ile pulmoner alveoler mikrolityazis birlikteliği bildirilmiştir. Bu veriler, genetik faktörlerin TM gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çocuklarda TM'nin premalign bir lezyon olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Ancak literatürde bildirilen az sayıda olgu nedeniyle de tamamen göz ardı edilmemesi önerilir. Risk faktörü olmayan asemptomatik çocuklarda rutin takip gerekli değildir. Çocuklara ve ebeveynlerine düzenli skrotal muayene eğitiminin verilmesi, olası kitlelerin gecikmeden fark edilmesine katkı sağlar. USG takibi zorunlu olmakla birlikte, erişim olduğunda ve ek risk faktörleri mevcutsa düşünülebilir. Ancak 10 yaş üzerinde ve risk faktörü olan çocuklarda (ör. inmemiş testis, testis atrofi, ailede germ hücreli tümör öyküsü) kendi kendine muayene eğitiminin yanısıra düzenli takip önerilir.

Literatürde pediatrik serilerde TM ile testis tümörü birlikteliği %3,6 düzeyinde bir prevalansla bildirilmiş. Bu durum TM ile testis tümörü arasında ilişki olduğuna dair öngöründe bulunulmasına neden olsa da anlamlı açıdan bir ilişki varlığı kanıtlanamadığı vurgulanmıştır. Bugüne dek TM'nin pediatrik yaşta premalign bir lezyon olduğuna dair kesin kanıt yoktur ve çoğu klinisyen izole TM'yi zararsız, rastlantısal bir bulgu olarak kabul etmektedir. Bu nedenle izlem stratejileri, risk faktörlerinin varlığında (inmemiş testis, atrofik testis, aile tümör öyküsü, Klinefelter sendromu, hipospadias veya infertilite) daha sık ve dikkatli kurgulanmalıdır.

3) Testis Kanseri ile İlişkisi

TM ile testis kanseri arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır. Sistemik derlemeleri temel alan güncel bir inceleme, TM'nin tek başına erişkin genel popülasyonda testis kanseri riskini anlamlı olarak artırmadığını; ancak TM'nin kriptorşidizm, testis atrofi, subfertilite ve kişisel/aile öyküsü gibi risk faktörleriyle birleştğinde riskin arttığını bildirmektedir. Bu nedenle izlem ve tarama kararlarının yaş, eşlik eden

risk faktörleri ve infertilite gibi değişkenlere göre kişiselleştirilmesi önerilmektedir .

Semptomatik testiküler mikrolityaziste primer testis tümörü için rölatif riskin yüksek olduğuna dair veriler mevcuttur. Bir meta-analizde TM varlığında testis tümörü gelişiminde rölatif riskin 12,7 (%95 GA: 8,18–19,71) olduğu bildirilmiştir. Semptomatik TM olgularında risk daha da belirgin olmasına karşın asemptomatik erişkinlerde ve yalnız aile öyküsü olanlarda artmış kanser riski saptanmamıştır. Dolayısıyla TM'nin klinik anlamı eşlik eden faktörlere bağlıdır. Tümör belirteçlerinin TM takibinde rutin kullanımına yönelik öneri bulunmamakla birlikte bunun yerine klinik muayene ve risk temelli takip yaklaşımı öne çıkmaktadır .

İnfertil erişkin TM olgularında yıllık skrotal ultrason ve seçilmiş olgularda testiküler biyopsi değerlendirilebilirken; eşlik eden risk faktörü olmayan olgularda takip gerekmebilir (3). Risk faktörü olan bireylerde (ör. semptomatik, subfertil, kriptorşidizm, testis atrofi) aylık kendi kendine muayene ve klinik farkındalık önerilmektedir. Bu çerçevede, aşırı taramadan kaçınılması ve anksiyete yönetimi gibi unsurların da karar sürecine dâhil edilmesi klinik uygulamada önem taşımaktadır .

4) Semen Parametreleri ile İlişkisi

2024 tarihli bir sistematik derlemede 611 TM'li erkeği içeren 10 çalışma değerlendirilmiş ve TM'li grupta sperm konsantrasyonunun kontrollere kıyasla bütün karşılaştırmalarda daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Aynı derlemede doğrudan karşılaştırma yapılan çalışmalarda, TM grubunda motilite ve normal morfoloji oranlarının da daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Derlemede klasik TM (≥ 5 mikrolit/görüntü) ile sınırlı TM (< 5 mikrolit/görüntü) alt grupları ayrı analiz edilmiş ve daha yaygın mikrolityazisin semen parametrelerinde daha olumsuz etki etme eğiliminde olduğu da bildirilmiştir .

Söz konusu sistematik derlemede ikincil sonuçları arasında testis hacmi ve hormon düzeyleri de yer almış; değerlendirmelerde FSH ve testosteron gibi parametreler raporlanmıştır. Bazı serilerde TM'li

olgularda testis hacminin daha düşük, FSH düzeylerinin daha yüksek ve inhibin B düzeylerinin daha düşük olduğu raporlanmıştır. Testosteron düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bazı seriler TM'nin daha düşük testis hacmi ve daha yüksek FSH düzeyleri ile birlikte seyrebileceğini ileri sürse de; çalışmalar arası heterojenlik ve seçim yanlılığı gibi etkenlerin sebep sonuç ilişkisini kısıtladığı bildirilmiştir. Bu nedenle TM saptanan infertil erkeklerde, semen analizi bulguları eşliğinde bütüncül bir androlojik değerlendirme önerilmektedir .

Derleme düzeyindeki bulgulara rağmen, TM ile semen kalitesi arasındaki ilişkinin gücü çalışmadan çalışmaya değişmekte ve eşlik eden risk faktörlerinin (kriptorşidizm, testiküler disgenezi spektrumu, varikozel, yaş, eşlik eden komorbiditeler) etkisi dışlanamadığından elde edilen bulgular farklı yorumlanabilmektedir. Gelecek araştırmalarda prospektif tasarım, yeterli örneklem ve ileri sperm fonksiyon testleri (DNA fragmentasyonu, reaktif oksijen türleri vb.) ile analizlerin güçlendirilmesi ile klinik rehberliğin netleştirilebileceği vurgulanmaktadır. Klinikte TM saptanan ve çocuk sahibi olma isteği olan erkeklerde semen parametrelerinin WHO kriterlerine göre standart olarak değerlendirilmesi ve bu çerçevede planlama yapılması önerilmektedir .

5) Sonuç

TM, görüntüleme ile kolay saptanan ancak klinik önemi semptomlara ve eşlik eden risklere göre değişen bir bulgudur. Çocuklarda sıklıkla tesadüfen saptanır ve risk faktörleri yoksa ek takip gerekmez. Erişkinlerde de tek başına malignite göstergesi değildir; ancak yüksek risk faktörleri ile birlikte testis kanseri gelişim riskini artırır. Semen parametrelerinde özellikle sperm konsantrasyonu üzerine olumsuz etkisi vardır. Genetik, hormonal ve histopatolojik bulgular TM'nin daha iyi anlaşılması açısından önemlidir. Güncel kılavuzlara göre düşük riskli olgularda aşırı tanı ve gereksiz izlemten kaçınılmalı, yüksek riskli olgularda ise kişiselleştirilmiş yaklaşım benimsenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yilmaz M, Chee Kong CH, Mostafa T. Diagnostic and prognostic implications of testicular microlithiasis. Arab Journal of Urology. 2025;23(3):210–214.
2. Habachi G, Kerkeni Y, Riadh J. Clinical and imaging diagnosis of pediatric testicular microlithiasis: a physician's dilemma. Frontiers in Pediatrics. 2025;13:1554081.
3. Betancourt Sevilla MD, Granda González DF. Association between testicular cancer and microlithiasis. Actas Urol Esp. 2022;46:587–599.
4. Wilson HG, Birch BR, Rees RW. Is testicular microlithiasis associated with decreased semen parameters? A systematic review. Basic and Clinical Andrology. 2024;34:23.
5. Aoun F, Slaoui A, Naoum E, Hassan T, Albisinni S, Azzo JM, Kallas-Chemaly A, Assenmacher G, Peltier A, Roumeguère T. Testicular microlithiasis: Systematic review and Clinical guidelines.. Prog Urol. 2019 Sep;29(10):465-473.
6. Ganem JP Testicular microlithiasis..Curr Opin Urol. 2000 Mar;10(2):99-103.
7. Winter TC, Kim B, Lowrance WT, Middleton WD.AJR. Testicular Microlithiasis: What Should You Recommend? Am J Roentgenol. 2016 Jun;206(6):1164-9.
8. Balawender K, Orkisz S, Wisz P. Testicular microlithiasis: what urologists should know. A review of the current literature.. Cent European J Urol. 2018;71(3):310-314
9. Dinkelman-Smit M . Management of Testicular Microlithiasis.. Eur Urol Focus. 2021 Sep;7(5):940-942.

Ekstragonadal Başlangıçlı Germ Hücre Tümörleri

Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Germ hücreli tümörler (GHT), çoğunlukla testis parankiminden kaynaklanır. Ekstragonadal germ hücre tümörleri (EGHT), tüm germ hücreli tümörlerin yalnızca %5'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Ekstragonadal germ hücreli tümörlerde, fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile testislerde veya overlerde primer bir maligniteye dair bir kanıt bulunmaz. Bu tümörlerin %30-40'ı seminom, %60-70'i non-seminomatöz germ hücreli tümörler (NSGHT'ler)'dir. Yapılan bir çalışmada EGHT'nin yıllık insidansı 1,27/100.000 olarak bildirilmiştir (1). Bununla birlikte bu tümörlerin gerçek insidansı, doğru bir şekilde teşhis edilememesi nedeniyle muhtemelen düşünülenenden daha yüksek olabilir. EGHT olarak tanı konmuş bazı olgularda regrese primer testis tümörü olması da insidanda yanılmaya neden olabilir. Ekstragonadal germ hücreli tümörler vücudun orta hattında bulunan ekstragonadal anatomik bölgelerden kaynaklanan neoplastik germ hücrelerinin oluşturduğu heterojen bir tümör grubudur. Primer EGHT, daha büyük hacim ve farklı biyoloji nedeniyle daha kötü prognoza sahip GHT'nin özel bir alt grubunu oluşturur. Bunlar,

embriyonik gelişim sırasında yanlış lokalize olan veya ekstragonadal yerlerde doğal olarak bulunan germ hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanır. Ekstragonadal germ hücreli tümörler genellikle genç erkeklerde gözlenir. Bu tümörler vücudun hemen hemen her yerinde ortaya çıkabilir, ancak tipik olarak orta hat bölgelerinde köken alır. En yaygın yerleşim yeri mediastinum'dur (%50-70), bunu retroperitoneum (%30-40), pineal bez (%5) ve sakrokoksigeal alan (%5'ten az) takip eder (2). Ekstragonadal germ hücreli tümörler için bilinen tek risk faktörü Klinefelter sendromu (47XXY) olup, mediastinal non-seminomatöz germ hücreli tümörlerle ilişkilidir (3). Mediastinum'daki non-seminomatöz EGHT'li hastaların %5-10'u, tedaviye bağlı olmayan, fakat biyolojik olarak ilişkili akut lösemi gelişme riski taşımaktadır.

EGHT'lerin histolojik, serolojik ve sitogenetik özellikleri, primer testiküler GHT ile benzerlik gösterse de, klinik davranışlardaki farklılıklar gonadal ve ekstragonadal tümörlerin biyolojik olarak farklı olduğunu gösterir. EGHT'ler, tanı anında anlamlı derecede daha büyük tümör kitlesine sahiptir. Anterior

mediastinum'da, özellikle non-seminomatöz alt tiplerin ortaya çıkma sıklığı yüksektir.

Patofizyoloji

EGHT'nin nereden kaynaklandığına dair tartışmalar sürmektedir. Orta hatta retroperiton, ön medias-ten, sakrokoksigeal alan ve pineal bez gibi lokalizasyonlarda bulunurken, daha nadir olarak orbita, suprasellar alan, damak, tiroid, submandibular bölge, anterior abdominal duvar, mide, karaciğer, sakrum, vajina ve prostatta gözlenebilirler. Klasik teoride, ekstragonadal germ hücre tümörlerinin, embriyogenez sırasında yanlış migrasyona uğrayan primordial germ hücrelerinin bölgesel transformasyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Diğer bir görüşte ise gonadal bölgelerdeki gizli karsinoma in situ (CIS) lezyonlarının tersine göç ile ekstragonadal alanlarda lokalize olmasıdır. Burada kaynak gonaddır ve tümöral alan testis kanseri metastazı olarak düşünülebilir. Bu teori primer mediastinal EGHT için ileri sürülmüştür. Bu teori- de mediastinal germ hücre tümörleri ile gonadal germ hücre tümörleri arasındaki fenotip farklılıklar, gonad ile anterior mediastinum arasındaki hücresel ortam farklılıkları ile açıklanmıştır. Gizli karsinoma in situ hücrelerinin kökenini açıklamak için de iki teori öne sürüldü. İlk modelde, fetal gonositlerin spermatogonyuma dönüşmemesi, bu yüzden anormal hücre bölünmesi geçirebileceği, doğum sonrası ve ergenlik dönemi gonadotropin uyarımı ile invaziv büyüme sergileyebileceği öne sürülmüştür. İkinci modelde, transformasyon için en olası hedef hücrenin zigotene-pakiten spermatosit olduğunu varsayılır. Bu germ hücresi gelişim aşamasında, çaprazlama ile ilişkili anormal kromatid değişim olayları meydana gelebilir. Normalde, bu hücreler apoptoz ile ortadan kaldırılır. Ancak bazı hücrelerde bu çaprazlama, 12p kopya sayısının artmasına ve cyclin D2'nin aşırı ekspresyonuna yol açabilir. Bu anormalliği taşıyan hücre, CCND2'nin onkojenik etkisi nedeniyle apoptozdan nispeten korunur ve bu da hücre döngüsünün yeniden başlatılmasına ve genomik instabiliteye yol açar.

Germ hücrelerinin malign transformasyonu, genetik değişimlerin çok adımlı bir sürecinin sonucudur. En erken olaylardan biri, 12p'nin artan kopya sayısıdır (4). Bu durum gizli CIS lezyonlarında ve daha ileri evre hastalıklarda mevcuttur. İleri çalışmalarda, CCND2 geninin 12p13 kromozom bandında bulunduğu ve CCND2'nin CIS dahil çoğu GHT'de aşırı eksprese edildiğini göstermiştir.

EGCT ile Klinefelter sendromu arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Klinefelter sendromu, 47, XXY karyotipi, küçük ve yumuşak testisler, kısırlık, önikoid yapı, jinekomasti, yüksek FSH seviyeleri ve meme kanseri için 20 kat artmış risk ile karakterize edilen bir erkek genetik bozukluğudur. Klinefelter sendromlu hastalarda EGHT gelişiminin, genetik bir anomaliden veya premalign tümör hücrelerinin malignite oluşturmaya neden olacak anormal hormonal bir ortamdan mı kaynaklandığı hala belirsizdir.

Mediastinal EGHT'ler ile hematolojik malignansiler arasında belirgin ilişki mevcuttur. Nedeni tam olarak belli olmasa da bu ilişki sadece mediastinal tümörlerde vardır. Embriyolojik olarak, hematopoetik kök hücrelerin de yolk sak kesesinden oluşması bu birlikteliği açıklayabilir. İyi diferansiye yolk sak tümörleri, mediastinal germ hücre tümörlerinin %30'unu oluşturur. Genetik olarak mediasinal EGHT ve hematolojik malignansiler arasındaki ilişki sıklıkla 12p kromozomal anomalisiyle ilişkilendirilmiştir. Primer mediastinal non-seminomatöz germ hücre tümörleri ile ilişkili hematolojik maligniteler, genellikle anormal megakaryositler ile karakterize megakaryosit serisinin bozukluklarıdır; bunlar akut megakaryoblastik lösemi (AML-M7) ve myelodisplastik sendromdur (5). Testiküler GHT'lere kıyasla EGHT'lerinde artmış yolk sak komponentleri, artmış AFP seviyeleri ve TP53 aberrasyonları gözlenir.

Lokalizasyona göre EGHT'ler

Semptomlar ve bulgular tümörün yeri ve boyutlarına göre değişiklikler gösterir.

Mediastinal EGHT: Anterior mediasten (%50–70) ve retroperitoneum (%30–40), EGHT'lerin en sık göz-

lendikleri yerlerdir. Mediasten, ekstragonadal germ hücre tümörlerinin en yaygın bulunduğu yerdir. Mediastinal germ hücre tümörleri, yetişkin anterior mediastinal tümörlerin %1-15'ini oluşturur. Histolojik olarak mediastinal EGHT gonadlardaki tümörlere benzer. Teratomlar ve saf seminomlar, mediastinal EGHT'lerin en yaygın histolojik alt tipleridir. Matür teratomlar, mediastinal germ hücre tümörlerinin %60-70'ini oluşturur ve benign kabul edilirler. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli oldukları için primer tedavileri cerrahi rezeksiyondur. Mediastinal tümörlerin yaklaşık %40'ında teratom komponenti bulunmaktadır. Bu teratom komponentinin de yaklaşık %40'ı malign teratomlardır ve germ hücreli tümörler, sarkom veya adenokarsinomlarla birlikte gösterebilirler. Malign mediastinal germ hücre tümörlerinin %40'ı seminom, %60'ı non-seminom germ hücre tümörleridir (6). Non-seminom mediastinal germ hücre tümörleri, mediastinal seminomalara göre daha hızlı büyür ve daha erken metastaz yapar.

Göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı ve vena kava superior sendromu gibi semptomlar gözlenir. İnsidental toraks kitlesi ile de hasta yakalanabilir. Tanı anında vakaların %20-50'sinde lokoregional lenf nodlarına, akciğer, karaciğer veya kemik gibi uzak bölgelerde metastazlar vardır. Seminomatöz tümörler daha çok lenf nodu metastazlarıyla birlikteyken non-seminomatöz tümörlerde sıklıkla akciğer metastazları görülür. Uzak metastazlar yalnızca malign mediastinal germ hücre tümörlerinde görülmektedir. İnsidans 30'lu yaşlarda pik yapar. Matür teratom rüptürü, malign teratomda transformasyon ve hematolojik maligniteler mediastinal germ hücre tümörlerini komplike hale getirebilirler.

Testiküler non-seminomatöz germ hücreli tümörler (NSGHTT) ile karşılaştırıldığında, mediastinal NSGHTT'lerinde embriyonal karsinoma daha az, yolk sak tümör komponentine daha sık rastlanır (7).

Retroperitoneal EGHT: Klinik açıdan testis germ hücreli tümörlerine benzerler. Mediastenden sonra EGHT'lerin en sık gözlemlendikleri yerdir. Genellikle

kitleler büyük boyutlara geldiklerinde tanınırlar. Belirtiler arasında abdominal kitle veya tek başına karın ağrısı, bel ağrısı ve kilo kaybı sayılabilir. Hastaların %50'sinde AFP, %75'inde β -hCG yükselmiştir. Hastaların yarısında metastaz gözlenir. Oluşum mekanizması halen tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada retroperitoneal EGHT vakalarının testislerinde %16 intratübüler neoplazi ve %12 canlı malign tümör tespit edilmiştir (8). Retroperitoneal primer EGHT'lerin muhtemelen çok nadir veya var olmayan bir antite olduğu ve geçerli bir kanıt ortaya konulana kadar bunların aktif veya primeri yok olmuş (burned-out) testis tümörü metastazı olarak değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Retroperitoneal EGHT'ler testisin yanmış (burned out) tümörüyle ilişkilendirilse de, mediastinal EGHT'lerde bu durum nadirdir.

Intrakranial Germ Hücreli Tümörler: Adölesan ve genç erişkinlerde nadiren pineal ve suprasellar bölgelerde yerleşim gösteren germ hücreli tümörlere rastlanır. Bu tümörlerin %60'ı seminomdur ve suprasellar bölgede sıktır. Embriyonal karsinom, yolk sak tümörü ve koryokarsinomlar çoğunlukla pineal bölgededir. Pineal tümörleri olan hastalarda artmış intrakraniyal basınç nedeniyle baş ağrısı, bulantı ve kusma olur. Entelektüel yeteneklerde bozulma, düşme ve inkontinans gözlenebilir.

Suprasellar tümörlerde, erken puberte bulguları, anterior hipofiz hormon eksiklikleri, diabetes insipidus, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizm görülebilir. Görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti, diplopi, obezite, psikoz ve obsesif-kompulsif belirtiler de bildirilmiştir.

Sakrokoksigeal Germ Hücreli Tümörler: Bebek ve çocuklarda için, ekstragonadal germ hücreli tümörlerin en yaygın görüldüğü yer sakrokoksigeal bölgedir. Sakrokoksigeal tümörler genelde kadınlarda görülür. Bu tümörlerin çoğu teratomlardır ve %35'e kadar malign komponent taşıyabilirler. Klinik belirtiler arasında kalça asimetrisi, abdominal distansiyon ve kabızlık sayılabilir.

Klinik semptomlar ve tanı

EGHT'lerde semptomlar tümörün lokalizasyonuna ve oluşum hızına bağlıdır. Mediastinal tipte solunum problemleri, vena kava basısına ait semptomlar olur. Retroperitondaki kitleler yavaş gelişen ve geç tespit edilen büyük kitleler olarak tanınır. Ana klinik bulgular karın ağrısı, bel ağrısı, kilo kaybı, alt vena kava trombozu veya hidronefrozdur. En büyük EGHT serisinde; mediastinal EGHT'li hastalarda dispne (%25), göğüs ağrısı (%23) ve öksürük (%17), ateş (%13), kilo kaybı (%11), vena kava oklüzyon sendromu ve yorgunluk/zayıflık (%6) semptomları vardır (9). Primer retroperitoneal EGHT'lü hastalarda ana semptomlar karın (%29) ve bel ağrısı (%14) olup, bunu kilo kaybı (%9), ateş (%8), vena kava veya diğer trombozlar (%9), palpe edilebilir karın tümörü (%6), büyümüş servikal lenf düğümleri (%4), skrotal ödem (%5), jinekomasti ve disfaji (%3) izlemektedir. EGHT hastalardaki semptomlar, büyüyen tümör kitlesinden kaynaklanır.

Görüntüleme

EGHT'lerinin ilk tanısında gonadal kökenin dışlanabilmesi için dikkatli bir testis muayenesi ve testis ultrasonu yapılmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT)'de, matür teratomlar heterojen kistik, iyi sınırlı, anterior mediastinal kitleler olarak görünür ve farklı duvar kalınlığına sahiptir. Yaklaşık dörtte birinde kalsifikasyonlar mevcuttur; nadiren bir kemik veya diş tanımlanabilir. Sıvı, yumuşak doku, kalsiyum içeriği ve/veya yağ atenuasyonu kombinasyonu, anterior mediastinal bir kitlede matür teratomu düşündürür.

Seminomlar; iri, lobule, homojen, anterior mediastinal kitleler olarak ortaya çıkar. Komşu organların invazyonu nadirdir, ancak bölgesel lenf düğümlerine ve kemiğe metastazlar görülebilir. Kalsifikasyonlar nadirdir.

Non-seminomatöz mediastinal germ hücre tümörleri (NS-MGHT'ler) düzensiz kenarlı anterior mediastinal kitleler olarak görünür ve genellikle nekroz, kanama ve/veya kist oluşumu nedeniyle santrali he-

terojen büyük kitleler şeklindedirler. Komşu organ tutulumu ve bölgesel lenf düğümlerine ve uzak bölgelere metastazlar yapabilir.

EGHT'nin birincil tanısında FDG-PET-BT'nin rolü belirsizdir. Ancak, birinci basamak sistemik tedavinin başarısını değerlendirirken, FDG-PET'in belirleyici bir değeri olabilir. Buchler ve arkadaşları, EGHT tedavisinin tamamlanmasının ardından negatif bir FDG-PET'in, uzun dönem sağkalım için güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Bu hastaların %100'ü üç yıl ve %89'u tanıdan beş yıl sonra hayatta kalmıştır (10). Patolojik tipte PET sonucunu etkiler. Non-seminomatöz germ hücre tümörleri (NSGHT) olan hastalarda PET, rezidüel canlı malign germ hücre tümörlerini doğru bir şekilde tanımlayamamış ve teratomu da tespit edememiştir. PET'in kemoterapi sonrası 3 cm'den büyük kitlelere sahip hastalarda rezidüel canlı seminomun tespitinde faydalı olduğunu gösterilmiştir (11).

Tümöral Biyopsi ve Patoloji: BT veya MR görüntüleme sonrasında patolojik tanı konulmalıdır. Tümörün boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak kor, insizyonel veya eksizyonel biyopsi yöntemleri kullanılabilir. İntrakranial kitlelerde İİAB kullanılabilir. Histolojik alt tipin belirlenmesi ve nongerminal hücrelerin belirlenmesi için biyopsi alınmalıdır. Histopatolojik tip uygulanacak tedaviyi belirlemek için önemlidir. Klinik ve ultrasonografik olarak şüpheli olmayan bir testisten biyopsi alınma gerekliliği halen tartışmalıdır. Bokemeyer ve arkadaşlarının en büyük uluslararası ekstragonadal germ hücreli tümör serisinde, yaklaşık %11'lik bir hastada testisten biyopsi alınmış; vakaların %3'ünde Sertoli cell only, %31'inde atrofik veya fibrotik testis dokusu bulunmuş ve yalnızca %9'unda insitu germ hücre neoplazisi saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada da EGHT'si olan 68 hastada sistematik bilateral testis biyopsileri yapıldığında hastaların 21 inde (%31) testiküler CIS bulundu (12). Bu hastaların 18'i retroperitoneal 3'ü mediastinal EGHT'lü hastalardı. Mevcut kılavuzlar, ultrason bulguları normal olduğu sürece testisin çıkarılmasını önermemektedir (13).

EGHT'li hastalarda metakron testis tümörü gelişimi riski de bulunur. Hartmann ve arkadaşları, metakron testis germ hücreli tümörlerinin en sık seminomatöz ekstragonadal germ hücreli tümörlerde meydana geldiğini ve 10 yıl içinde kümülatif riskin %10 olduğunu gösterdiler (14).

Sekonder testis tümörleri oldukça kolay tespit edilebilmektedir ve özellikle seminomlarda kür oranları yüksektir. Bu nedenle, ekstragonadal germ hücreli tümör hastalarında rutin bilateral testis biyopsisinin gerekçesi bulunmamaktadır. Ancak, takip sırasında testisin düzenli ultrasonu yapılmalıdır. Sınırlı vaka sayısı nedeniyle, tartışılan konularla ilgili net kanıta dayalı öneriler sunulamaz.

Laboratuvar: Serum tümör markırlarının (AFP, beta-hCG, LDH) çalışılması, EGHT'lerin doğru tanısı, Uluslararası Germ Hücre Kanseri İş Birliği Grubu (IGCCCG) kriterlerine göre doğru sınıflandırılması için gereklidir (15). Bu tümör markırları, tanı, evreleme ve prognostik değer taşırlar. Tedavi öncesinde ve sonrasında düzenli aralıklarla düzeyleri kontrol edilmelidir. AFP yolk-sak tümörleri ve embriyonal karsinomda yükselir. β -hCG koryokarsinom, embriyonal karsinom ve seminomanın %10'undan azında yüksektir. Saf seminomalarda ve saf koryokarsinomda AFP yükselmez. AFP, β -hCG veya her ikisi de ekstragonadal non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin yaklaşık %85'inde yükselir. Yaygın seminomlarda hafif B-hCG yüksekliği vakaların yarısında gözlenir. Laktat dehidrogenaz (LDH) nonspesifik bir belirteçtir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir. İntrakraniyal GHT'lerde serumda ve serebrospinal sıvıda AFP ve β -hCG yüksekliği görülebilir.

İmmünohistokimya: Spalt-like transkripsiyon faktörü 4 (SALL4) malign GHT'leri için bir markırdır. Embriyonal karsinom ve yolk-sak tümörleri için %100'e yakın hassasiyete sahiptir. İmmatür teratomların %75'inde varken matür teratomlarda ekspres edilmez. Plasental alkalen fosfataz, bazı merkezlerde bir markır olarak kullanılır ve orta hat tümörlerinin immünohistokimyasal karakterizasyonunda

faydalıdır; ancak hassasiyeti ve ekspresyonu farklı tümörlerde değişkenlik gösterebilir (16).

Sitogenetik Analiz: Mediastinal germ hücreli tümörlerde, vakaların %16'sında trisomi 8 ve %14-20'sinde Klinefelter sendromu (XXY) gibi anomaliler gözlenir. En sık gözlenen karyotip anormallliği i(12p) olup, %38 vakada mevcuttur.

Klasifikasyon

EGHT'lerin tedavisinin değerlendirildiği büyük bir çalışmada, primeri mediasten ve retroperiton olan seminomatöz EGHT'li hastaların, IGCCCG sınıflamasına göre primer testis seminomu olan hastalarla eşdeğer bir prognoza sahip olduğu ve benzer metastaz alanlarında oldukları gösterildi (9).

Seminomatoz testis tümörü prognozunu belirleyen faktörler, primer ekstragonadal kökenli seminomatöz tümörlerde de benzer prognostik değer taşımaktadır. Seminomatöz EGHT'li hastalar IGCCCG'ye göre iyi veya orta prognoz grubunda kabul edilir ve yaklaşım buna göre planlanır.

Non-seminomatöz EGHT'lerin prognozu, seminomatöz EGHT'lere göre daha kötü olup, retroperitoneal non-seminomatöz EGHT'ler için 5 yıllık sağkalım oranı %62, mediastinal non-seminomatöz EGHT'ler için ise %45'tir (9). Mediastinal EGHT'ler, IGCCCG'nin iyi veya orta prognoz kriterlerine sahip olsa da kötü prognoz grubunda kabul edilmelidir. Mediastinal non-seminomatöz EGCT'li tüm hastalar, metastatik yayılım veya serum tümör markır seviyeleri ne olursa olsun kötü prognostik gruptadır.

Retroperitoneal non-seminomatöz EGCT'li hastalar, IGCCCG'deki serum tümör markerlerine göre sınıflanır ve metastatik testiküler non-seminomatöz germ hücreli tümörlerle benzer şekilde tedavi edilir.

Tedavi

Mediastinal EGHT tedavi

Mediastinal seminomun tedavisinde Sisplatin bazlı kemoterapi uygulanır. Standart tedavi, dört kür bleomisin, etopozid ve sisplatin (BEP) uygulaması-

dır. Büyük mediastinal seminom kitlelerinde kemoterapiden sonra radyoterapi uygulanabilir. Seminomların cisplatin bazlı kemoterapi ve radyasyona daha duyarlı olmaları sebebiyle, pür seminomatöz EGHT'li hastalar, non-seminomatözlerden daha iyi bir prognoza sahiptir. Rezidüel tümör rezeksiyonu rutin olarak gerekli değildir. Mediastinal seminomatöz EGHT'li hastalar üzerinde yapılan retrospektif çalışmalarda %71-100 oranında 5 yıllık genel sağkalım (17) oranları bildirilmiştir.

Non-seminomatöz mediastinal germ hücre tümörlerinde (NS-MGCT), dört kür BEP tedavisi önerilmektedir. Serum tümör markırlarının düşmediği hastalara kurtarma kemoterapisi uygulanır. Bilgisayarlı tomografide rezidüel hastalık tespit edilirse, tümör markır seviyesine bakılmaksızın cerrahi rezeksiyon yapılmalı ve ardından iki kür daha kemoterapi uygulanmalıdır. Kurtarma kemoterapisi ve cerrahi sonrası kemoterapinin sonuçları tartışmalıdır. Yoğun sisplatin bazlı kemoterapi sonrası rezidüel tümör rezeksiyonunun, non-seminomatöz mediastinal germ hücre tümörlerinde %48-73 oranında sağkalım sağladığı gösterilmiştir.

Walsh ve ark. M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde non-seminomatöz mediastinal germ hücre tümörlü 20 hastanın 5 yıllık sonuçlarını bildirdiler (18). Bleomisin, vinkristin ve sisplatin (BOP), sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin (Adriamycin) (CISCA), sisplatin, vinkristin, metotreksat ve bleomisin (POMB) ve aktinomycin, siklofosfamid ve etopozid (ACE) gibi kombinasyon tedavileri uygulanan hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %58 bulundu. Primer kemoterapi grubunda 2 yıllık sağkalım %72 iken, önceden tedavi almış olan kurtarma grubunda %39 idi. Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi'nde yapılan bir çalışmada, primer mediastinal non-seminomatöz GHT nedeniyle rezeksiyon yapılan 57 hastanın sonuçları bildirildi (19). Bu hastaların 54'ü önceden platin bazlı kemoterapi almıştı. Medyan genel sağkalım süresi 31,5 ay olarak bulundu ve kemoterapiden sonra serum tümör markırlarının normale dönmesi veya azalmasının sağkalım için en önemli faktör olduğu gözlemlendi.

Non-seminomatöz EGHT'de, kemoterapinin tamamlanmasının ardından rezidüel tümör rezeksiyonu metastatik testis GHT'lerine benzer şekilde yapılmalıdır. Primer mediastinal non-seminomatöz EGHT'de, tüm görünür rezidü kitlelerin rezeksiyonu hedeflenmelidir. Kemoterapiden sonra yükselmiş serum tümör markırları yapılacak cerrahiye engel değildir.

Özetle, mediastinal non-seminomatöz EGCT'li tüm hastalar kötü prognoz grubunda değerlendirilir. Primer mediastinal non-seminomatöz EGHT'lerin kemosenitivitesi testis ve/veya retroperitoneal EGCT'lere kıyasla daha düşüktür. Bunun kanıtı kemoterapi sonrası mediastinal rezidüel hastalıklarda rezeksiyonda sıklıkla canlı tümöre rastlanmasıdır. Bu nedenle, yüksek doz kemoterapi ile yoğun tedavi sonrası görünür tüm rezidüelerin cerrahi rezeksiyonu yaklaşımı benimsenmelidir. Nüks mediastinal EGHT'lerin de yüksek doz kurtarma kemoterapisine ilave ootolog stem cell tedavisi uygulansa da, bu hastalarında uzun dönem sağkalım oranı sadece %11'dir (20).

Retroperitoneal Germ Hücre Tümörlerinde Tedavi

Seminom veya non-seminom olsun retroperitoneal EGHT'nin tedavisinde ilk seçenek BEP kemoterapisidir. Retroperitoneal seminoma ve non-seminoma için primer kemoterapi olarak dört kür BEP önerilir. Non-seminomalarda kemoterapi sonrası rezidü kitlenin eksizyonu gereklidir. 11'i non-seminomatöz ve 5'i seminomatöz retroperitoneal GHT'li 16 hastalık çalışmada, Cisplatin veya karboplatin bazlı kemoterapi, 14 hastada tam veya kısmi remisyon sağlamıştır (21). Retroperitoneal seminomatöz EGHT'nin kemoterapiyle 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %77 olarak bildirilmiştir. Karaciğer metastazı olması veya iki ve daha fazla organda metastaz olması pür seminomlarda olumsuz prognostik özelliklerdir. Bu durumda vakalar "orta prognoz" sınıfında değerlendirilir. Metastatik testiküler veya ekstragonadal seminomlar IGCCCG "kötü prognoz" sınıfına girmezler.

Evre II testis GHT tedavisinde olduğu gibi, tümör yayılımı sınırlı ve küçük retroperitoneal seminomatöz EGHT'ler radyoterapi ile tedavi edilebilir ancak tek başına radyoterapiden alınan cevap kemoterapiden daha düşüktür.

Intrakraniyal Germ Hücreli Tümörler (ICGCT'ler)

Intrakraniyal germ hücreli tümörler için standart tedavi seminomlarda tek başına radyoterapi iken non-seminom tümörlerde kemo+radyoterapi şeklindedir. Radyoterapi sonrası başarı oranları %37-100 arasında geniş bir aralıktadır. Radyoterapinin nörolojik yan etkileri olabilir. Bu sebeple kemoterapi ile kombine tedaviler yapılmıştır. Balmaceda ve ark. intrakranial germ hücreli tümörü olan ve sadece kemoterapi verilen 71 hastanın (45 seminom ve 26 non-seminom) sonuçlarını bildirdi (22). Tanı, yaklaşık %50 oranında rezeksiyon veya biyopsi ile konuldu. Hastalara dört kür karboplatin, etopozid ve bleomisin verilmiş ve tam yanıt alanlara 2 kür daha KT uygulanmış. 68 hastadan 39'unda yalnızca kemoterapi ile tam yanıt elde edilmiş. Kısmi yanıt alınan 29 hastadan 10'u yoğun kemoterapi ile, 3'ü ikinci cerrahi ile tedavi edilmiş ve komplet yanıt oranı %78'e kadar yükselmiş. Kemoterapiye yanıt, histolojik tipe bağlı olarak etkilenmese de (non-seminomlar için %81, seminomlar için %82), uzun dönem sağkalım histolojik tipe göre belirgin bir şekilde farklılık göstermiştir (seminomlar için %84, non-seminomlar için %62). Tedaviye bağlı mortalite oranı %10'dur.

Intrakraniyal Germ Hücreli Tümörlerde cerrahinin rolü net değildir. Cerrahiye bağlı, hatta stereotaktik biyopsi sırasına dahi intraspinal metastaz riski vardır. Kemoterapi sonrası rezidü kitle varlığında cerrahi endikedir. Neoadjuvan KT sonra cerrahi ve sonra adjuvan KT şeklinde sandviç tedaviler de denenmiştir.

Takip ve Prognoz: Non-seminomatöz mediastinal embriyonal germ hücreli tümörlerin prognozu kötüdür ve IGCCCG kötü prognoz grubunda değerlendirilir. Rekürrenslerinin kemoterapi cevabı düşüktür.

5 yıllık sağ kalım %40'lar civarındadır. Buna karşın, mediastinal seminom, retroperitoneal seminom ve non-seminom hastalarının prognozları, bu bölgelerde metastazı olan gonadal GHT'lü hastalarla benzerdir.

Klasikleşmiş bir takip protokolü yoktur. Fizik muayene, testis ultrasonu, tümör markırlarının takibi ve radyolojik incelemeler testiküler GHT'lere benzer şekilde yapılabilir. Hastanın durumuna göre de takip bireyselleştirilmelidir. EGHT'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski artmıştır ve mediastinal non-seminomlu hastalar testis GHT'lerine kıyasla hematopoetik malignitelerin gelişimi açısından daha yüksek risk taşırlar. Takipte bu durumlara dikkat edilmelidir.

Sonuç

EGHT vakalarının nadirliği nedeniyle prospektif randomize verilere ulaşmak mümkün değildir. Bu yüzden bu gruptaki hasta verileri retrospektif çalışmalardan elde edilir. Bu nedenle EGHT başlığında az sayıda sistematik inceleme ve derleme vardır (23).

EGHT'ler, spesifik biyolojik ve klinik özelliklere sahip çok nadir bir tümör grubudur. Gonadal germ hücreli tümörlere göre daha agresif seyrederler. Seminomatöz EGHT'lü hastalar, mediasten veya retroperitonda olmasına bakılmaksızın tümöral özelliklerine göre IGCCCG iyi veya orta prognoz grubunda kabul edilir ve buna göre tedavi edilir. Ancak, EGHT hastalarının çoğunluğu non-seminomatöz bileşenler taşımaktadır. Retroperitoneal non-seminomatöz EGHT'ye sahip hastalar da IGCCCG risk sınıflandırmasına göre tedavi edilmelidir. Mediastinal non-seminomatöz EGCT'ye sahip hastalar ise her zaman kötü prognoz grubunda sınıflandırılır. Bu hastalar için yüksek dozda kemoterapi en iyi seçenek gibi görünür çünkü nüks durumunda kurtarma kemoterapisi ile sağ kalım şansı son derece düşüktür. Rezidü tümör rezeksiyonu, özellikle non-seminomatöz mediastinal EGHT'lü hastalarda olmak üzere tüm non-seminomatöz EGHT'lü hastalarda ilk kemoterapi sonrasında teknik olarak mümkün olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Kötü prognozları ve hasta-

lık ile tedaviye bağlı çeşitli potansiyel klinik sorunlar nedeniyle, bu hastalar uzman merkezlerde tedavi ve takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Trama, A., Mallone, S., Nicolai, N. et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(2):159-69.
2. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Extragonadal Germ Cell Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. February 25, 2015.
3. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer Sr PJ, Williams SD, Einhorn LH et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987;5(8):1290-1294.
4. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Mar 2. 86(5):349-55.
5. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(1):54-61.
6. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol* 2007;14(2):69-92.
7. Moran CA, Suster S, Koss MN (1997) Primary germ cell tumors of the mediastinum: III. Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum—a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer* 1997;80(4):699-707.
8. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thöni H, Studer UE. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002; 13(1):121-124.
9. Bokemeyer C, Nichols CR, Jean-P Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1864-1873
10. Buchler T, Dusek P, Brisuda A, Simonova K, Fencel P et al. Positron emission tomography and clinical predictors of survival in primary extragonadal germ cell tumors. *Klin Onkol* 2012; 25(3):178-183.
11. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15. 22(6):1034-9.
12. Fossa, SD, Aass N, Heilo A, Daugaard G, Skakkebaek NE et al. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. *Ann Oncol* 2003;14(9):1412-8.
13. Kliesch S, Schmidt S, Wilborn D, Aigner C, Albrecht W et al. Management of germ cell tumours of the testes in adult patients: German Clinical Practice Guideline, PART II—recommendations for the treatment of advanced, recurrent, and refractory disease and extragonadal and sex cord/stromal tumours and for the management of follow-up, toxicity, quality of life, palliative care, and supportive therapy. *Urol Int.* 2021;105(3-4):181-191.
14. Hartmann JT, Fossa SD, Nichols CR, Droz JP, Horwich A et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(22):1733-1738.
15. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):594-603
16. Xiu W, Pang J, Hu Y, Shi H. Immune-related mechanisms and immunotherapy in extragonadal germ cell tumors. *Front Immunol.* 2023;14:1145788.
17. Dechaphunkul A, Sathitruangsak S, Sunpaweravong P. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with primary mediastinal germ cell tumors: 10-years' experience at a single institution with a bleomycin-containing regimen. *Oncol Res Treat* 2016;39(11):688-694.
18. Walsh GL, Taylor GD, Nesbitt JC, et al. Intensive chemotherapy and radical resections for primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors. *Ann Thorac Surg.* 2000 Feb. 69(2):337-43; discussion 343-4.
19. Sarkaria IS, Bains MS, Sood S, Sima CS, Reuter VE et al. Resection of primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1236-1241.
20. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, Droz JP, Horwich A et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal non-seminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001; 9(6):1641-1648.
21. Pectasides D, Aravantinos G, Visvikis A, et al. Platinum-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumours: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Oncology.* 1999 Jul. 57(1):1-9.
22. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol.* 1996 Nov. 14(11):2908-15.
23. Winter C, Zengerling F, Busch J, Heinzelbecker J, Pfister D et al. How to classify, diagnose, treat and follow-up extragonadal germ cell tumors? A systematic review of available evidence. *World J Urol.* 2022 Dec;40(12):2863-2878.

Mesane Kansерlerinde Güncel Neoadjuvan Adjuvan Kemoterapi Sonuçları

Mustafa Seyyar

Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

GİRİŞ

Mesane kanseri tüm dünyada en sık görülen ürolojik malignitedir. Kas invaziv mesane kanseri tüm olguların yaklaşık %25–30'unu oluşturur ve radikal sistektomi bu hasta grubunda küratif tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak yalnızca cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yüksek lokal ve sistemik nüks oranları görülmekte, uzun dönem sağkalım oranları tatmin edici düzeyde olmamaktadır. Bu nedenle perioperatif dönemde uygulanan sistemik tedaviler mikrometastatik hastalığın eradikasyonu ve sağkalımın uzatılması amacıyla cerrahiye eklenmelidir.

Son otuz yılda yapılan çok sayıda randomize çalışma ve meta-analiz neoadjuvan kemoterapinin genel sağkalım üzerine katkısını net biçimde ortaya koymuştur (1). Buna karşılık adjuvan kemoterapinin rolü daha sınırlı olmakla birlikte, özellikle neoadjuvan tedavi almamış ve radikal sistektomi sonrası yüksek riskli hastalarda klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (2). Son yıllarda ise immün kontrol noktası inhibitörlerinden durvalumabın perioperatif dönemde kullanılması ile yapılan çalışmalar tedavi algoritmasında yeni bir yol açmıştır (3).

Neoadjuvan Tedavi

Lokalize kas invaziv mesane kanseri (yani T2-T4a, N0, M0) olan hastaların çoğunda genel sağkalımı (GSK) ve progresyonsuz sağkalımı (PSK) iyileştirdiği için direkt radikal sistektomi yerine neoadjuvan sisplatin bazlı sistemik tedaviler önerilmektedir (4,5). Bunun yanında hastanın aldığı tedavi sonrası patolojik yanıt derecesi hastalığın prognozu hakkında bilgi vermektedir. Neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalara doğrudan radikal sistektomi ve ardından adjuvan tedavi önerilebilir. Bununla birlikte, neoadjuvan tedavi orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için bir seçenek olabilir. Çünkü sisplatin uygunluğu ile ilgili katı kavram her üç haftada bir sisplatin dozu alan hastalar için geçerlidir. Kreatinin klirensi 40 ila 60 mL/dk arasında olan hastalarda, klinik çalışmalarda bölünmüş doz sisplatin neoadjuvan tedaviye başarıyla dahil edilmiştir (3). Neoadjuvan tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar üreterlerin malign tıkanıklığı açısından değerlendirilmelidir. Üreteral stent veya perkütan nefrostomi tüpü yerleştirilmesi, tıkanıklığı

ve buna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğunu geçici olarak iyileştirebilir ve ardından sisplatin bazlı sistemik tedaviler verilebilir.

Lokalize kas invaziv mesane kanseri olan 3005 hastayı içeren 11 randomize klinik çalışmanın meta-analizi (Advanced Bladder Cancer (ABC) Collaboration), lokal tedaviye (radikal sistektomi veya küratif amaçlı radyoterapi) neoadjuvan platin bazlı kombinasyon kemoterapisinin eklenmesini değerlendirmiştir (1,6). Yalnızca lokal tedavi ile karşılaştırıldığında neoadjuvan platin bazlı kemoterapi beş yıllık GSK'yı (HR 0.86) ve PSK'yı (HR 0.78) iyileştirmiştir. Lokalize kas invaziv mesane kanseri için radikal sistektomiye neoadjuvan kemoterapi eklemenin sağladığı bu GSK faydası daha sonraki bir meta-analizde de doğrulanmıştır (7).

Neoadjuvan sistemik tedavi gören hastalar için uygun alternatifler arasında doz yoğun metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin (ddMVAC) veya neoadjuvan gempitabin+sisplatin (GC) bulunur. Her iki durumda da yüksek riskli hastalığı olan seçilmiş hastalara adjuvan immünoterapi önerilir. Bu iki rejim arasında seçim; hastanın yaşı, komorbiditeleri ve kişisel tercihleri, tedavinin faydaları ve toksisite profilleri, her rejimin uygulanmasındaki sağlayıcının klinik deneyimine göre yapılır. Randomize çalışmalar PSK ve GSK açısından hangi rejimin daha üstün olduğu konusunda çelişkilidir. Neoadjuvan ddMVAC'ın etkinliği ilk olarak kas invaziv mesane kanseri hastalarıyla yapılan birkaç randomize olmayan faz II çalışmada gösterilmiştir (8,9). Daha sonra yapılan randomize faz III çalışmada (GETUG/AFU V05 VESPER) ddMVAC neoadjuvan tedavi olarak GC ile karşılaştırılmıştır (10-13). Neoadjuvan tedavi uygulanan 437 hastadan oluşan alt grupta; GC ile karşılaştırıldığında ddMVAC PSK'yı iyileştirdi (üç yıllık PSK %66'ya karşı %56, HR 0.7 (13), beş yıllık PSK %61'e karşı %52, HR 0.74 (11)). Aynı zamanda GSK ve HSK da iyileştirdi (beş yıllık GSK %66'ya karşı %57, HR 0.71, beş yıllık HSK %76'ya karşı %62, HR 0.55) iyileştirdi (11). İki kemoterapi rejimi arasında patolojik tam yanıt oranında anlamlı bir fark yoktu (%42'ye karşı %36) (10). Ancak ddMVAC GC'ye kıyasla lokal kontrol oranlarını

artırdı (10,13). GC'ye kıyasla ddMVAC'da grade 3 ve üstü toksisite daha yüksekti (10). Bu toksisiteler başta anemi, bulantı, kusma ve asteni/genel halsizlik idi. Toksisite nedeniyle hastaların sadece %60'ı planlanan altı siklus ddMVAC tedavisini tamamlamıştır (13). Bir randomize faz II çalışmada (SWOG S314) ise iki rejim arasında benzer GSK, hastalıksız sağkalım (HSK) ve patolojik tam yanıt faydası olduğu gösterilmiştir (14,15).

Son zamanlarda immünoterapinin neoadjuvan dönemde kemoterapi ile kombine edilmesine yönelik çalışmalar dikkat çekici sonuçlar vermektedir. Tek kollu bir faz II çalışmada (SAKK-06/17) neoadjuvan GC'ye perioperatif (neoadjuvan ve adjuvan) durvalumab eklenmesi %33'lük bir patolojik tam yanıt oranıyla sonuçlanmıştır (16). Daha sonra yapılan randomize faz III çalışmada (NIAGARA); T2-T4a, N0 veya N1 ve M0 kas invaziv mesane kanseri olan ve sisplatin tedavisi için uygun olan 1063 hasta dört siklus boyunca üç haftada bir neoadjuvan durvalumab artı GC tedavisi, ardından radikal sistektomi ve sekiz siklus boyunca dört haftada bir adjuvan durvalumab tedavisi veya dört siklus boyunca neoadjuvan GC tedavisi ve ardından sadece radikal sistektomi tedavisi olmak üzere rastgele gruplara ayrıldı (3). NIAGARA çalışmasının 42 aylık medyan takip süresinde; iki yıllık olaysız sağkalım oranları %68'e karşı %60 (HR 0.68) ve iki yıllık GSK %82'ye karşı %75 (HR 0.75) olarak bulunmuştur. Neoadjuvan tedavinin ardından her iki grupta da benzer sıklıkta radikal sistektomi uygulandı (%88'e karşı %83). Radikal sistektomi uygulanan hastaların cerrahi örneklerinin analizinde patolojik tam yanıt oranları sırasıyla %37 ve %28 idi. Çalışma kolunda radikal sistektomi uygulanan 469 hastanın 383'ü (%82) adjuvan durvalumab tedavisine başladı ve 288 hasta adjuvan tedaviyi tamamladı. Grade 3 ve üstü toksisite oranları iki tedavi kolu arasında benzerdi. Bu sonuçlar doğrultusunda FDA, durvalumabı GC ile kombine perioperatif tedavi olarak onaylamış ve immünoterapilerin neoadjuvan alandaki rolü güçlenmiştir.

Mismatch repair deficient (dMMR)/mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) tümörleri olan hastalar,

mismatch repair proficient (pMMR) tümörleri ile benzer neoadjuvan yaklaşımlarla tedavi edilir. Bununla birlikte dMMR/MSI-H tümörlerinin immünoterapilere özgü duyarlılığı göz önüne alındığında, bu hastalarda immünoterapi içeren standart bir neoadjuvan rejim tercih edilebilir veya neoadjuvan immünoterapiyi değerlendiren klinik çalışmalara yönlendirme yapılabilir. Lokal ileri dMMR/MSI-H mesane kanserinde neoadjuvan immünoterapinin tek başına uygulanması ve bunu takiben cerrahi ya da cerrahi olmayan tedavi (17) stratejilerinin uygulanması hâlen araştırma aşamasındadır; umut verici sonuçlara rağmen bu yaklaşımların rutin klinik pratiğe girmesi için randomize çalışmalar da dahil olmak üzere daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Çeşitli neoadjuvan immünoterapi içeren rejimlerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla klinik çalışmalar devam etmektedir. Neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun hastalar için, radikal sistektomi öncesinde sisplatin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde diğer immünoterapi ajanları ile yüksek patolojik tam yanıt oranları görülmüştür (18,19). Tek kollu bir faz II çalışmada neoadjuvan gemsitabin artı bölünmüş doz sisplatin tedavisine pembrolizumab eklenmesi %36 patolojik tam yanıt oranı ile sonuçlanmıştır (18). BLASST-1 çalışmasının ön sonuçlarında neoadjuvan GC tedavisine nivolumab eklenmesiyle %50 patolojik tam yanıt oranı elde edilmiştir (20). Kas invaziv mesane kanseri olan 76 hastanın dört siklus nivolumab artı GC tedavisi ve ardından klinik yeniden evreleme uygulanan ayrı bir tek kollu faz II çalışmasında, 33 hastada (%43) tam klinik yanıt görülmüştür (21). Sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalarda, diğer neoadjuvan immünoterapi içeren rejimler araştırılmaktadır (22). Neoadjuvan atezolizumab (ABACUS) (23,24), pembrolizumab (PURE-01) (25,26), durvalumab ve tremelimumab kombinasyonu (27), nivolumab artı ipilimumab (28) ve perioperatif nivolumab artı nab-paklitaksel (29) kullanılan erken faz I/II çalışmalarda yaklaşık %30 ila %40 arasında tam patolojik yanıt oranları bildirilmiştir.

Adjuvan Tedavi

Sistektomi ile tedavi edilen ve patolojik evrelemeye göre nüks riski yüksek olan kas invaziv mesane kanseri hastalarının tedavisi karmaşıktır. Bu tür hastalar için adjuvan tedavi seçimi, diğer klinik faktörlerin yanı sıra radikal sistektomi öncesinde neoadjuvan kemoterapi alınıp alınmadığına bağlıdır. Neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal sistektomi GSK'yı iyileştirdiği için tercih edilen yaklaşım olmaya devam etmektedir, ancak bazı hastalar sistektomi sonrası hala yüksek nüks riski altında olabilir. Diğer hastalarda neoadjuvan kemoterapi yerine doğrudan radikal sistektomi uygulanabilir ve nüks riski yüksek olanlar için adjuvan tedavi sonrasında planlanabilir. Mümkünse bu hastalar klinik çalışmalara katılımı sağlanabilir.

Daha önce neoadjuvan kemoterapi uygulanmamış ve sistektomi sırasında yüksek riskli hastalık tespit edilen hastalarda nüksleri geciktirdiği ve GSK'yı iyileştirdiği için takip yerine adjuvan sistematik tedavi önerilmektedir. Bu hasta popülasyonu için yüksek riskli özellikler arasında kasın ötesine yayılmış tümör (patolojik T3 veya T4 hastalık) ve/veya patolojik lenf nodu tutulumu sayılabilir (30). Adjuvan tedavinin seçimi hastanın sisplatin uygunluğuna göre yapılmalıdır. Eğer hasta sisplatin uygun hasta ise adjuvan tedavi için tercih edilen rejim sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisidir. Sınırdaki böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klirensi 50 ila 60 mL/dk) hastalara neoadjuvan kemoterapi çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak bölünmüş doz sisplatin verilebilir (31). Sisplatin bazlı tedaviye uygun olmayan (veya tedaviyi reddeden) hastalar için adjuvan immünoterapi (bir yıl boyunca nivolumab veya pembrolizumab) kabul edilebilir bir alternatiftir.

Sisplatin uygun hastalar için önerilen rejimler, 3-4 siklus ddMVAC veya 4 siklus GC'dir. Bu rejimlerin her ikisi de tercih edilebilir. GC ile ddMVAC arasındaki önemli farklardan biri toksisite profilidir. GC ile karşılaştırıldığında ddMVAC rejiminde; nötropeni, nötroopenik ateş ve sepsis, mukozit ve alopesi oranları daha yüksek görülmektedir (32). Toplam 945 hastayı

içeren dokuz randomize çalışmanın güncellenmiş meta-analizinde sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin gözlemle karşılaştırıldığında GSK faydası (HR 0.77) ve HSK faydası (HR 0.66) sağladığını ortaya konmuştur (2). Daha sonra yapılan randomize bir çalışma EORTC 30994 ise sisplatin bazlı kemoterapinin gözlemle karşılaştırıldığında HSK açısından yaklaşık medyan 3 yıllık anlamlı bir fayda sağladığı bildirilmiştir (HR 0.54) (33). Ancak, GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir; bu durum muhtemelen yetersiz hasta alımına bağlanmaktadır. ABC iş birliği grubunun yaptığı bir meta-analiz neoadjuvan kemoterapi almamış kas invaziv mesane kanseri olan 1183 hastayı içeren 10 randomize çalışmayı kapsamaktadır (34). Altı yıllık medyan takip süresinde, radikal sistektomiye adjuvan sisplatin bazlı kemoterapinin eklenmesi GSK'yı iyileştirmiştir (HR 0.82), bu da beş yıllık GSK'da %6'luk mutlak bir iyileşmeye karşılık gelmektedir. Ayrıca HSK'yı da iyileştirmiştir (HR 0.71). Bu meta-analizin sınırlılıkları tam olarak tamamlanmamış veya erken sonlandırılmış (fayda veya yararsızlık nedeniyle) bazı çalışmaların dahil edilmesi idi. Ayrıca katılımcıların yaklaşık üçte biri planlanan tüm kemoterapi sikluslarını almadı. Ek olarak bu iki rejim randomize çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Adjuvan tedavi olarak sisplatin bazlı olmayan kemoterapiler önerilmemektedir. Randomize çalışmalar ve tek kollu çalışmalarda; çok sayıda kemoterapi seçeneği (örn. tek ajan sisplatin (35), karboplatin (36) ve gemsitabin (37) gibi sisplatin içermeyen rejimler) değerlendirilmiştir ancak hiçbir adjuvan tedavide gözlem veya tarihsel kontrollere göre hastalığa özgü veya GSK avantajı gösterememiştir. Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiler ve immünoterapiler için uygun olmayan hastalar klinik araştırmalara yönlendirilmelidir. Çok özel durumlarda bazı hastalar adjuvan radyoterapi için de aday olabilir.

Daha önce neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş ve sistektomide yüksek riskli patolojik özellikler (ypT2-T4a veya N1) görülen hastalar için, gözlem yerine bir yıllık adjuvan immünoterapi (nivolumab veya pembrolizumab) önerilmektedir.

Ayrı randomize çalışmalarda, adjuvan nivolumab hem HSK hem de GSK avantajı sağlarken (38,39) adjuvan pembrolizumab HSK avantajı sağlar (40).

Büyük ölçekli (709 hasta) faz 3 klinik çalışma CheckMate-274'te, sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi almamış T3-T4a veya N1 mesane kanseri hastaları veya sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel T2-T4a veya N1 mesane kanseri hastaları 1 yıl boyunca adjuvan nivolumab ile plasebo arasında 1:1 oranında rastgele atanmıştır (38). 3 yıllık medyan takip süresinde, medyan HSK nivolumab ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu (22 ay karşı 10.9 ay, HR 0.71). Bu ara analizde medyan GSK, plasebo ile karşılaştırıldığında nivolumab grubunda daha uzundu (69.5 ay karşı 50.1 ay; HR 0.76). Bu analiz sırasında önceden belirlenmiş istatistiksel anlamlılık sınırı karşılanmadığından GSK takibi devam etmektedir. Her ne kadar GSK faydası hem ITT hem de PD-L1 %1 üzeri grupta (toplam nüfusun yaklaşık %40'ı) gözlemlenmiş olsa da bu ara analiz sırasında PD-L1 %1 üzeri grupta medyan GSK'ya henüz ulaşılmamıştı. Neoadjuvan sisplatin bazlı tedavi alıp yüksek riskli patolojik özellik gösteren 308 hastadan oluşan alt grupta adjuvan nivolumab plaseboya göre HSK'yı iyileştirmiştir (HR0.52). En sık görülen grade 3 ve üzeri nivolumab ile ilişkili toksik etkiler arasında lipaz artışı (%5), amilaz artışı (%4) ve ishal, kolit ve pnömonit (her biri %1'den az) yer almaktadır (38). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de iki tedavi grubu arasında benzerdi ve nivolumab alanlarda zaman içinde önemli bir bozulma gözlenmedi (41). Bu sonuçlara dayanarak adjuvan nivolumab sistektomi sonrası yüksek riskli kas invaziv mesane kanserinin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

Benzer şekilde adjuvan pembrolizumabın AM-BASSADOR/KEYNOTE-123 çalışması, sistektomi sonrası yüksek riskli mesane kanseri popülasyonunda HSK faydası bildirirken, ara analizde GSK'da fark görülmemiştir (40). Hasta popülasyonunda sisplatin bazlı neoadjuvan tedavi almış hastaların yanında neoadjuvan tedavi almamış grupta vardı. Hastalar bir yıl boyunca her üç haftada bir 200 mg adjuvan

pembrolizumab tedavisi veya gözlem grubuna rastgele atandılar. 45 aylık medyan takip süresinde pembrolizumab gözlem grubuna kıyasla DFS'yi iyileştirdi (medyan 30 ay karşı 14 ay, HR 0.73). 37 aylık medyan takip süresinde GSK iki tedavi kolu arasında benzerdi (medyan 51 ay karşı 56 ay, HR 0.98) ve takip devam etmektedir. Pembrolizumab ile gözlem arasında grade 3 ve üzeri toksisite oranları sırasıyla %48 ve %32'dir. CheckMate-274 ve AMBASSADOR/KEYNOTE-123 çalışmalarının neoadjuvan kemoterapi almayan alt gruplarında hem nivolumab hem de pembrolizumab ile HSK iyileşmiştir.

Çalışmalar, sistektomi sonrası adjuvan tedaviyi seçmek (veya vazgeçmek) için postoperatif dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) kullanımını değerlendirmektedir. Bu yaklaşımın rutin klinik uygulamaya entegre edilmeden önce daha fazla prospektif veriye ihtiyaç vardır. IMvigor010 çalışması, adjuvan atezolizumab ile gözlem arasında HSK açısından bir fayda göstermedi (42). Çalışma tasarımıındaki farklılıklar atezolizumab ile ilgili olumlu verilerin bulunmamasını açıklayabilir. Post-hoc analiz adjuvan atezolizumabın sistektomi sonrası ctDNA testi pozitif olan hastalarda GSK'yı iyileştirebileceğini göstermiştir (43). Bu verilere dayanarak, kas invaziv mesane kanseri sistektomi sonrası yüksek riskli hastalık ve pozitif postoperatif ctDNA testi olan hastalarda adjuvan atezolizumab ile plaseboyu karşılaştırmak için çift kör bir faz 3 çalışması (IMvigor011) devam etmektedir (44). Çalışma ayrıca sistektomi sonrası yüksek riskli hastalığı olan ve ameliyat sonrası seri ctDNA testi negatif çıkan, radyografik gözetim altında tutulan 171 hastadan oluşan randomize olmayan bir kohortu da içermektedir. Ön sonuçlarda 16 aylık medyan takip süresinde, bu gözetim kohortu için bir yıllık PSK ve GSK sırasıyla %92 ve %100 olarak bulunmuştur.

Kas invaziv mesane kanserinde perioperatif sistemik tedaviler radikal sistektominin ötesinde sağ kalımı iyileştiren temel bileşenlerdir. Neoadjuvan dönemde sisplatin bazlı kemoterapi standart yaklaşım olup ddMVAC ve GC rejimleri arasında seçim etkinlik, toksisite dengesi ve hasta özelliklerine göre

yapılmalıdır. Perioperatif durvalumabla kombine GC NIAGARA verileriyle olaysız ve genel sağ kalımı artırarak yeni bir referans seçeneği ortaya koymuştur. Adjuvan kemoterapi, neoadjuvan tedavi almamış ve patolojik olarak yüksek riskli ($\geq pT3/4$ ve/veya pN+) olgularda klinik yarar sağlarken, postoperatif uygunluk sınırlılıkları nedeniyle seçilmiş hastalara verilmelidir. Adjuvan immünoterapide nivolumab PSK'yı belirgin uzatmış, pembrolizumab ise HSK üstünlüğü göstermiştir. Aynı zamanda GSK kazanımları için izlem sürmektedir. Postoperatif ctDNA ile risk uyarlaması umut vadetmekle birlikte henüz rutine girmemiştir. Bu gelişmeler, perioperatif dönemde kemoterapi ve immünoterapilerin birlikte değerlendirildiği kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin yakın gelecekte mesane kanseri yönetiminde yeni standartları belirleyeceğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak; bireyselleştirilmiş hasta seçimi, böbrek fonksiyonunun optimize edilmesi ve multidisipliner karar süreçleri, mesane kanseri yönetiminde daha iyi onkolojik sonuçların elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1927.
2. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; 66:42.
3. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391:1773.
4. Apolo AB, Kim JW, Bochner BH, et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urol Oncol* 2014; 32:637.
5. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; 62:523.
6. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48:202.
7. Hamid ARAH, Ridwan FR, Parikesit D, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urol* 2020; 20:158.
8. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

- with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014; 32:1889.
9. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32:1895.
 10. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol* 2021; 79:214.
 11. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024; 25:255.
 12. Culine S, Harter V, Gravis G, et al. Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: Impact of Cisplatin Delivery on Renal Function and Local Control Rate in the Randomized Phase III VESPER (GETUG-AFU V05) Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19:554.
 13. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:2013.
 14. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). *Clin Cancer Res* 2021; 27:2435.
 15. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, et al. Long-term Outcomes from a Phase 2 Study of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). *Eur Urol* 2023; 84:341.
 16. Cathomas R, Rothschild SI, Hayoz S, et al. Perioperative Chemotherapy With Durvalumab for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Primary Analysis of the Single-Arm Phase II Trial SAKK 06/17. *J Clin Oncol* 2023; 41:5131.
 17. Cercek A, Foote MB, Rousseau B, et al. Nonoperative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors. *N Engl J Med* 2025; 392:2297.
 18. Rose TL, Harrison MR, Deal AM, et al. Phase II Study of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39:3140.
 19. Funt SA, Lattanzi M, Whiting K, et al. Neoadjuvant Atezolizumab With Gemcitabine and Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:1312.
 20. Gupta S, Sonpavde G, Weight CJ, et al. Results from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *J Clin Oncol* 2020; 38:6S.
 21. Galsky MD, Daneshmand S, Izadmehr S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023; 29:2825.
 22. Einerhand SMH, van Dijk N, van Dorp J, et al. Survival after neoadjuvant/induction combination immunotherapy vs combination platinum-based chemotherapy for locally advanced (Stage III) urothelial cancer. *Int J Cancer* 2022; 151:2004.
 23. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019; 25:1706.
 24. Szabados B, Kockx M, Assaf ZJ, et al. Final Results of Neoadjuvant Atezolizumab in Cisplatin-ineligible Patients with Muscle-invasive Urothelial Cancer of the Bladder. *Eur Urol* 2022; 82:212.
 25. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2018; 36:3353.
 26. Bandini M, Gibb EA, Gallina A, et al. Does the administration of preoperative pembrolizumab lead to sustained remission post-cystectomy? First survival outcomes from the PURE-01 study. *Ann Oncol* 2020; 31:1755.
 27. Gao J, Navai N, Alhalabi O, et al. Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma. *Nat Med* 2020; 26:1845.
 28. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med* 2020; 26:1839.
 29. Mercinelli C, Moschini M, Cigliola A, et al. First Results of NURE-Combo: A Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab and Nab-Paclitaxel, Followed by Postsurgical Adjuvant Nivolumab, for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42:4196.
 30. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007; 69:62.
 31. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett* 2012; 3:855.
 32. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068.
 33. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):76-86.
 34. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol* 2022; 81:50.
 35. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152:81.
 36. Gallagher DJ, Milowsky MI, Iasonos A, et al. Sequential adjuvant chemotherapy after surgical resection of high-risk urothelial carcinoma. *Cancer* 2009; 115:5193.
 37. Heinzelbeck J, Spieler N, Kuhn M, et al. P0828 - Adjuvant vs. progression-triggered treatment with gemcitabine after radi-

- cal cystectomy in platinum-ineligible patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (AUO-AB 22-00): Long-term follow-up of a randomized multicenter phase 3 trial. *European Urology* 2021; 79; S1.
38. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:2102.
 39. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol* 2025; 43:15.
 40. Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2025; 392:45.
 41. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. *Eur Urol Oncol* 2022; 5:553.
 42. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:525.
 43. Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated Overall Survival by Circulating Tumor DNA Status from the Phase 3 IMvigor010 Trial: Adjuvant Atezolizumab Versus Observation in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2024; 85:114.
 44. Jackson-Spence F, Toms C, O'Mahony LF, et al. IMvigor011: a study of adjuvant atezolizumab in patients with high-risk MIBC who are ctDNA+ post-surgery. *Future Oncol* 2023; 19:509.

Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonunda Teknik Farklılıkların Onkolojik Sonuçlara Etkisi

Alp Akyol¹, Fuat Kızılay²

¹ Şarkışla Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Kas-invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanısında mesane kanserlerinin yaklaşık %75' ini oluşturur ve yüksek rekürrens riski ile karakterizedir. Tedavi sonrası 6-12 ay içinde %40-80 oranında tümör nüksü ve 5 yıl içinde %10-25 oranında progresyon bildirilmiştir. KİOMK' un tanı ve tedavisinde altın standart, transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-M) işlemidir. TUR-M hem tanısal histopatolojik örneklemeye sağlar hem de görünür tümörlerin tamamının çıkarılmasıyla terapötik rol oynar. Başarılı bir ilk TUR-M, tüm tümör odaklarını eksize ederek nüks ve progresyon riskini azaltmada kritik öneme sahiptir.

Giriş

TUR-M uygulamalarında cerrahtan merkeze farklı teknik yaklaşımlar mevcuttur ve bu farklılıklar, hastaların onkolojik sonuçlarında değişkenliklere yol açabilir. Örneğin TUR-M sırasında tümörün parçalara ayrılarak çıkarılması (konvansiyonel yöntem) yerine tek parça halinde en-blok çıkarılması, farklı enerji kaynaklarının (monopolar, bipolar elektrokoter veya lazerler) kullanımı, rezeksiyon derinliği ve detrusor

kası içermesi, kullanılan enstrümanlar ve irrigasyon sıvıları ile cerrah deneyimi/merkez iş yükü gibi faktörlerin her birinin rezidü tümör kalma ihtimali, ikinci TUR gereksinimi, nüks ve progresyon oranları üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür.

TURM Teknik Farklılıkları

Rezeksiyon Yöntemi (Konvansiyonel vs. En-blok)

Geleneksel TUR-M, mesane tümörünün parça parça rezeksiyonunu içerir; tümör önce parçalar halinde çıkarılır, ardından tümör tabanı ve kenarları ayrı ayrı rezekte edilir. En-blok rezeksiyon (EBR) tekniği ise tüm tümörün, altındaki sağlıklı doku ve detrusor kası ile birlikte tek parça halinde çıkarılmasını hedefler. Bu yaklaşım, konvansiyonel TUR-M' nin doku parçalanması, koter artefaktları ve çıkarılan örneklerin anatomic oryantasyonunun bozulması gibi kısıtlılıklarını gidermek amacıyla geliştirilmiştir.

Son yıllarda en-blok TUR-M tekniğini klasik parçalı rezeksiyon ile karşılaştıran çok sayıda çalışma ve meta-analiz yayınlanmıştır. Küçük ölçekli çalışmaların sistematik derlemeleri, en-blok tekniğin perioratif komplikasyonları azalttığını (daha az alt üriner

sistem semptomu ve obturatör sinir refleksi nedeniyle mesane perforasyonu) ve histopatolojik açıdan daha kaliteli örnekler sağladığını göstermektedir. Meta-analiz bulguları da en-blok tekniğin konvansiyonel TUR-M'ye kıyasla daha az mesane perforasyonu ve daha düşük obturatör refleks insidansı ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Submukozal hidrodiseksiyon yöntemiyle en-blok rezeksiyonun kolaylaştırıldığı ve daha geniş sağlam cerrahi sınırlar elde edilebildiği rapor edilmiştir; ancak bu yöntemin de nüks oranlarını değiştirmediği gösterilmiştir.

Bununla birlikte, en-blok rezeksiyonun operasyon süresi ve onkolojik sonuçlara üstünlüğü konusunda veriler tutarsız ve tartışmalıdır. İlk yayımlanan geniş ölçekli randomize çalışmalar, en-blok ve klasik rezeksiyon arasında onkolojik sonuçlarda belirgin bir fark saptamamıştır.

Enerji Kaynakları (Monopolar, Bipolar, Lazer)

TUR-M işleminde uzun yıllar boyunca monopolar elektrokoter kullanımı standart olmuştur. Monopolar TUR-M'de elektrik akımı vücut üzerinden topraklama pedine ulaştığından, obturatör sinir stimülasyonu ile bacak hareketi (özellikle yan duvar tümörlerinde) ve bunun sonucunda mesane perforasyonu riski mevcuttur. Literatürde bipolar yöntem ile daha kontrollü ve temiz bir rezeksiyon yapıldığı, daha az doku kömürleşmesi (karbonizasyon) ve koter artefaktı gözlemlendiği bildirilmiştir. Bir meta-analizde bipolar TUR-M' nin monopolar yöntemle kıyasla daha kısa operasyon süresi, daha az peroperatif kan kaybı (hemogloblin düşüşü) ve kısalmış kateterizasyon/hastanede kalış süreleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, benzer çalışmalarda onkolojik etkinlik yönünden bipolar enerjinin belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Son yıllarda monopolar/bipolar elektrokoter yerine farklı lazer enerjileri de TUR-M sırasında kullanılmaya başlanmıştır. Lazer ile tümör rezeksiyonu veya vaporizasyonu, özellikle küçük ve yüzeysel tümörlerde alternatif bir yöntemdir. Lazer enerjisi ile dokuda kesme ve buharlaştırma yapılabilir; elektrik akımı kullanılmadığı için obturatör sinir refleksi oluşturma

potansiyeli minimaldir ve çevre dokularda derin termal hasar oluşmadan oldukça hassas bir rezeksiyon sağlanabilir. Lazer ile rezeksiyon yapılan hastalarda operasyon süresi, kateterizasyon ve hastanede kalış sürelerinin de konvansiyonel TUR-M'ye göre kısaldığı rapor edilmektedir. Bununla birlikte, bazı karşılaştırmalı çalışmalarda lazer tedavisi sonrası 2. yılda nüks oranının TUR grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiş ve lazer kullanımının onkolojik etkinliği konusunda çelişkili veriler elde edilmiştir. Özetle, lazer destekli TUR-M daha az morbidite ile hızlı iyileşme sağlama potansiyeline sahip olup KİOMK yönetiminde gelecek vadeden bir teknoloji olarak görülse de, uzun dönem onkolojik etkinliğinin netleşmesi için daha fazla çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Rezeksiyon Derinliği ve Detrusor Kası

TUR-M'de rezeksiyonun muscularis propria'ya kadar uzanması ve örnekte detrusor kasının bulunması, onkolojik yeterlilik ile doğru patolojik evrelemenin önemli bir kalite göstergesidir. Detrusor yokluğu, özellikle T1 tümörlerde, eksik rezeksiyon ve olası evreleme yetersizliğiyle ilişkilidir; rezidü hastalık ve erken rekürrens riskini artırır. Buna karşılık, detrusor içeren örnekler erken rekürrensi azaltır, rekürrenssiz sağkalımı iyileştirir ve yüksek riskli olgularda tedavi stratejisinin (örneğin ikinci TUR ve intravezikal tedaviler; uygun seçilmiş hastalarda erken sistektomiye yönlendirme) isabetini artırır. Öte yandan, Ta düşük dereceli yüzeysel lezyonlarda detrusor alınmasının gerekliliği tartışmalı olup, bu grupta derin rezeksiyonun mesane duvarı hasarı/perforasyon riskine karşın kısa dönem nüksü anlamlı düzeyde etkilemeyebileceği bildirilmiştir. TUR-M tekniklerindeki yenilikler, detrusor kası örnekleme oranlarını iyileştirmeyi hedeflemektedir. Cerrahin dikkatli bir teknik uygulaması dışında, TUR esnasında bir dizi kalite kontrol adımı da detrusor kası elde etme oranlarını etkileyebilir. 503 hastalık bir seride kıdemli uzmanların çoğunlukla kendi alışkanlıklarına göre ameliyat yaparken asistan hekimlerin standart bir cerrahi kontrol listesine uyarak rezeksiyon yapmasının,

asistan grubunda detrusor kası içeren örnek oranını anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (%62,9 vs. %50,6). Bu bulgu, cerrahi eğitimde standart adımların vurgulanması ve kontrol listelerinin kullanımının TUR kalitesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Enstrüman, Irrigasyon ve Enerji Ayarları

TUR-M'de kullanılan rezektoskop enstrümanı ve cerrahi ayarlar da işlemin etkinliği ve güvenliğini etkileyen teknik farklılıklardır. Günümüzde genellikle 24-26 Fr çapında, sürekli akış (continuous flow) özelliği olan rezektoskoplar kullanılmaktadır. Sürekli irrigasyon, görüş alanını temiz tutarak tam rezeksiyonu kolaylaştırır ve mesanenin aşırı distansiyonunu önleyerek perforasyon riskini azaltır. Rezeksiyon esnasında irrigasyon sıvısı seçimi, kullanılan enerji türüne göre belirlenir. Monopolar elektrik akımı ile çalışırken iletken olmayan irrigasyon sıvıları (mannitol, glisin gibi) kullanılmalıdır; aksi takdirde akım kısa devre yaparak çevre dokulara zarar verebilir. Bunun dezavantajı, mannitol veya glisin gibi hipotonik sıvıların damarlara emilmesi durumunda hiponatremi ve sıvı yüklenmesine (TUR sendromu) yol açabilmesidir. Bipolar teknolojiye ise elektrik devresi alet üzerinde kapalı olduğundan, izotonik salin kullanımı güvenlidir ve bu sayede TUR sendromu riski ortadan kalkar. Lazerle rezeksiyonlarda da genellikle izotonik salin ile irrigasyon tercih edilir.

Kullanılan cerrahi enstrüman uçları da rezeksiyon tekniğini etkileyebilir. Klasik yöntemde tel loop ile kesip-koagüle eden elektrodlar kullanılırken, vaporizasyon için "buton" elektrodlar veya soğuk biyopsi pensleri de özel durumlarda uygulanabilir. Yeni araştırmalarda, mevcut bipolar teknolojinin bir türevi olan plazmakinetik (PK) buharlaştırıcı buton elektrodun TUR-M'ye alternatif olarak etkinliği değerlendirilmektedir.

Enerji ayarları ve koter gücü, TUR-M'de hem etkin rezeksiyon yapabilmek hem de aşırı termal hasarı önlemek için dikkatle ayarlanmalıdır. Çok yüksek koter enerjisi kullanımı dokularda derin yanıklara ve çıkarılan örnekte karbonizasyona yol açarak pa-

tolojik değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Bipolar enerji kullanımı, daha sınırlı bir termal etki alanı yaratarak rezeksiyon hattında daha az koter artefaktı bırakmasıyla öne çıkmıştır. Bu da patoloğun tümör sınırlarını ve invazyon derinliğini daha sağlıklı değerlendirmesine imkan tanıyabilir. Benzer şekilde lazer enerjisi, hedef dokuda sınırlı penetrasyon derinliği ve hassas kesim imkanı sayesinde çevre dokularda minimal hasar bırakır; böylece çıkarılan tümör dokusunun histolojik olarak daha iyi korunmuş olması beklenir. Ancak lazer rezeksiyonunda da ısı etkisiyle yüzeysel yanıklar oluşabileceği akılda tutulmalıdır.

Cerrah Deneyimi ve Merkez Hacmi

TUR-M sonuçlarını etkileyen bir diğer önemli faktör, işlemi gerçekleştiren cerrahın deneyimi ve bağlı bulunduğu merkezin işlem hacmidir. Deneyimli cerrahların daha dikkatli ve eksiksiz rezeksiyon yapması, komplikasyonları yönetme becerisi ve cerrahi stratejiyi doğru belirlemesi beklenir. Nitekim geriye dönük incelemeler, yıllık TUR-M vaka sayısı yüksek olan cerrah veya merkezlerde, hastaların sonuçlarının daha iyi olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, TUR-M'nin onkolojik başarısı sadece kullanılan teknik ekipman veya enerjiyle değil, büyük ölçüde işlemi uygulayan cerrahın mahareti ve deneyimiyle şekillenir. Deneyimli cerrahlar tam ve derin rezeksiyon yaparak detrusor kası elde etme oranını yükseltir, böylece rezidü tümör bırakma ihtimali düşer ve hastaların doğru tedavi alması sağlanır. Bu nedenle, KİOMK hastalarının yönetiminde mümkünse deneyimli endoüroloji cerrahlarının görev aldığı, ikinci TUR ve uygun intravezikal tedavi gibi kılavuz prensiplerinin uygulandığı merkezlerin tercih edilmesi onkolojik sonuçları iyileştirebilir.

Onkolojik Sonuçlar

Rezidü Tümör

İlk TUR-M sonrasında mesanede rezidü tümör kalması, KİOMK tedavisinde istenmeyen ancak sık karşılaşılan bir durumdur. Çeşitli çalışmalarda, primer TUR-M'den sonra yapılan sistematik "ikinci bakı" (re-TUR) işlemlerinde hatırı sayılır oranda rezidü hastalık

saptandığı gösterilmiştir.

Rezidü tümör varlığı, daha sonraki rekürrens ve progresyon açısından ciddi bir risk teşkil eder. İlk cerrahide temizlenmeden kalan tümör odakları, kısa süre içinde büyüyerek 3 ay gibi erken bir dönemde bile nüks şeklinde karşımıza çıkabilir ve hatta varsa yüksek grade odakların derine ilerlemesine olanak tanır. Bu nedenle, ikinci TUR yapılarak bu rezidü hastalığın temizlenmesi onkolojik sonuçlar üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir.

TUR tekniğine bağlı faktörlerin rezidü tümör oranlarına etkisi de araştırılmıştır. Yukarıda bahsedildiği gibi, ilk TUR örneğinde detrusor kası olmaması rezidü tümör riskini belirgin artırmaktadır. Öte yandan, en-blok rezeksiyonun teorik olarak tümörü tam kat çıkardığı için daha az rezidü bırakması beklenir. Bazı çalışmalar en-blok yöntem uygulanan hastalarda ikinci TUR'da daha az rezidü tümör tespit edildiğini göstermiştir. Örneğin, görüntüleme destekli (mavi ışık, dar bant gibi) yöntemlerle kombine en-blok rezeksiyon yapılan hastalarda ikinci TUR'da anlamlı ölçüde daha az rezidü tümör yakalandığı raporlanmıştır. Klasik parçalı TUR-M'yi değerlendiren kapsamlı meta-analizlerde, rezidü tümör saptanma oranı açısından her iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Basile ve ark.'nın 17 RKÇ'yi içeren güncel meta-analizinde, ikinci TUR'da rezidü tümör bulunma oranı en-blok grubunda konvansiyonel gruba kıyasla belirgin bir farklılık göstermemiştir (her iki kolda da $p>0,05$). Bu durum, rezidü tümör riskinin sadece uygulanan teknikten değil, tümörün özelliklerinden ve ilk cerrahinin gerçekten "tam" yapıp yapılmadığından etkilendiğini göstermektedir.

Rekürrens

Mesane kanserinde rekürrens, primer tedaviden sonra mesanede yeni tümörlerin ortaya çıkması olarak tanımlanır. KİOMK'da rekürrens oranları oldukça yüksektir ve bu durum hastaların yaşam boyu sıkı takibini gerektirir. TUR-M teknik farklılıklarının rekürrens üzerindeki etkisi, literatürde en çok incelenen konulardan biridir.

En-blok vs. parçalı rezeksiyon açısından bakıldığında, birçok çalışma kısa dönem nüks oranlarında anlamlı bir fark göstermemiştir. 2024'e kadar yayınlanmış 17 randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, en-blok TUR-M yapılan hastalarda 12. ay nüks riskinin konvansiyonel TUR yapılanlara benzer olduğu ($RR \sim 0,81$; $p=0,08$) saptanmıştır. Aynı analizde 24. ay rekürrens oranları da her iki grup için neredeyse özdeş bulunmuştur ($RR \sim 1,02$; $p=0,8$). Bu bulgular, en-blok tekniğin en azından 1-2 yıllık izlemde klasik yöntemle üstün bir nüks engelleyici etkisi olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde 2021 yılına ait iki ayrı derlemede de en-blok ile parçalı TUR arasında nüks gelişme süresi veya oranları bakımından fark tespit edilememiştir. 2024 yılında yayımlanan çok merkezli bir RKÇ, bu konuda yeni bir perspektif sunmuştur: Çalışmada en-blok rezeksiyon grubunda 1 yıllık nüks oranı, klasik yöntemle göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%28,5 vs. %38,1). Özellikle 1-3 cm boyut aralığındaki mesane tümörlerinde en-blok uygulanan hastaların önemli ölçüde daha az nüks yaşadığı raporlanmıştır. Bu çelişkili sonuçlar ışığında, en-blok tekniğin rekürrensi önlemedeki etkinliği halen tartışmalıdır. En yeni veriler, küçük ve orta boyutlu tümörlerde en-blok rezeksiyonun nüks riskini azaltabileceğine işaret etse de, meta-analiz düzeyinde kanıtlar genel olarak "iki yöntem arasında fark yok" sonucunu desteklemektedir.

Monopolar vs. bipolar enerji kullanımının rekürrens üzerine etkisine gelince, literatürde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Bipolar TUR-M'nin daha kaliteli rezeksiyon sağladığı düşünülse de, uzun dönem takiplerde nüks oranları bakımından monopolar yöntemle üstün olmadığı anlaşılmaktadır. 8 yıllık takipli bir prospektif çalışmada, bipolar ve monopolar grupların nüksüz sağkalım (RFS) eğrilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ayrışma olmamıştır ($HR=0,73$; $P=0,24$). Bu sonuç, her iki yöntemle de eğer tam rezeksiyon yapılır ve uygun intravezikal tedavi uygulanırsa, uzun dönemde hastaların nüksüz kalma ihtimalinin benzer olduğunu gösterir. Daha küçük çalışmalarda da benzer şekilde, bipolar veya monopolar enerji kullanımının tek başına nüks ihti-

malini değiştirmediği bildirilmiştir.

Lazer vs. elektrokoter kıyaslamalarında ise bazı veriler lazer lehine görünmektedir. Özellikle Allameh ve ark.'nın 2022'de yayınladığı meta-analizde, lazer ile tedavi edilen grupta toplam nüks oranının anlamlı derecede düşük olduğu ortaya konmuştur. Lazer tedavisi gören 626 hasta ile TUR yapılan 742 hastanın havuzlandığı bu analizde, lazer grubunda hem 1 yıllık hem 2 yıllık rekürrens oranları belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum, lazer teknolojisinin tümör hücre saçılımını engelleyerek veya daha komple bir ablasyon sağlayarak nüksleri azaltabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak lazer çalışmalarının bir kısmında takibin kısıtlı olması ve bazı çelişkili sonuçlar (örn. 2 yıl sonunda bazı serilerde lazer grubunda daha fazla nüks görülmesi) nedeniyle, bu avantaj kesin kabul görmemiştir.

Rekürrens üzerinde doğrudan etkili olan en önemli faktörlerden biri de ilk cerrahinin tam yapılmış olmasıdır. Eğer ilk TUR-M'de tüm tümör odakları yeterince çıkarıldı ve detrusor kası içeren eksizyon yapıldı ise, erken nüks ihtimali belirgin şekilde azalır. Örneğin, Ta G1-G2 tümörlerde detrusor kası bulunan örnek alınan hastalarda 1 yıllık nüks oranlarının, detrusorsuz örnek alınanlara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, nüksü önlemenin ilk adımı kaliteli bir birincil rezeksiyondur. Devamında, re-TUR uygulaması (endikasyon varsa) ve tek seans intravezikal kemoterapi instilasyonu gibi kanıta dayalı ek tedbirler de rekürrens riskini düşürmektedir. Kılavuzların derlediği dört büyük meta-analizin sonuçlarına göre, TUR-M sonrası uygulanan tek seans intravezikal kemoterapi instilasyonu, takipte nüks riskini anlamlı derecede azaltmaktadır. Tüm bu veriler, rekürrensin çok faktörlü bir olay olduğunu, cerrahi tekniğin yanı sıra adjuvan tedaviler ve tümörün intrinsek biyolojisinin de belirleyici olduğunu göstermektedir.

Progresyon

KİOMK'da progresyon oranları tüm hastalar için genel olarak düşüktür (%10-25 arası 5 yılda), ancak yüksek risk grubunda bu oran belirgin artar. TUR-M

teknik farklılıklarının progresyon üzerindeki etkisi konusunda mevcut veriler sınırlıdır, çünkü progresyon nadir bir olay olduğu için çalışmalarda istatistiksel karşılaştırma yapmak güç olmaktadır.

En-blok ve parçalı TUR-M'yi kıyaslayan çalışmalarda şimdiye dek progresyon oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Basile ve ark.'nın meta-analizinde 12 aylık takipte kas invaziv hastalığa progresyon oranı en-blok grubunda, konvansiyonel gruba kıyasla istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (RR 0,68; p=0,8). Bu, bir yıl gibi kısa bir sürede progresyonun nadir görülmesine de bağlı olabilir. Daha uzun takipli RKÇ'ler mevcut oldukça, ileride bu konuda daha net veriler elde edilebilir; ancak halihazırda en-blok tekniğin progresyon riskini azalttığına dair güçlü bir kanıt yoktur. Monopolar yöntemler arasında da progresyon açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. 8 yıllık izlemde bile bipolar ve monopolar TUR gruplarında progresyonsuz sağkalım eğrileri arasında istatistiksel fark izlenmemiştir (HR ~1.01; P≈0,97).

Lazer ile TUR karşılaştırmalarında da progresyon verileri kısıtlıdır. Mevcut meta-analizler, lazer tedavisinin progresyon oranlarına anlamlı bir etkisi olduğunu göstermemiştir.

Sonuç olarak, bugüne dek TUR-M tekniğinin (en-blok, enerji türü vb.) KİOMK' un kas invaziv hastalığa progresyonunu doğrudan etkilediğini gösteren güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Mevcut veriler, uygun endikasyonlarla ikinci TUR'un yapılması, yüksek riskli hastalarda BCG tedavilerinin uygulanması ve hastaların risk sınıfına göre yakın takibi gibi genel prensiplerin progresyon riskini belirlediğini göstermektedir.

Sağkalım Verileri

KİOMK genel olarak iyi prognozlu bir hastalık olsa da, yüksek risk gruplarında ilerleyici hastalık nedeniyle kanser spesifik ölüm riski mevcuttur. TUR-M teknik farklılıklarının sağkalım üzerindeki etkisi konusunda literatürde doğrudan bir karşılaştırma sonucu yoktur. Yine de, TUR kalitesinin dolaylı olarak kanser spesifik sağkalımı etkileyebileceğine dair

bazı veriler mevcuttur. Örneğin, deneyimli cerrahların yaptığı TUR-M'lerde uzun dönem kanser spesifik sağkalımın daha iyi olduğu yönünde retrospektif bulgular yayınlanmıştır.

Prospektif çalışmalar bazında bakıldığında, monopolar vs. bipolar TUR veya en-blok vs. parçalı TUR gibi teknik kıyaslamaların hiçbirinde on yıllık sağkalım verilerinde anlamlı bir fark rapor edilmemiştir.

Özetle, güncel veriler ışığında TUR-M teknikleri arasında doğrudan sağkalım avantajı gösterilebilmiş değildir. Bunun yerine, tümör karakteristikleri, uygun evreleme ve tedavilerin zamanlaması ile cerrahinin eksiksiz yapılması sağkalımı tayin eden esas unsurlardır. Yine de, cerrahi tekniğin optimizasyonu bu unsurlara hizmet ettiği ölçüde hayati önemdedir. Bu nedenle, teknik detaylar sağkalım üzerinde doylaylı fakat klinik açıdan anlamlı bir role sahiptir.

Sonuç

TUR-M, KİOMK yönetiminde merkezi bir role sahiptir ve cerrahi teknik detayları onkolojik sonuçlar üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Klasik parçalı rezeksiyon ile en-blok tekniğin karşılaştırılması, enerjinin monopolar veya bipolar olarak kullanılması, lazer teknolojilerinin entegrasyonu, yeterli rezeksiyon derinliği ve detrusor kası alınması, enstrüman ve irrigasyon seçimleri ile cerrah deneyimi gibi faktörlerin her biri, rezeksiyonun etkinliği ve hastalık seyrini belirleyen unsurlardır.

Sonuç olarak, TUR-M tekniklerinde son yıllardaki gelişmeler ve farklı uygulamalar, mesane kanseri cerrahisinde güvenliği artırmaya ve patolojik değerlendirmeyi iyileştirmeye hizmet etmektedir. Bu farklılıkların onkolojik uzun dönem sonuçlara yansıması ise sınırlı düzeydedir; esas belirleyici faktör, cerrahinin kalitesi ve hastalığın biyolojisidir. Bu nedenle, ürolojik onkologlar için hedef, yeni teknolojiler ile geleneksel deneyimi birleştirerek her hasta için etkili ve güvenli TUR-M'yi gerçekleştirmek ve böylece KİOMK'un tekrarını ve ilerlemesini önlemeye azami katkıyı sağlamaktır.

KAYNAKLAR

1. Gallioli A, Diana P, Fontana M, Territo A, Rodriguez-Faba Ó, Gaya JM, et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Single-center Prospective Randomized Noninferiority Trial. *European Urology Oncology*. 2022 Aug 1;5(4):440–448.
2. D'Andrea D, Soria F, Hurle R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, et al.; eBLOC Study Team. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*. 2023 Oct;6(5):508–515. PMID: 37543464.
3. Yuen-Chun Teoh J, Cheng CH, Tsang CF, Kai-Man Li J, Kwun-Chung Cheng B, Hoi-Chak Chan W, et al. Transurethral En Bloc Resection Versus Standard Resection of Bladder Tumour: A Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial. *European Urology*. 2024 Aug 1;86(2):103–111.
4. Li Z, Zhou Z, Cui Y, Zhang Y. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of perioperative outcomes and prognosis of transurethral en-bloc resection vs. conventional transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Surg*. 2022 Aug;104:106777. PMID: 35850465.
5. Sari Motlagh R, Rajwa P, Mori K, Laukhina E, Aydh A, Katayama S, et al. Comparison of Clinicopathologic and Oncological Outcomes Between Transurethral En Bloc Resection and Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis with Focus on Different Energy Sources. *J Endourol*. 2022 Apr;36(4):535–547. PMID: 34693740.
6. Zhang D, Yao L, Yu S, Cheng Y, Jiang J, Ma Q, et al. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020 Jan 4;18(1):4. PMID: PMC6942380.
7. Wang CW, Lee PJ, Wu CW, Ho CH. Comparison of Pathological Outcome and Recurrence Rate between En Bloc Transurethral Resection of Bladder Tumor and Conventional Transurethral Resection: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 30;15(7):2055. PMID: PMC10093679.
8. Del Giudice F, D'Andrea D, Pradere B, Berndt F, Pallauf M, Flammia RS, et al. Surgical checklist adherence across urology expertise levels impacts transurethral resection of bladder tumour quality indicators. *BJU Int*. 2023 Jun;131(6):712–719. PMID: 36251366.
9. Wong CHM, Lim JYY, Ko ICH, Leung DKW, Yuen SKK, Yip SY, et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder Tumour: post-hoc analysis of a prospective trial. *World J Urol*. 2024 Aug 2;42(1):466. PMID: PMC11297067.
10. Allameh F, Sangian A, Razaghi M, Razzaghi Z, Alahyari S, Amini A. Comparison of various types of lasers and transurethral resection in the treatment of bladder tumors: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2022 Feb;37(1):95–101. PMID: 35022872.
11. Basile G, Uleri A, Leni R, Cannoletta D, Afferi L, Baboudjian M, et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Oncological, Histopathological, and Surgical Outcomes. *Eur Urol Oncol*. 2025 Apr;8(2):520–533. PMID: 39428278.
12. Gontero P, Birtle A, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) — Limited Update March 2025 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU) Guidelines Office; 2025. Report

- No.: 978-94-92671-29-5. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>
13. O'Sullivan NJ, MacCraith E, Temperley HC, Naughton A, Davis NF. Standard Transurethral Resection vs Transurethral Laser Surgery for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Clinical Outcomes and Complications. *J Endourol.* 2023 Mar;37(3):304–315. PMID: 36367162.
 14. Cui Y, Chen H, Liu L, Chen J, Qi L, Zu X. Comparing the Efficiency and Safety of Bipolar and Monopolar Transurethral Resection for Non-Muscle Invasive Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016 Mar;26(3):196–202. PMID: 26799841.
 15. Bach T, Muschter R, Herrmann TRW, et al. Technical solutions to improve the management of nonmuscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives. *BJU International.* 2015;115:14–23.
 16. Li C, Gao L, Zhang J, et al. The effect of holmium laser resection versus standard transurethral resection on nonmuscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science.* 2020;35:1025–1034.
 17. Liu Z, Zhang Y, Sun G, et al. Comparison of thulium laser resection of bladder tumors and conventional transurethral resection of bladder tumors for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologia Internationalis.* 2022;106:116–121.
 18. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European Urology.* 2010;57:843–849.
 19. Mori K, D'Andrea D, Enikeev DV, et al. En bloc resection for nonmuscle-invasive bladder cancer: review of the recent literature. *Current Opinion in Urology.* 2020;30:41–47.
 20. Poletajew S, Krajewski W, Stelmach P, et al. En-bloc resection of urinary bladder tumour: a prospective controlled multicentre observational study. *Wideochirurgia i Inne Techniki Małoinwazyjne.* 2021;16:145–150.
 21. Shen Y, et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International.* 2012.
 22. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU International.* 2019;123:646–650.
 23. Yang Y, Liu C, Yang X, Wang D. Transurethral en bloc resection with monopolar current for nonmuscle invasive bladder cancer based on TNM system. *Translational Cancer Research.* 2020;9:2210–2219.
 24. Zhang XR, Feng C, Zhu WD, et al. Two micrometer continuous-wave thulium laser treating primary non-muscle-invasive bladder cancer: is it feasible? A randomized prospective study. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2015;33:517–523.

Mesane Kanserlerinde Varyant Histoloji ve Klinik Önemi

Ali Nebioğlu, Barış Saylam

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Giriş

Mesane kanseri, Dünya genelinde en sık görülen ürolojik malignitelerden biridir ve hem erkeklerde hem de kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her yıl yaklaşık 573.000 yeni mesane kanseri vakası tanı almakta ve 213.000 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%90) ürotelyal karsinomlar oluştururken, son yıllarda klasik ürotelyal karsinomdan sapma gösteren ve “varyant histoloji” olarak adlandırılan alt tiplerin tanımlanması, hastalığın tanı, tedavi ve prognozunda yeni bir dönemin kapılarını aralamıştır.

Varyant histolojiler, tümörün biyolojik davranışını, tedaviye yanıtını ve hastaların sağkalımını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, mesane kanserlerinde varyant histolojilerin tanımlanması ve klinik önemi, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Bu bölümde, varyant histolojilerin tanımı, sınıflandırılması, epidemiyolojisi, klinik önemi, tanı yöntemleri, moleküler özellikleri, tedavi yaklaşımları

ve güncel araştırma alanları detaylı şekilde ele alınacaktır.

Varyant Histolojilerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Varyant histolojiler, klasik ürotelyal karsinomdan farklı morfolojik ve biyolojik özellikler gösteren tümörlerdir. DSÖ ve güncel literatür, bu varyantları ürotelyal kökenli ve ürotelyal olmayan tümörler olarak iki ana grupta sınıflandırmaktadır. Mesane kanserinde sık görülen varyant histolojiler, klinik özellikleri ve prognozları **Tablo 1’** de özetlenmiştir.

Her bir varyantın kendine özgü histopatolojik ve moleküler özellikleri bulunmaktadır. Örneğin, mikropapiller varyantlar, küçük papiller yapılar ve belirgin stromal reaksiyon ile karakterizedir ve sıklıkla lenfovasküler invazyon gösterir. Plazmasitoid varyantlar ise diffüz infiltratif büyüme paterni ve E-kaderin kaybı ile tanımlanır. Skuamöz ve glandüler diferansiyasyon, klasik ürotelyal karsinomun içinde odaklar halinde veya dominant olarak bulunabilir.

Tablo 1. Mesane Kanserinde Sık Görülen Varyant Histolojiler

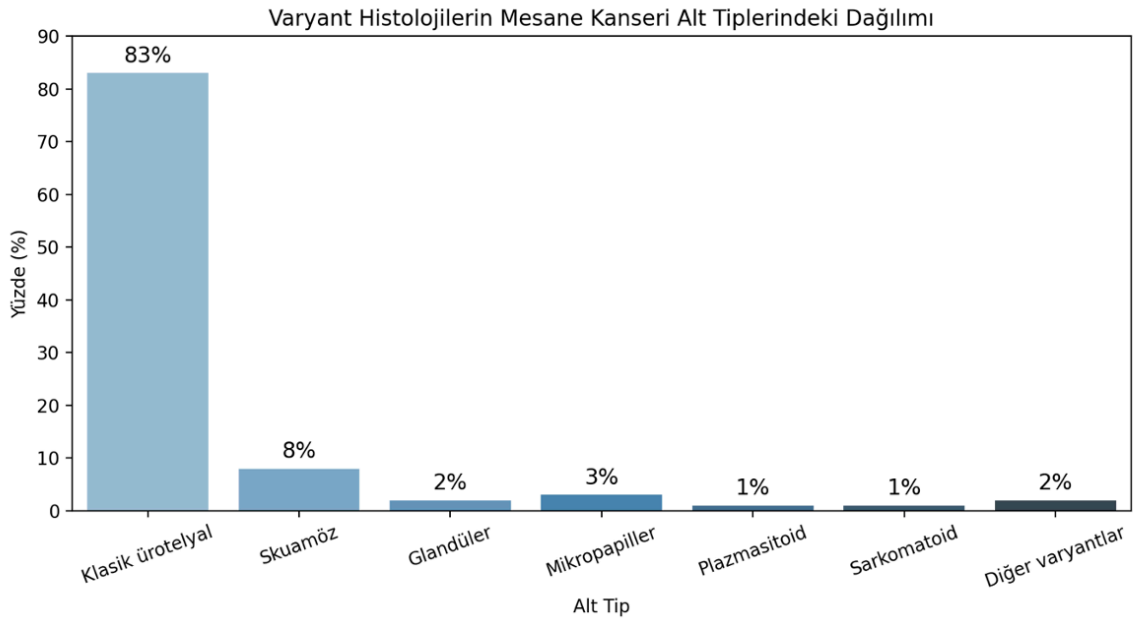
Varyant Histoloji	Klinik Özellikler	Prognoz
Skumöz diferansiyasyon	Sık nüks, lokal invazyon	Kötü
Glandüler diferansiyasyon	Mukus üretimi, adenokarsinom benzeri	Orta-Kötü
Mikropapiller	Yüksek invaziflik, lenf nodu metastazı	Çok kötü
Plazmasitoid	Diffüz infiltrasyon, periton tutulumu	Çok kötü
Sarkomatoid	Spindle hücreler, hızlı progresyon	Çok kötü
Lenfoepitelyoma benzeri	Lenfositik infiltrasyon	Değişken
Mikrokistik	Küçük kistik yapılar	Orta
Trofoblastik	HCG üretimi, nadir	Kötü
Nöroendokrin	Küçük hücreli, agresif seyir	Çok kötü

Epidemiyoloji

Varyant histolojiler, mesane kanserlerinin yaklaşık %10-25' inde saptanabilmektedir. Skumöz diferansiyasyon, özellikle sigara kullanımı ve kronik irritasyon öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir. Mikropapiller ve plazmasitoid varyantlar ise genellikle ileri evre ve yüksek dereceli tümörlerde karşımıza çıkmaktadır. Adenokarsinom ve nöroendokrin tümörler ise daha nadir görülmekle birlikte, klinik olarak agresif seyir gösterebilmektedirler. Varyant histolojilerin mesane kanseri alt tiplerindeki dağılımı **Şekil 1'** de gösterilmiştir.

Klinik ve Tanısal Önemi

Varyant histolojiler, mesane kanserinin klinik seyrini ve tedaviye yanıtını önemli ölçüde etkiler. Skumöz ve glandüler diferansiyasyon, klasik ürotelyal karsinomlara kıyasla daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve genellikle daha ileri evrede tanı alır. Mikropapiller varyantlar, yüksek invaziflik ve erken lenf nodu metastazı ile karakterizedir. Plazmasitoid varyantlar ise periton ve karın duvarı tutulumu ile hızlı progresyon gösterir.

**Şekil 1.**

Moleküler ve Histopatolojik Özellikler

Varyant histolojiler, moleküler düzeyde de klasik ürotelyal karsinomdan ayrılmaktadır. Örneğin, mikropapiller varyantlarda ERB-B2 (HER2) gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu sık görülür. Plazmasitoid varyantlarda ise CDH-1 (E-kaderin) gen mutasyonları ve kaybı belirgindir. Skuamöz diferansiyasyonlu tümörlerde p63 ve CK5/6 pozitifliği, glandüler diferansiyasyonlu tümörlerde ise CK20 ve CEA pozitifliği ön plandadır.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, bu varyantların tanısında ve prognoz tahmininde yardımcı olmaktadır. Moleküler alt tiplerin belirlenmesi, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de olanak tanımaktadır. Varyant histolojilerde sık görülen moleküler değişiklikler **Tablo 2'** de özetlenmiştir.

Tablo 2. Varyant Histolojilerde Sık Görülen Moleküler Değişiklikler

Varyant	Sık Moleküler Değişiklikler
Mikropapiller	HER2 amplifikasyonu
Plazmasitoid	E-kaderin kaybı, CDH-1 mutasyonu
Sarkomatoid	TP53, RB1 mutasyonları
Skuamöz	p63, CK5/6 ekspresyonu
Glandüler	MUC2, MUC5AC ekspresyonu

Tanı Yöntemleri

Varyant histolojilerin tanısı, genellikle transüretal tümör rezeksiyon (TUR-TM) materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konur. Ancak, bazı varyantlar küçük odaklar halinde bulunabileceğinden, tanı atlanabilmektedir. Bu nedenle, deneyimli bir üropatolog tarafından yapılan detaylı inceleme ve gerekirse ikinci bir görüş alınması önerilmektedir.

Tablo 3. Varyant Histolojilere Göre Tedavi Yaklaşımları

Varyant	Cerrahi	Kemoterapi	İmmünoterapi	Hedefe Yönelik Tedavi
Mikropapiller	Radikal Sistektomi	Neoadjuvan	Araştırılıyor	HER2 inhibitörleri (Transtuzumab)
Plazmasitoid	Radikal Sistektomi	Sınırlı yanıt	Araştırılıyor	-
Skuamöz	Radikal Sistektomi	Sınırlı yanıt	Araştırılıyor	-
Glandüler	Radikal Sistektomi	Sınırlı yanıt	Araştırılıyor	-
Sarkomatoid	Radikal Sistektomi	Sınırlı yanıt	Araştırılıyor	-

İmmünohistokimyasal boyamalar, varyantların ayırıcı tanısında önemli rol oynar. Moleküler testler ise özellikle tedaviye dirençli veya nüks eden olgularda yol gösterici olabilir.

Tedavi Yaklaşımları

Varyant histolojilere sahip mesane tümörlerinde, standart tedavi protokolleri genellikle yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, tedavi yaklaşımı varyantın tipine, yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

Radikal Sistektomi: Mikropapiller, plazmasitoid ve sarkomatoid varyantlarda erken dönemde radikal sistektomi önerilmektedir.

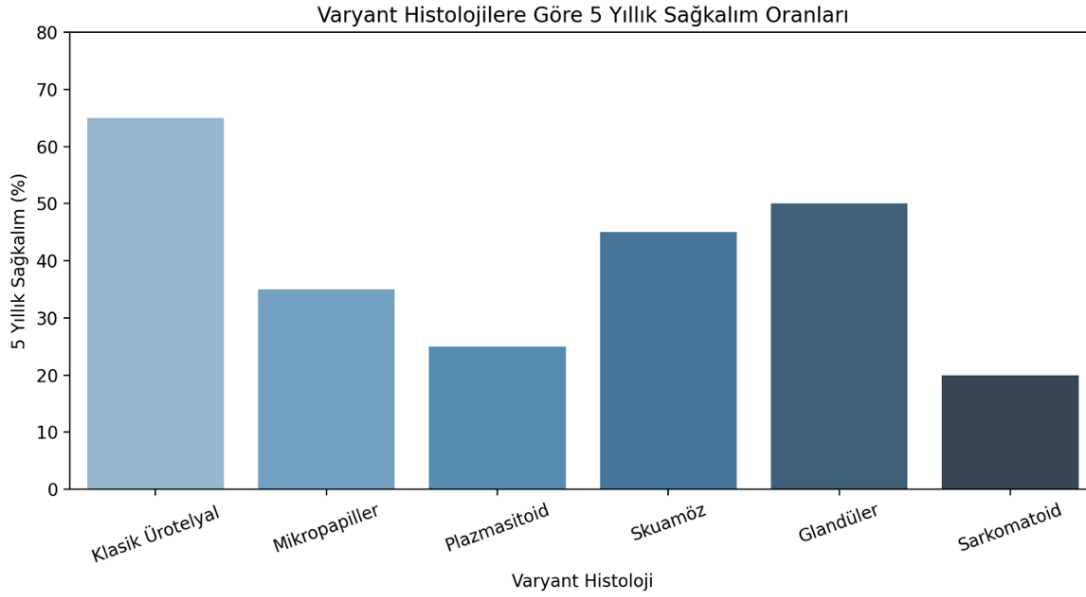
Kemoterapi: Neoadjuvan kemoterapi, kas invaziv varyantlarda sağkalımı artırabilir; ancak bazı varyantlar kemoterapiye dirençli olabilir.

İmmünoterapi: Son yıllarda, özellikle PD-1/PD-L1 inhibitörleri ile yapılan immünoterapiler, varyant histolojili olgularda da umut vaat etmektedir.

Hedefe Yönelik Tedaviler: HER2 pozitif mikropapiller varyantlarda Trastuzumab gibi hedefe yönelik ajanlar araştırılmaktadır. Varyant histoloji alt tiplerine göre güncel tedavi yaklaşımları **Tablo 3'** te özetlenmiştir.

Prognoz ve İzlem

Varyant histolojiler, klasik ürotelyal karsinoma kıyasla genellikle daha agresif bir klinik seyir gösterir. Özellikle mikropapiller, plazmasitoid ve sarkomatoid varyantlar, erken dönemde lenf nodu ve uzak organ metastazı riski taşır. Bu alt tiplerde, tanı anında hastaların önemli bir kısmında ileri evre hastalık saptanır ve sağkalım oranları belirgin şekilde düşüktür.



Şekil 2.

Skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren tümörler ise genellikle lokal nüks ve progresyon açısından risklidir. Bu nedenle, varyant histolojili hastaların daha yakın ve sıkı bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. İzlemede, radyolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MR) ve sistoskopi temel araçlardır. Ayrıca, tümör biyolojisine yönelik moleküler belirteçlerin izlemede kullanımı da günümüzde araştırılmaktadır. Varyant histoloji alt tiplerine göre 5 yıllık sağ kalım oranları **Şekil 2'** de gösterilmiştir.

Güncel Araştırmalar ve Moleküler Gelişmeler

Son yıllarda, mesane kanserlerinde varyant histolojilerin moleküler altyapısının anlaşılması için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, varyantların genetik ve epigenetik profillerinin klasik ürotelyal karzinomdan farklı olduğunu ortaya koymuştur.

Örneğin, mikropapiller varyantlarda HER2 gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu sık görülmektedir. Bu bulgu, HER2 hedefli tedavilerin bu alt tipde etkili olabileceğini göstermektedir. Plazmasitoid varyantlarda ise E-kaderin kaybı ve CDH1 gen mutasyonları ön plandadır. Sarkomatoid varyantlarda

ise TP53 ve RB1 mutasyonları sıklıkla saptanır.

Ayrıca, son dönemde yapılan moleküler sınıflandırma çalışmaları, mesane kanserlerinin “bazal” ve “luminal” gibi alt tiplere ayrılabilirliğini göstermiştir. Bu alt tiplerin varyant histolojilerle ilişkisi, tedaviye yanıt ve prognoz açısından yeni perspektifler sunmaktadır.

Gelecekteki Yaklaşımlar ve Kişiselleştirilmiş Tedavi

Varyant histolojilerin tanı ve tedavisinde, klasik yaklaşımların ötesine geçilmesi gerekmektedir. Moleküler biyolojideki gelişmeler, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önünü açmıştır. Özellikle, HER2 pozitif mikropapiller varyantlarda Trastuzumab gibi hedefe yönelik ajanlar, klinik çalışmalarda umut vaat etmektedir.

İmmünoterapi, özellikle PD-1/PD-L1 inhibitörleri hem klasik hem de varyant histolojili mesane kanserlerinde yeni bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Ancak, varyant histolojilerin immünoterapiye yanıtı konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca, sitoloji ve tümör DNA' sı analizi gibi yeni

tanı yöntemleri, varyant histolojilerin erken saptanmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli rol oynayabilir.

Sonuç ve Öneriler

Mesane kanserlerinde varyant histolojiler, hastalığın biyolojik davranışını, tedaviye yanıtını ve prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Doğru tanı ve sınıflandırma, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel unsurdur. Moleküler ve histopatolojik yaklaşımların entegrasyonu, bu hastalık grubunun daha etkin yönetilmesine ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına olanak sağlayacaktır.

Klinik uygulamada, varyant histolojili hastaların multidisipliner ekipler tarafından değerlendirilmesi, tedavi planlarının bireyselleştirilmesi ve yakın izlem altında tutulması gerekmektedir. Ayrıca, yeni moleküler hedeflerin ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. The 2014 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder: a summary and update. *International Journal of Urology*, 21(8), 792-798.
2. European Association of Urology–Young Academic Urologists (EAU-YAU): Urothelial Carcinoma Working Group. *European Urology*, 1, e22-e23.
3. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Translational Cancer Research*, 9(10), 6565-6575.
4. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
5. Refining patient eligibility for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *Journal of Urology*, 191, 40-7.
6. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *European Urology*, 70(1), 106-119.
7. Bladder cancer: current understanding and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 4-28.
8. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *Journal of Urology*, 188, 405-9.
9. Change in management based on pathologic second opinion among bladder cancer patients presenting to a comprehensive cancer center: implications for clinical practice. *Urology*, 93, 130-4.
10. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC.
11. Histological variants of bladder cancer: a review. *Urologic Oncology*, 40(4), 245-253.
12. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700.
13. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *European Urology*, 72, 544-554.
14. The prognostic value of histological variants in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Urology Oncology*, 4(2), 125-134.
15. A genetically defined disease model reveals that urothelial cells can initiate divergent bladder cancer phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117, 563-72.
16. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European Urology*, 63, 234-41.
17. Bladder cancer. *The Lancet*, 2016, 388(10061), 2796-2810.
18. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *Journal of Urology*, 186, 1236-1243.

Ürolojik Kanserlerde Preoperatif Belirteçler

Süleyman Sağır¹, Adem Tunçekin²

¹Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Ürolojik kanserler, her iki cinsiyette de görülebilen ancak bazı türleri sadece erkeklerde rastlanan önemli maligniteler grubunu oluşturmaktadır. Bu kanserler arasında en sık karşılaşılanlar prostat, mesane, böbrek ve testis tümörleridir. Prostat ve testis kanserleri yalnızca erkek bireylerde görülmektedirken, mesane ve böbrek kanserleri her iki cinsiyette de etkileyebilmektedir (1). Ürolojik kanserlerin erken dönemde tanınması, evrelendirilmesi, biyolojik davranışlarının öngörülmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi, hastalığın prognozu açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, cerrahi öncesi dönemde kullanılan biyobelirteçler, klinik kararlaştırma süreçlerine önemli katkılar sağlamaktadır (2).

Geleneksel tanı yöntemleri olan fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik incelemeler, çoğu zaman tümörün biyolojik özelliklerini tam olarak yansıtmakta yetersiz kalabilmekte ve invazivlikleri nedeniyle sınırlılıklar barındırmaktadır. Son yıllarda gelişen moleküler biyoloji ve genomik teknolojiler sayesinde, özellikle idrar ve kan dolaşımındaki tümör kaynaklı materyallere dayanan likit biyopsi

temelli biyobelirteçlerin kullanım alanı genişlemiştir (3). Bu belirteçler; tanı koyma, tümör agresifliğini belirleme, tedaviye yanıtı izleme ve nüks riskini öngörme gibi birçok açıdan klinik fayda sunmakta, böylece hastaya özel, bireyselleştirilmiş onkolojik yaklaşımların gelişmesine katkıda bulunmaktadır (4).

Bu bölümde, ürolojik maligniteler kapsamında cerrahi öncesi dönemde kullanılan biyobelirteçler güncel bilimsel veriler doğrultusunda değerlendirilmekte; bu markerların tanısal, prognostik ve prediktif rolleri ayrıntılı biçimde ele alınmaktadır.

Prostat Kanseri

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen solid tümördür ve tanı sürecinde en yaygın kullanılan biyobelirteç prostat spesifik antijen (PSA)'dır. Ancak PSA'nın özgüllüğü düşüktür ve benign prostat hiperplazisi, prostatit gibi benign durumlarda da yükselmesi nedeniyle yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Bu durum, gereksiz biyopsilere ve dolayısıyla aşırı tanıya yol açabilmektedir (5). PSA'nın tanıdaki sınırlılıklarını aşmak amacıyla çeşitli türevleri ve kombine biyobelirteç skor sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan

biri olan Prostat Sağlık İndeksi (PHI), total PSA, serbest PSA ve [-2] proPSA değerlerini birleştirerek biyopsi gerekliliğini daha objektif biçimde belirlemeye olanak tanımaktadır. PHI düzeyinin yüksekliği, daha agresif tümör varlığı ile korelasyon göstermektedir (6). Benzer şekilde, 4Kscore testi; total PSA, serbest PSA, intact PSA ve kallikrein-2 düzeylerini bir araya getirerek klinik anlamlı prostat kanseri saptanmasında yüksek doğruluk sunmaktadır (7).

Prostat kanserinde invaziv olmayan tanı yöntemlerinin bir diğer ayağını ise idrar tabanlı moleküler testler oluşturmaktadır. PCA3 testi, prostat masajı sonrası alınan ilk idrar örneğinde saptanan uzun non-kodlayan bir RNA'dır ve PSA'ya kıyasla daha yüksek özgüllük sunmaktadır (8). Bunun yanı sıra, TMPRSS2: ERG gen füzyonunun varlığı ve SelectMDx gibi RNA ekspresyon testleri, agresif prostat kanserini öngörme açısından anlamlı biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (9).

Son yıllarda, geleneksel biyobelirteçlere ek olarak dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC), hücresiz tümör DNA'sı (cfDNA) ve mikroRNA (miRNA) temelli likit biyopsi yaklaşımları ön plana çıkmıştır. Bu yöntemler, invaziv işlem gerektirmeden, gerçek zamanlı tümör takibi ve biyolojik karakterizasyon imkanı sunmaktadır (10). Özellikle miR-21 ve miR-141 gibi miRNA'ların, yüksek Gleason skoru ve kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yeni nesil biyobelirteçlerin klinik uygulamaya entegre edilebilmesi için büyük, prospektif çalışmalara ve standart protokollere ihtiyaç duyulmaktadır (11).

Mesane Kanseri ve Üst Üriner Sistem Tümörleri

Mesane kanseri, tüm üriner sistem tümörlerinin en yaygın görülenidir ve genellikle mesanenin transisional epitelinden köken alır. Tanı çoğunlukla hematüri varlığıyla konulmakta ve sistoskopi temel tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Ancak sistoskopinin invaziv yapısı, hasta konforunu olumsuz etkileyebilmekte ve bazı küçük lezyonların atlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, özellikle preoperatif dö-

nemde daha özgül ve non-invaziv testlerin geliştirilmesine olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Mesane kanserinde yaygın olarak kullanılan biyobelirteçler arasında FDA onaylı idrar testleri olan NMP22, BTA stat, UroVysion FISH ve ImmunoCyt yer almaktadır. Ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları farklılık göstermekte olup, tek başına tanı koydurucu değil, sistoloji ve sistoskopi ile birlikte değerlendirilmelidir (12).

Yeni nesil biyobelirteçler arasında, idrarda hücresiz DNA (cfDNA) ve egzosomal RNA'ların analizi öne çıkmaktadır. cfDNA'nın fragmentasyon paterni, yükü ve tümöre özgü mutasyon taşıyıp taşımadığı gibi parametreler, özellikle kas invazivliği ve prognoz hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, mesane kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen genetik değişiklikler arasında TERT promoter mutasyonları, FGFR3 mutasyonları ve TP53 inaktivasyonu sayılabilir. Bu mutasyonların idrarda tespiti, invaziv hastalıkların ayırt edilmesi ve yüksek riskli olguların belirlenmesinde yardımcı olabilir (13). MiR-126 ve miR-200c gibi bazı mikroRNA'lar ile UCA1, H19 gibi lncRNA'lar da erken tanı ve nüks takibinde potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilmekte olup, bu alandaki araştırmalar devam etmektedir (14).

Benzer şekilde üst üriner sistem tümörleri (ÜÜST), ürotelyal kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturmakta olup, renal pelvik sistem ve üreterden kaynaklanır. Klinik olarak sıklıkla ağrısız makroskopik hematüri ile başvururlar ve tanıları genellikle üst üriner sistemin görüntüleme yöntemleriyle konulur. Bununla birlikte, fleksibl üreterorenoskopi gibi tanısal yöntemler invazivdir ve tekrarlanabilirlik açısından sınırlıdır. Bu nedenle, özellikle üst üriner sistem tümörlerinin non-invaziv ve tekrarlanabilir markerlarla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Güncel çalışmalarda, mesane kanseri için geliştirilen bazı idrar markerlarının (örneğin NMP22, UroVysion FISH, cfDNA analizleri) ÜÜST için de uygulanabilirliği araştırılmaktadır. Ancak, bu testlerin sensitivite ve spesifiteleri ÜÜST'de daha düşüktür ve henüz standart klinik uygulamaya girmiş değillerdir (15). Ayrıca, URS sonrası elde edilen yıkama sıvılarında cfDNA ve

egzosomal RNA'ların incelenmesi gibi yeni teknikler, üst sistem tümörlerinin moleküler düzeyde tanınmasına katkı sağlamaktadır (16).

Gerek mesane gerekse üst üriner sistem tümörlerinde preoperatif biyobelirteçlerin etkin kullanımı, invaziv tanı yöntemlerine olan bağımlılığı azaltmakta, tümörün biyolojik davranışını daha iyi karakterize etme imkanı sunmakta ve hastaya özgü cerrahi planlamanın kapılarını aralamaktadır (17). Gelecekte, bu belirteçlerin moleküler alt tiplerle ve genomik profillemelerle birlikte yorumlanması, daha kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılmasına olanak sağlayacaktır (18).

Böbrek Kanseri

Renal hücreli karsinom (RCC), erişkin böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan ve genellikle tesadüfen saptanan, heterojen bir tümör grubudur (19). Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olup, tanı çoğunlukla radyolojik görüntülemeyle konulmaktadır. RCC'nin histopatolojik alt tipleri (şeffaf hücreli, papiller ve kromofob) ve moleküler özellikleri, hastalığın biyolojik davranışı, prognozu ve tedaviye yanıt açısından farklılık göstermektedir. Bu nedenle, cerrahi öncesi dönemde tümörün agresifliğini ve yayılım potansiyelini öngörecektir biyobelirteçlerin kullanımı, hasta yönetiminde önemli katkılar sağlayabilir. Ancak diğer ürolojik kanserlerin aksine, RCC için halen günlük klinik pratiğe entegre edilmiş, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir serum veya idrar biyobelirteci bulunmamaktadır (20).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, bazı biyobelirteçlerin prognostik ve prediktif potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu markerlar arasında özellikle tümör hipoksisi ve anjiyogeneziyle ilişkili olan karbonik anhidraz 9 (CA9), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), osteopontin ve VEGF reseptörleri yer almaktadır. CA9'un yüksek ekspresyonu, bazı çalışmalarla daha iyi prognozla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, bu bulgu tüm alt tipler için geçerli değildir. Aynı zamanda VEGF ve ilgili sinyal yollarının aktivasyonu, özellikle metastatik RCC'de antianjiyogenik tedavilere yanıtla bağlantılı olabilir.

Ancak bu markerların kullanımında standardizasyon eksiklikleri ve klinik doğrulama gereksinimi devam etmektedir (21).

Son yıllarda, RCC'de de diğer solid tümörlerde olduğu gibi, likit biyopsi temelli yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Hücresiz DNA (cfDNA) düzeyi, fragmentasyon paterni ve tümöre özgü mutasyonların analizi gibi parametreler, cerrahi öncesi dönemde tümör yükü ve yayılım riski hakkında ipuçları verebilir. Ancak RCC'de plazma cfDNA konsantrasyonları genellikle düşüktür ve teknik zorluklar içermektedir. Benzer şekilde, bazı miRNA'ların (örneğin miR-210 ve miR-1233) tümör progresyonu ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiş, ancak bu verilerin klinik geçerliliği henüz yeterince desteklenmemiştir. Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ise RCC'de düşük sayıda saptanabilmekte olup, çoğu çalışmada duyarlılık oranları yetersiz bulunmuştur. Dolayısıyla RCC'de moleküler belirteçlerin kullanımı halen araştırma aşamasında olup, klinik kararları yönlendirecek düzeyde rutin kullanım alanı bulmuş değildir (22,23).

Günümüzde preoperatif risk değerlendirmesinde en sık kullanılan araçlar, tümör boyutu, evresi, nekroz varlığı ve nükleer derecelendirme gibi histopatolojik özellikleri temel alan skorum sistemleridir. Bunlar arasında özellikle Leibovich skoru, cerrahi sonrası nüks riskini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu skorların moleküler verilerle desteklenmesi, daha doğru ve bireyselleştirilmiş risk öngörüsü sağlayabilir (24). Gelecekte, RCC'de kullanılacak biyobelirteç panellerinin hem prognostik hem de tedaviye yanıtı öngörme açısından klinik değer kazanması beklenmektedir (25).

Testis Tümörleri

Testis tümörleri, 15-35 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen solid malignitelerden biridir ve çoğunlukla germ hücreli tümörler (GCT) grubuna aittir. Bu tümörler, histolojik olarak seminom ve non-seminom olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve her iki alt tipin tanı ve tedavi yönetimi farklılık göstermektedir. Testis tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin kullanımı, hem tanıyı

desteklemek hem de risk sınıflandırması yaparak tedavi planlamasına yön vermek açısından son derece önemlidir. Özellikle serum biyobelirteçlerinin kolay uygulanabilir, invaziv olmayan ve tekrarlanabilir olması, klinik değeri daha da artırmaktadır (26).

Klinik pratikte en sık kullanılan serum biyobelirteçler alfa-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH)'dir. AFP, sadece non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde yükselir ve bu nedenle seminom tanısında anlamlı değildir. Buna karşılık β -hCG, hem seminom hem de non-seminomlarda yükselebilir ve özellikle metastatik yükün değerlendirilmesinde önem taşır. LDH ise tümör yükü ile orantılı olarak artabilen, ancak özgüllüğü sınırlı bir markerdir. Bu üç marker birlikte değerlendirildiğinde, testis tümörü tanısı konmuş hastalarda yaklaşık %60–70 oranında pozitiflik sağlanmaktadır (27). Ayrıca bu markerlar, Uluslararası Germ Hücreli Tümör Konsensüs Grubu (IGCCCG) tarafından önerilen prognostik risk sınıflama sisteminde de temel parametreler arasında yer almakta ve hastaların düşük, orta veya yüksek risk gruplarına ayrılmasında kullanılmaktadır (28).

Son yıllarda klasik markerlara ek olarak, daha duyarlı ve özgül yeni nesil biyobelirteçlerin geliştirilmesine yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu kapsamda en dikkat çeken moleküler belirteçlerden biri mikroRNA-371a-3p (miR-371a-3p)'tir. Germ hücreli tümör hücrelerinde yüksek düzeyde ekspresyon gösteren bu miRNA, yapılan birçok çalışmada AFP, β -hCG ve LDH'ye kıyasla daha erken ve doğru şekilde tümör varlığını saptayabilmiştir. Ayrıca cerrahi sonrası tam rezeke edilen tümörlerde hızlı şekilde negatifleşmesi, nüks takibi için de ideal bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Özellikle aktif hastalık varlığını göstermek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (29).

Bununla birlikte, testis tümörlerinde biyobelirteçlerin tek başına tanı koydurucu olmadığı, klinik muayene ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiğinin altı çizilmelidir. Ancak doğru yorumlandığında, bu markerlar sayesinde daha etkili evreleme yapılabilir, prognoz öngörülebilir ve tedaviye yanıt daha hassas şekilde izlenebilir. Günümüzde klasik markerlara ilave olarak moleküler

temelli biyobelirteçlerin de klinik pratiğe entegre edilmesiyle, testis tümörlerinin yönetimi daha bilimsel ve bireyselleştirilmiş bir zemine oturmaktadır.

Sonuç

Ürolojik kanserlerde preoperatif biyobelirteçlerin kullanımı, tanıdan evrelemeye, tedavi planlamasından prognoz belirlemeye kadar birçok aşamada klinik karar verme süreçlerini desteklemektedir. Prostat, mesane, renal hücreli ve testis tümörlerinde biyobelirteçlerin yeri giderek genişlemekte; klasik serolojik testlerin yanı sıra, moleküler biyoloji temelli, non-invaziv ve daha hassas belirteçler klinik pratiğe entegre edilmeye başlamaktadır. PSA gibi geleneksel belirteçler halen tanıda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, PHI ve 4Kscore gibi gelişmiş algoritmalar tanı doğruluğunu artırmakta; PCA3 ve SelectMDx gibi idrar testleri biyopsi kararlarını daha hedefe yönelik kılmaktadır. Benzer şekilde, mesane kanserinde kullanılan FDA onaylı testler yanında, cfDNA, miRNA ve egzosomal içerikler gibi yeni nesil markerlar tümör invazivliğini öngörmede ve nüks riskini belirlemede fayda sağlamaktadır.

Renal hücreli karsinomda henüz klinik kullanımda onay almış bir biyobelirteç bulunmamakla birlikte, CA9, VEGF ve çeşitli miRNA'lar üzerine yapılan araştırmalar bu alanda ilerleme kaydedildiğini göstermektedir. Testis tümörlerinde ise klasik markerlar halen geçerliliğini korurken, miR-371a-3p gibi moleküler belirteçlerin daha yüksek doğrulukla aktif tümör varlığını saptaması, tanı ve takip süreçlerini daha hassas hâle getirmektedir.

Bununla birlikte, preoperatif biyobelirteçlerin klinik rutine entegre edilebildiği başlıca ürolojik maligniteler dışında, penis ve üretra gibi nadir tümörlerde bu alanda çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Bu tümörlerde tanı ve evrelemede klasik görüntüleme ve histopatolojik yöntemler ön plandadır; biyobelirteç temelli yaklaşımlar ise henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Tüm bu gelişmelere rağmen, preoperatif biyobelirteçlerin klinik uygulamada daha geniş yer bulabilmesi için, büyük ölçekli, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla validasyonlarının yapılması, analiz yöntemlerinin standardize edilmesi ve klinik karar

algoritmalarıyla entegrasyonlarının sağlanması gerekmektedir. Gelecekte, çoklu marker panelleri ve yapay zekâ destekli analiz sistemlerinin gelişmesiyle, ürolojik kanserlerde kişiselleştirilmiş, hedefe yönelik ve daha etkili tedavi stratejilerinin oluşturulması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871.
2. Das S, Dey MK, Devireddy R, et al. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors (Basel)*. 2023 Dec 20;24(1):37. doi: 10.3390/s24010037.
3. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017 Apr;17(4):223-238. doi: 10.1038/nrc.2017.7.
4. Alberca-Del Arco F, Prieto-Cuadra D, Santos-Perez de la Blanca R, et al. New Perspectives on the Role of Liquid Biopsy in Bladder Cancer: Applicability to Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 16;16(4):803. doi: 10.3390/cancers16040803.
5. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
6. Agnello L, Vidali M, Giglio RV, et al. Prostate health index (PHI) as a reliable biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2022 May 16;60(8):1261-1277. doi: 10.1515/cclm-2022-0354.
7. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol*. 2024 Sep;86(3):223-229. doi: 10.1016/j.eururo.2024.04.037.
8. Rodríguez SVM, García-Perdomo HA. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2020 May;14(5):E214-E219. doi: 10.5489/cuaj.6008.
9. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):534-42. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.014.
10. Alahdal M, Perera RA, Moschovas MC, et al. Current advances of liquid biopsies in prostate cancer: Molecular biomarkers. *Mol Ther Oncolytics*. 2023 Jul 19;30:27-38. doi: 10.1016/j.omto.2023.07.004.
11. Stafford MYC, Willoughby CE, Walsh CP, et al. Prognostic value of miR-21 for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2022 Jan 28;42(1):BSR20211972. doi: 10.1042/BSR20211972.
12. Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 15;163(12):922-31. doi: 10.7326/M15-0997.
13. Tse RT, Zhao H, Wong CY, et al. Urinary Cell-Free DNA in Bladder Cancer Detection. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 14;11(2):306. doi: 10.3390/diagnostics11020306. PMID: 33672869; PMCID: PMC7918217.
14. Harsanyi S, Novakova ZV, Bevizova K, et al. Biomarkers of Bladder Cancer: Cell-Free DNA, Epigenetic Modifications and Non-Coding RNAs. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 30;23(21):13206. doi: 10.3390/ijms232113206.
15. Bialek Ł, Bilski K, Dobruch J, et al. Non-Invasive Biomarkers in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 16;14(6):1520. doi: 10.3390/cancers14061520.
16. Shishido SN, Ghoreifi A, Sayeed S, et al. Liquid Biopsy Landscape in Patients with Primary Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 18;14(12):3007. doi: 10.3390/cancers14123007.
17. Shan Z, Deng X, Yang L, et al. Diagnostic status and new explorations in upper urinary tract urothelial carcinoma: a literature review. *Transl Androl Urol*. 2024 Nov 30;13(11):2570-2586. doi: 10.21037/tau-24-326.
18. Schwarzoza L, Varchulova Novakova Z, Danisovic L, et al. Molecular classification of urothelial bladder carcinoma. *Mol Biol Rep*. 2023 Sep;50(9):7867-7877. doi: 10.1007/s11033-023-08689-7.
19. Pandey J, Syed W. Renal Cancer. [Updated 2024 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558975/?utm_source=chatgpt.com
20. Köditz B, Heidenreich A, von Brandenstein M. The Current Status of Kidney Cancer Urine Markers – A Systematic Review. *Kidney Cancer*. 2022;6(2):137-142. doi:10.3233/KCA-220005
21. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, et al. Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2008 Sep;20(3):525-30. PMID: 18695901.
22. Li M, Li L, Zheng J, et al. Liquid biopsy at the frontier in renal cell carcinoma: recent analysis of techniques and clinical application. *Mol Cancer*. 2023 Feb 21;22(1):37. doi: 10.1186/s12943-023-01745-7.
23. Dias F, Teixeira AL, Ferreira M, et al. Plasmatic miR-210, miR-221 and miR-1233 profile: potential liquid biopsies candidates for renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Oct 11;8(61):103315-103326. doi: 10.18632/oncotarget.21733.
24. Vasudev NS, Hutchinson M, Trainor S, et al. UK Multicenter Prospective Evaluation of the Leibovich Score in Localized Renal Cell Carcinoma: Performance has Altered Over Time. *Urology*. 2020 Feb;136:162-168. doi: 10.1016/j.urology.2019.09.044.
25. Schiavoni V, Campagna R, Pozzi V, et al. Recent Advances in the Management of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Novel Biomarkers and Targeted Therapies. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 16;15(12):3207. doi: 10.3390/cancers15123207.
26. Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 5;4(1):29. doi: 10.1038/s41572-018-0029-0.
27. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*. 2019 May 28;2019:5030349. doi: 10.1155/2019/5030349.
28. Gillissen S, Sauvé N, Collette L, et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021 May 10;39(14):1563-1574. doi: 10.1200/JCO.20.03296. Epub 2021 Apr 6. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jul 10;40(20):2283. doi: 10.1200/JCO.22.01243.
29. Nestler T, Schoch J, Belge G, et al. MicroRNA-371a-3p-The Novel Serum Biomarker in Testicular Germ Cell Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 3;15(15):3944. doi: 10.3390/cancers15153944.

Metastatik Hormon Sensitif Prostat Kanserinde Yaş Faktörünün Tedavi Algoritmasına Etkisi

Aydın Aytekin

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

1. Giriş

Prostat kanseri ağırlıklı olarak ileri yaş erkeklerde görülen bir hastalıktır ve yaşlanan nüfusla birlikte hastalık yükünün artması beklenmektedir.(1) Prostat Kanserinin tanı anındaki medyan yaşı 66'dır ve ölümlerin %69'u ≥ 75 yaşındaki erkeklerde görülmektedir. (2) Prostat malignitelerinin yavaş seyirli doğası ve yaşlı hastalarda mortaliteye yol açabilecek rekabet eden diğer komorbiditeler nedeniyle, prostat kanseri hastalarının büyük bir kısmı nihayetinde başka nedenlerden yaşamını yitirmektedir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda prostat kanseri tedavisine ilişkin karar verme sürecinde önemli ölçüde belirsizlik söz konusudur. Komorbiditeleri ve fonksiyonel kısıtlılıkları bulunan yaşlı hastalar sıklıkla klinik çalışmalardan dışlanmakta veya yeterince temsil edilmemektedir (3, 4) Karar verme sürecinde hastalığa özgü faktörler (ör. evre, tümör derecesi, prostat spesifik antijen [PSA] düzeyi) ve hastaya özgü faktörler (ör. yaş, ek hastalıklar ve fonksiyonel durum) dikkate alınmalıdır.(3)

Prostat kanseri insidansı ileri yaşlarda zirve yapmasına rağmen, yaşlı erkeklerin genç erkeklerde

kullanılan tedavi stratejilerinden aynı düzeyde fayda sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir. Yaşlı hastalar tedaviye özel, bireyselleştirilmiş yaklaşımlardan fayda görebilirler.(5, 6) Bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı geliştirmede ilk adım, hastanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme, hastanın tedaviye toleransını ve hedeflerini en uygun şekilde tedavi önerileriyle eşleştirebilmek için kırılganlık (frailty) değerlendirmesini de içermelidir. Kırılganlık, dış stres faktörlerine karşı artmış duyarlılığı ifade eden ve kötü sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilen bir durumdur.(7) Kırılganlığa katkıda bulunan önemli etkenlerden biri de testosteron düzeylerinde azalmadır.(8) Bu durum, özellikle prostat kanseri olan erkekler için önemlidir; çünkü ileri evre ve metastatik hastalığın tedavisi androjen deprivasyon tedavisine (ADT) dayanmakta olup, bu tedavi testosteronu baskılayarak kırılganlık sürecini hızlandırabilmektedir.

Tedavi seçimi, herkes için aynı hızda ilerleyen kronolojik yaşa göre değil; bireyler arasında büyük farklılıklar gösteren biyolojik yaş ve sağlık durumuna göre yapılmalıdır. Örneğin, ABD'de akranları arasında en sağlıklı %25'lik dilimde yer alan 70 yaşındaki

bir erkeğin beklenen yaşam süresi 18 yıl iken, en kırılgan %25'lik grupta bu süre yalnızca 7 yıl olmaktadır.(9) Sosyal durumun değerlendirilmesi de önemlidir ve bu kapsamda aile bakım vereninin varlığı, finansal kaynaklar ve sağlık hizmetlerine erişim gibi unsurlar dikkate alınabilir. Ayrıca, tedavi hedefleri ve bu hedeflere ulaşma yöntemleriyle ilgili olarak hasta tercihleri de göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli faktördür. (2) Sağlık durumunun değerlendirilmesinde altın standart Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (Comprehensive Geriatric Assessment) (KGD)'dir. (10) Bu değerlendirme; demografik, sosyal, fonksiyonel, beslenme, bilişsel ve ruhsal sağlık durumuna ilişkin verilerin yanı sıra eşlik eden hastalıklar ve geriatrik sendromların varlığını da kapsar. KGD, sağkalımı ve kemoterapi toksisitesini öngörür, geri dönüşümlü durumları saptar ve hastaların karar verme kapasitesini, değerlerini ve tedavi hedeflerini yansıtır.(11) Daha önce yayımlanan SIOG (International Society of Geriatric Oncology) prostat kanseri kılavuzlarında (12), yalnızca yaştan etkin tedaviyi engelleyen bir faktör olmaması gerektiği vurgulanmıştır. 2014 yılından itibaren SIOG önerileri Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından tamamen benimsenmiş olup, günümüzde EAU/ESTRO/SIOG kılavuzları olarak adlandırılmaktadır.(13, 14) Geriatrik değerlendirme, hastaları şu şekilde sınıflandırmaya yardımcı olabilir: "fit" (fonksiyonel kaybı, komorbiditesi ve geriatrik sendromu olmayanlar); "vulnerable" yani kırılgan (hafif düzeyde fonksiyonel kayıpları, komorbiditeleri veya geriatrik sendromları bulunanlar) ve "frail" yani düşkün (ileri derecede fonksiyonel sorunları, komorbiditeleri veya geriatrik sendromları olanlar).(9)

Pek çok hastada, lokalize hastalık için adjuvan androjen deprivasyon tedavisi (ADT) hiç başlanmamış ya da tedavi sonlandırılmışken, ileri evre, nüks veya metastatik prostat kanseri gelişebilmektedir. Bazı hastalar de-novo metastatik hastalık tanısı almaktadır. Bu vakaların çoğunda serum testosteron düzeyi 50 ng/dL'nin üzerinde bulunmakta olup, bu hastalar 'nonkastrat' ya da 'kastrasyona duyarlı prostat kanseri (HSPC)' olarak tanımlanmaktadır. Prostat

kanseri olgularının yaklaşık %7–10'u tanı anında metastatik hastalık evresindedir (de-novo metastatik) ve başlangıçta olumsuz prognostik özelliklere sahip lokalize hastalığı olan hastaların yaklaşık %45'inde, 10 yıl içinde metastaz gelişmektedir. (15, 16)

Prostat kanserinin, özellikle ileri evre prostat kanserinin tedavisi, son 10 yılda önemli ölçüde değişime uğramıştır.(17) Bu ek tedaviler genel sağkalımı anlamlı ölçüde artırsa da, uzun süreli kullanımda ek toksisite potansiyeli taşımaktadır. Son dönemdeki en önemli gelişmelerden biri, metastatik HSPC (mHSPC) hastalarında tedavinin daha erken evrelerde yoğunlaştırılmaya başlanmasıdır. Bu yaklaşımda, doksetaksel kemoterapisi (sekonder hormonal ajanlarla birlikte veya tek başına) ya da yalnızca sekonder hormonal ajanların (örneğin abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) erken dönemde kullanımı öne çıkmaktadır.(17-23)

Prostat kanseri olan ileri yaş erkek hastaların bakımında temel kavramlardan biri, aşırı tedavi (overtreatment) ile yetersiz tedavi (undertreatment) arasında en uygun dengeyi bulmaktır. (24) Doğru hastaya, doğru zamanda, uygun tedaviyi seçebilmek için tedavi yoğunluğunun, aşırı ya da yetersiz tedavi riskini dengeleyecek şekilde bireyselleştirilmesi ve yaşam kalitesinin korunması gereklidir. (25, 26)

2. Tedaviler

Tarihsel olarak ADT, ileri evre HSPC olan hastaların tedavisinde başlangıçta monoterapi olarak kullanılmıştır. Ancak son yıllarda abirateron, dosetaksel, enzalutamid, apalutamid gibi ikinci nesil antiandrogenlerin geliştirilmesiyle birlikte, bu ajanların ADT ile kombinasyonu ileri evre HSPC'nin ilk basamak tedavisinde standart bir yaklaşım haline gelmiştir. (15, 16) Son yıllarda mHSPC tedavi yaklaşımı hızla değişmiş; ADT'ye dosetaksel, abirateron asetat, enzalutamid veya apalutamid eklenmesinin, sağkalımı 33–35 aydan 40–61 aya uzattığı kanıtlanmıştır.(19, 21, 22, 27-32) Yakın tarihli meta-analizlerde, çift ajan kombinasyon tedavilerinin karşılaştırılabilir etkinlik ile onkolojik sonuçları iyileştirdiği bulunmuştur.(33) Ayrıca, faz 3 randomize kontrollü çalışmalar, seçilmiş

hastalarda üçlü kombinasyon tedavilerinin sağkalımı daha da artırabileceğini göstermiştir.(22, 34)

İleri evre kanseri olan yaşlı bireylerde hem yetersiz tedavi (undertreatment) hem de aşırı tedavi (overtreatment) uygulanma sıklığının yüksek olduğu, geriatrik onkoloji literatüründe iyi biçimde ortaya konmuştur.(35) Bu hasta popülasyonunda, geriatrik değerlendirmenin toksisiteyi azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, uzun zaman alması ve kaynaklar nedeniyle rutin olarak uygulanamamaktadır.(35-38) mHSPC'li yaşlı erkeklerde, klinisyenler sitotoksik kemoterapiyi (dosetaksel ile) uygulama konusunda tereddüt edebilmekte ve bunun yerine abirateron, enzalutamid veya apalutamid gibi hormonal yaklaşımları tercih edebilmektedir.

2.1 ADT

Androjenlerin prostat kanseri büyümesini uyarıcı etkisi, 1941 yılında Charles Huggins tarafından ortaya konmuştur.(39, 40) Her ne kadar ADT palyatif bir tedavi yaklaşımı olsa da, hastaların %90'ından fazlasında serum PSA düzeylerini normale döndürebilmekte ve %80-90 oranında objektif tümör yanıtı sağlayabilmektedir. Metastatik prostat kanseri olan hastalarda ADT tedavisine verilen yanıt süresi oldukça değişkenlik göstermektedir ve çoğu hasta, tedaviye rağmen zaman içerisinde hastalık progresyonu yaşamaktadır.

ADT + Androjen Reseptör Sinyal İnhibisyonu (ARSi) kombinasyonu mHSPC için standart tedavi yaklaşımı olup Uluslararası kılavuzlar tarafından bu bağlamda güçlü şekilde önerilmesine rağmen (41), yakın tarihli gerçek yaşam verilerine dayalı çalışmalar, mHSPC'li hastaların, özellikle ileri yaştaki bireylerin, çoğunun hâlâ yalnızca ADT aldığını göstermektedir.(42-44)

Yapılan bir çalışmada metastatik kastrasyon dirençli Prostat kanseri (mCRPC) aşamasında ARSi kullanan hastaların aldığı tedaviler analiz edilmiştir. Bu analize, ARSi tedavisinin başlangıcında ortalama yaşı 80 olan toplam 337 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 24'ü (%7,1) mHSPC için ADT ile birlikte dosetaksel almış, 313'ü (%92,9) ise yalnızca ADT ile

tedavi edilmiştir. ADT + dosetaksel ile tedavi edilen hastalar, yalnızca ADT alan gruba kıyasla anlamlı olarak daha genç bulunmuştur (median yaş sırasıyla 78'e karşı 81). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, dosetaksel ile tedavi edilen alt grup, yalnızca ADT alanlara kıyasla daha yüksek oranda Gleason skoru ≥ 8 , de-novo metastatik hastalık ve yüksek tümör yüklü hastalık göstermiştir. (45) ARSi başlangıcından itibaren ortalama kansere özgü sağkalım, ADT + dosetaksel kohortu ile yalnızca ADT kohortu arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Herhangi bir derecedeki advers olay insidansı ya da grade ≥ 3 advers olay insidansı ADT + dosetaksel kohortu ile yalnızca ADT kohortu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Benzer şekilde, doz azaltma oranları ve tedaviyi sonlandırma oranları her iki kohort arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

ADT ayrıca obezite, insülin duyarlılığında bozulma ve kardiyovasküler komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından özellikle yüksek risk taşıyan hastalarda ise, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri yerine LHRH antagonistlerinin tercih edilmesi düşünülebilir.(24)

2.2: Dosetaksel

2014 yılına kadar ADT, metastatik prostat kanserinde temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmekteydi. Sonrasında yapılan üç klinik çalışma (GETUG-AFU-15 (46), CHAARTED(23) ve STAMPEDE (47)), HSPC'de tek başına ADT'nin veya ADT ile birlikte dosetakselin etkinlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirmiştir. Üç çalışmanın tümünde ortalama yaş 67'nin altında idi. Bu nedenle, kemohormonal tedavi sonuçlarının yaşlı hastalara genellenebilirliği konusunda daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Öyle görünmektedir ki, metastatik prostat kanseri olan hastalar, özellikle yüksek tümör yüküne sahip ve ADT'ye ek olarak dosetaksel alabilecek kadar genel durumu uygun olanlar, bu tedavi rejiminden yarar sağlayabilirler.(2)

HSPC'de CHAARTED ve STAMPEDE incelendiğinde; her iki çalışmada da ADT ile birlikte dosetakse-

lin erken dönemde uygulanması, yalnızca ADT'ye kıyasla genel sağkalımı artırmıştır (CHAARTED: 57,6 aya karşı 44,0 ay; HR: 0,61; STAMPEDE: 60 aya karşı 45 ay; HR: 0,76). Ancak, düşük hacimli metastatik hastalığı olan olgularda dosetakselin rolü daha belirsizdir. CHAARTED çalışmasının bir alt grup analizinde, düşük tümör yüküne sahip hastalarda genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fayda saptanmamıştır. Bu veriler, hastaların %50'sinden fazlasının düşük hacimli metastatik hastalığa sahip olduğu GETUG-AFU 15 çalışmasıyla da desteklenmektedir.(46) Bu hasta grubunda genel sağkalımda bir iyileşme de gözlenmemiştir. Bu veriler, dosetakselin özellikle yüksek tümör yüküne sahip hastalarda daha uygun bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Dosetaksel eklenmesinin sağkalım üzerindeki faydası, 70 yaşın altındaki ve üzerindeki hastalarda benzer şekilde gözlenmiştir.(23)

Bir meta-analiz, standart tedaviye dosetaksel eklenmesinin sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını ortaya koymuştur. (48) Ayrıca, ADT'ye dosetaksel eklenmesi tedavi başarısızlığına kadar geçen sürede de belirgin bir avantaj sağlamıştır. Dolayısıyla, ilk kez tedaviye başlayacak, kemoterapiye uygun mHSPC hastalarında, ADT'ye dosetaksel eklenmesi tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir denilmiştir. (47)

Lage ve arkadaşlarının CHAARTED çalışması üzerinde gerçekleştirdiği post-hoc analizde (49), hastalar 70 yaş ve üzeri ("yaşlı erkekler") ve 70 yaş altı ("daha genç erkekler") olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. CHAARTED çalışmasına dahil edilen 790 erkekten 177'si (%22,4) 70 yaş ve üzerinde, 613'ü (%77,6) ise 70 yaşın altında idi. Yüksek tümör yüküne sahip ve de-novo mHSPC tanılı yaşlı erkeklerde, ADT ile birlikte dosetaksel tedavisinin, genel sağkalım ve diğer klinik sonuçlar açısından genç erkekler ile benzer faydalar sağladığını göstermektedir. Advers olay profilleri gruplar arasında benzer bulunmuş, ancak yaşlı erkeklerin kastrasyona dirençli evrede dosetaksel alma olasılıklarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, kemoterapiye uygun olan yüksek tümör yüküne sahip mHSPC'li yaşlı erkeklerde, dosetaksel kemoterapisi uygun ve avantajlı bir ilk

basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi önerilmiştir.(49) Öte yandan, mHSPC hastaları da içeren, Kanada'da yürütülmüş gerçek yaşam verilerine dayalı bir kohort çalışmasında, ileri yaştaki (>65 yıl) hastalarda dosetaksel temelli kemoterapinin, klinik çalışmalarda bildirilenlere kıyasla daha olumsuz bir güvenlik profili ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. (50)

Yüksek tümör yüküne sahip yaşlı erkeklerde mHSPC'nin birinci basamak tedavisinde dosetakselin önemli bir avantajı, tedavi süresinin ve yan etkilerin altı kür ile sınırlı olmasıdır; bu sürecin ardından hastalar yıllar boyunca yalnızca ADT ile izlenebilmektedir. Buna karşılık, bu klinik tabloda kullanılan diğer hormonal tedavilerde, hem tedavi hem de buna bağlı yan etkiler genellikle süresiz devam etmektedir. Ayrıca, kemoterapinin maliyeti ve buna bağlı finansal toksisite, hormonal ajanlara kıyasla belirgin ölçüde daha düşüktür.(51, 52)

2.3 Yeni Nesil Antiandrojenler

mHSPC hastalığının standart tedavisi, GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE ve LATITUDE gibi çeşitli klinik çalışmalarla tanımlanmıştır.(20, 23, 32, 46, 47, 53). Abirateron asetat ve prednizon kombinasyonunun ADT eklenerek kullanımı da LATITUDE ve STAMPEDE çalışmalarıyla desteklenen faz III düzeyinde kanıtlara sahiptir.(20, 21) LATITUDE çalışmasında, yüksek riskli hastalarda (en az iki risk faktörüne sahip olanlar — Gleason skoru ≥ 8 , ≥ 3 kemik metastazı, visseral hastalık) abirateron asetat tedavisinin başlanması, yalnızca ADT'ye kıyasla genel sağkalımı anlamlı düzeyde artırmıştır (medyana ulaşılammış vs 34,7 ay; HR: 0,62). Medyan yaş 68 olup (33–92), hastaların %41'i 70 yaş üzerindeydi ve %20'si 75 yaş üzerindeydi. Tüm yaş gruplarında genel sağkalım açısından olumlu bir eğilim gözlenmiştir. Çalışma yaşa bağlı tedavi yanıt farkını analiz etmek üzere tasarlanmamış olmakla birlikte, sağkalım avantajı 65 yaş altı grupta (HR: 0,62), 75 yaş üstü gruba (HR: 0,82) kıyasla daha belirgin olabilir. Ancak, yazarlar yaşa göre toksisite farklılıklarını detaylandırmamıştır. LATITUDE sonuçları, STAMPEDE çalışmasından elde edilen bulgularla

da desteklenmiştir. STAMPEDE’de, abirateron asetat genel çalışma popülasyonunda genel sağkalımı artırmıştır (HR: 0,63; $P < 0,001$). Medyan yaş 67 (39–85) olup, hastaların %37’sinden fazlası 70 yaş üzerindedir. Abirateron asetat veya dosetakselin ADT’ye doğrudan eklenmesine ilişkin karşılaştırmalarda, genel sağkalım ve advers olay oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(54)

Yapılan bir metaanaliz sonuçları, ADT ile darolutamid ve dosetakselin birlikte kullanıldığı üçlü tedavi yaklaşımının, mHSPC olan hastalarda en uygun kombinasyon tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir denilmiştir. (55) Bununla birlikte, üçlü tedavinin ikili tedaviye üstünlüğünü gösteren tek açık istatistiksel fark, genç hastalarda dosetaksel ile ADT kombinasyonu ile karşılaştırıldığında elde edilmiştir; yaşlı hastalarda ise etki geleneksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Genç hastalarda ayrıca, dosetaksel ile ADT’ye kıyasla abirateron veya enzalutamid ile uygulanan ikili tedavinin lehine bazı kanıtlar bulunmuştur; bu da ARSİ temelli kombinasyonların bu hasta grubunda genel sağkalım üzerine daha elverişli bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ARASENS (ADT-Dosetaksel-Darolutamid) çalışmasına yalnızca ECOG ≤ 1 performans durumuna sahip hastalar dahil edilmiştir; dolayısıyla daha kötü performans durumuna sahip hastalarda üçlü tedavinin klinik yararı bilinmemektedir. (22)

Ayrıca, PEACE-1 çalışması, üçlü kombinasyon tedavisinin (ADT-Dosetaksel-Abirateron) genel sağkalım üzerine etkisinin yalnızca yüksek tümör yüküne sahip mHSPC hastalarında anlamlı olduğunu, düşük tümör yüküne sahip hastalarda ise anlamlı bulunmadığını göstermiştir.(34) Bu nedenle, mevcut durumda farklı yaş gruplarında üçlü tedavinin rutin kullanımı için güçlü bir öneri yapılamamaktadır ve bulgular ile tedavi sıralamaları hipotez üreten nitelikte değerlendirilmelidir.(55)

3. Kemik Sağlığı

Kemik sağlığının optimize edilmesi ve kırılabilirliğin azaltılması, hem ADT hem de kemoterapiye toleran-

sı artırmak açısından kritik öneme sahiptir. ADT başlandıktan sonra genellikle ömür boyu devam ettirilir. Birçok yaşlı erkekte, ADT kesilse bile testosteron seviyeleri tedavi öncesi düzeylere dönmeyebilir.(56) Bu nedenle, sınırlı süreli bir ADT denemesi bile, yaşlı hastaları hipogonadizme bağlı uzun süreli advers etkiler açısından risk altına sokabilir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ADT’ye bağlı yaygın olarak bilinen toksisitelerin yanı sıra, ADT kemik sağlığını da etkilemektedir. ADT alan erkeklerde osteoporotik kırık gelişme riski, prostat kanseri olan diğer hastalara kıyasla %13–30 oranında daha yüksektir.(57, 58)

ADT başlanacak erkek hastalarda, gelecekteki kırık riskini azaltmak amacıyla kapsamlı bir kemik sağlığı yönetimi uygulanmalıdır. Bu kapsamda; tüm hastalara DEXA ile kemik mineral yoğunluğu taraması yapılmalı, kalsiyum ve vitamin D3 desteği sağlanmalı ve gerekli hastalarda seçici olarak antiresorptif tedaviler (örneğin bifosfonatlar veya denosumab) uygulanmalıdır.(59) mHSPC olan erkeklerde, kılavuzlar, kemik antiresorptif tedavisinin yalnızca kırık öyküsü olan veya yüksek kırık riski taşıyan hastalara uygulanmasını önermektedir. Osteoporozu olan erkekler (BMD T-skoru ≤ -2.5) veya yüksek riskli osteopenisi bulunanlar (BMD T-skoru -1.0 ile -2.5 arasında olup, kırık risk değerlendirme aracı (FRAX) ile hesaplanan 10 yıllık kalça kırığı olasılığı %3 ve üzeri veya majör osteoporoz ilişkili kırık olasılığı %20 ve üzeri olanlar) yüksek riskli kabul edilmekte ve bu hastalara kemik antiresorptif tedavi uygulanması önerilmektedir.(24) Randomize kontrollü çalışmalar, mHSPC olan tüm erkeklere proaktif olarak kemik antiresorptif tedavi uygulanmasının, iskeletle ilişkili olayların (patolojik kırık, palyatif kemik radyoterapisi, omurilik basısı veya kemik cerrahisi) insidansında azalma sağlamadığını göstermiştir.(47, 60, 61) Son zamanlarda mCSPC olgularında kemik antiresorptif tedavilerin aşırı kullanımına sıkça rastlanmaktadır. Bu durum, klinik fayda sağlanması olası olmayan bir hasta grubunda; gastrointestinal irritasyon, hipokalsemi ve nadiren de olsa çene osteonekrozu gibi yan etkiler ile birlikte ciddi bir finansal yük oluşturabilmektedir. (59)

4. Yaş Faktörü ve Geriatrik Değerlendirmeler

Yaşlı bireyler heterojen bir popülasyonu oluşturur; bu nedenle, prostat kanseri tedavisine yönelik kararlar yalnızca kronolojik yaşa dayandırılmamalıdır. Bu hastalarda tedaviler ile en yüksek faydanın sağlanabilmesi, uygun bir geriatrik değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır.(62) Hem yetersiz tedaviden hem de aşırı tedaviden kaçınmak için hastanın kırılganlık durumunun daha derinlemesine anlaşılması temel bir öneme sahiptir.(63) Performans durumu ölçümünün kendisi tartışmalıdır (64) ve birçok araştırmacı, yaşlı bireylerde kemoterapiye uygunluğun saptanmasında yalnızca geleneksel performans durumu ölçütlerine kıyasla geriatrik değerlendirmenin daha iyi bir gösterge olduğunu savunmaktadır (65, 66). Bu nedenle, kırılganlık veya komorbiditeler nedeniyle performans durumu bozulmuş metastatik prostat kanserli yaşlı erkeklerde klinik sonuçların değerlendirilmesine yönelik çalışmalara, ayrıca bu hasta popülasyonunda geriatrik değerlendirme ve tedavi karar süreçlerini irdeleyen araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu açıdan bakıldığında, Charlson Komorbidite İndeksi, Mini-Cog taraması ve G8 skoru gibi çeşitli geçerliliği kanıtlanmış araçlar doğru bir geriatrik değerlendirme yapılmasına olanak tanımakta ve klinisyenin prostat kanserli yaşlı erkekler için tedaviyi bireyselleştirmesine yardımcı olabilmektedir.(67, 68)

Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (KGD), prostat kanseri tanısı alan ve tedavi kararları verilmekte olan erkeklerde yeti yitimi, komorbiditeler ve geriatrik sendromların saptanmasına yönelik bir araç olarak önerilmektedir. KGD'nin tedaviye ilişkin karar verme sürecindeki yararlarının yanı sıra, mortalite, morbidite, bağımsızlığın sürdürülmesi ve sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımı açısından prognostik değeri olan veriler de sağlayabileceği bildirilmektedir.(69) KGD'nin en önemli dezavantajı uygulama zamanının uzun sürmesidir; bu nedenle yoğun kliniklerde KGD'ye ihtiyaç duyan hastaları belirlemek için daha az zahmetli tarama araçlarının değerlendirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu bağlamda yarar-

lı olabileceği düşünülen yöntemlerden biri Hassas Yaşlı Anketi-13 (Vulnerable Elder's Survey-13, VES-13)'tür. VES-13, kişinin kendi kendine uygulayabildiği, fonksiyon temelli toplam 13 maddeden oluşan bir skrolama sistemidir. Bu sistem yaşa ilişkin tek bir soru ile birlikte, öznel sağlık algısı, fonksiyonel kapasite ve fiziksel durumu değerlendiren 12 ek madde içermektedir. (69, 70) Prostat kanseri olan geriatrik 50 hastada VES-13 ile KGD'nin karşılaştırıldığı bir pilot çalışma, geriatrik bozuklukların saptanmasında her iki aracın da neredeyse eşdeğer etkinlikte olduğunu göstermiştir.(71)

Bylow ve arkadaşları, sistemik prostat kanseri olan (≥ 70 yaş) erkeklerde, önemli bir kısmının başlangıçta kırılgan ya da kırılganlığa yatkın olduğunu ve kısa süreli kanser tedavisinin ardından bile belirgin fonksiyonel ve fiziksel gerileme riski taşıdığını bildirmiştir.(72) İlk görüşmede, tedavi seçeneklerinin risk ve yararlarını tartışmadan önce hastanın fonksiyonel durumu belirlenmelidir.(73) KGD gibi değerlendirme yöntemleri, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine ve optimize edilmesine yardımcı olarak, prostat kanserinde hem aşırı hem de yetersiz tedaviden kaçınılmasına katkı sağlayabilir.(74, 75) KGD, komorbidite, fonksiyonel durum, fiziksel performans, bilişsel durum, psikolojik durum, beslenme durumu, ilaç kullanımı ve sosyal destek gibi geriatrik alanları değerlendirmek için güvenilir ve geçerliliği kanıtlanmış araçların bir araya getirilmesinden oluşur. KGD, yaşlı hastaların %50'sinden fazlasında kanser tedavisini etkileyebilecek, önceden fark edilmemiş durumları saptayabilir.(76) KGD, standart tedaviden fayda görme ve bu tedaviyi tolere etme olasılığı yüksek olan kırılgan yaşlı bireyleri belirlemeye yardımcı olabileceği gibi, dışarıdan sağlıklı görünen ancak tedaviye bağlı aşırı yan etkiler yaşama riski yüksek olan yaşlı bireyleri de saptayabilir.(73) Kırılgan ve savunmasız (vulnerable) hastalar, fonksiyonel kayıp, ölüm ve diğer olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk altındadır.(11)

KGD, sağkalımı ve kemoterapi toksisitesini öngörür, geri dönüşümlü durumları saptar ve hastaların karar verme kapasitesini, değerlerini ve tedavi he-

deflerini yansıtır.(11) Görece basit bir ölçüm olsa da Günlük Yaşam Aktiviteleri (Activities of Daily Living; ADL) bağımlılık düzeyinin belirlenmesinde kullanılmış, sosyal ve sağlık hizmeti gereksinimini saptamada yararlı olmuş ve prognostik değer taşımıştır. Prostat kanserinin kendisi dışında, lokalize hastalığı olan erkeklerde mortalitenin en güçlü öngörücüsü eşlik eden hastalıklardır.(77) Komorbiditenin değerlendirilmesinde Kümülatif Hastalık Derecelendirme Skoru-Geriatri (CISR-G) (78) kullanılabilir. Bu bağlamda, hastalığın evresinin ve potansiyel geri dönüşebilirliğinin, öyküsünün ve akut organ yetmezliği riskinin belirlenmesi yararlı olmaktadır.

KGD gereksiniminin belirlenmesine yönelik araçların incelendiği geniş kapsamlı bir derlemede, G8 ölçeği en sağlam ve güvenilir yöntem olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, rasyonel bir yaklaşım, özel olarak yaşlı kanser hastaları için geliştirilen ve 5 dakikadan kısa sürede tamamlanabilen G8 ölçeği ile tarama yapılmasıdır (79). Ölçek, sekiz bileşenden oluşmaktadır: besin alımı, kilo kaybı, beden kitle indeksi, mobilite, nöropsikiyatrik sorunlar, polifarmasi, bireyin öznel sağlık algısı ve yaş.

Yetmiş yaş ve üzeri yaklaşık bin erkek üzerinde yürütülen prospektif, girişimsel olmayan bir çalışmada, G8 ölçeğinde anormal bir skorun (0–17 puan aralığında ≤ 14) 3 yıl içerisindeki mortaliteyi güçlü bir şekilde öngördüğü ve tam kapsamlı bir geriatrik değerlendirmenin gerekliliğini ortaya koyduğu bildirilmiştir (79). Bunu takip eden çalışmalar, G8 ölçeğinin KGD gerektiren hastaların belirlenmesinde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda, EORTC(European Organisation For Research And Treatment Of Cancer), kendi klinik çalışmaları kapsamında yer alan 70 yaş ve üzerindeki tüm hastalarda G8 taramasını zorunlu hale getirmiştir. Ayrıca, bu yaklaşım Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında da önerilmektedir.

Yaşlı hastalarda kemoterapi toksisitesi riskini artıran bireyleri tanımlamak ve bu hastalardaki kemoterapi riskini nicelendirmek için özel araçlar geliştirilmiştir. Bu durum, metastatik prostat kanseri tedavisinde sıkça kullanılan sitotoksik kemoterapi

ajanları olan doksetaksel ve kabazitaksel için yaşlı hastalar açısından önemlidir.(80, 81) Kanser ve Yaşlanma Araştırma Grubu (Cancer and Aging Research Group - CARG) toksisite aracı 11 maddeden oluşmakta olup, bunların beşi geriatrik değerlendirme öğeleridir. Bu aracın, Karnofsky Performans Skoru'na kıyasla kemoterapi toksisitesini tahmin etmede daha başarılı olduğu gösterilmiştir.(38, 82) İleri yaşlı hastalar için kemoterapi risk değerlendirme skalası (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients- CRASH) aracı da kemoterapi toksisitesini tahmin etmek için kullanılabilir. Bu aracın, 70 yaş ve üzerindeki hastalar için geçerliliği onaylanmıştır.(83)

Klinisyenler, 65 yaş üzerindeki hastalar için kanser dışı yaşam beklentisini tahmin etmeyi göz önünde bulundurmalı ve sitotoksik kemoterapi planlanan hastalarda kısa bir geriatrik tarama aracı ile geriatrik tarama, bilişsel değerlendirme ve kemoterapi toksisitesinin tahmini için doğrulanmış araçların kullanımını değerlendirmelidir. Prostat kanseri tanısı alan ileri yaştaki erkeklerde tedaviye başlamadan önce, kırılabilirliği azaltmaya yönelik müdahaleler uygulanmalıdır. İleri yaş hastalarda, uzun süreli ADT başlayan ve devam eden hastalarda, DEXA ile kemik sağlığı taraması yapılması ve kemik rezorpsiyonunu engelleyici tedavilerin seçici olarak kullanılması son derece önemlidir. Prostat kanseri olan ileri yaş hastaların tedavi kararları, diğer hasta gruplarındaki yaklaşımlara benzer şekilde, hastanın bakım hedefleri, değerleri ve yaşam kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, ileri yaştan getirdiği potansiyel kırılabilirlik nedeniyle, mali toksisite (tedavi maliyetlerinin hastaya getirdiği finansal yük), sosyal faktörler ve sağlık hizmetlerine erişimdeki engeller gibi ek hususlar da dikkate alınmalıdır.(24)

KAYNAKLAR

1. van Soest RJ, Efstathiou JA, Sternberg CN, Tombal B. The natural history and outcome predictors of metastatic castration-resistant prostate Cancer. *European Urology Focus*. 2016;2(5):480-7.
2. Droz J-P, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. *European urology*. 2017;72(4):521-31.
3. Shelke AR, Mohile SG. Treating prostate cancer in elderly men:

- how does aging affect the outcome? Current treatment options in oncology. 2011;12(3):263-75.
4. Chow R, Lage DE, Williams GR, Sedrak MS, Greer JA, Temel JS, et al. Representation and outcomes of older adults in practice-changing oncology trials in the era of novel therapies: a guideline appraisal. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(1):37-44.
 5. Sedrak MS, Gilmore NJ, Carroll JE, Muss HB, Cohen HJ, Dale W. Measuring biologic resilience in older cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(19):2079.
 6. Arnett SW, Laity JH, Agrawal SK, Cress ME. Aerobic reserve and physical functional performance in older adults. *Age and ageing*. 2008;37(4):384-9.
 7. Bisset ES, Howlett SE. The biology of frailty in humans and animals: understanding frailty and promoting translation. *Aging medicine*. 2019;2(1):27-34.
 8. Bylow K, Mohile SG, Stadler WM, Dale W. Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer? A conceptual review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;110(12):2604-13.
 9. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *Jama*. 2014;311(13):1336-47.
 10. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology*. 2015;26(2):288-300.
 11. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients:: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;55(3):241-52.
 12. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU international*. 2010;106(4):462-9.
 13. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2017;71(4):630-42.
 14. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
 15. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(27):3097-104.
 16. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2021;79(2):243-62.
 17. VanderWeele DJ, Antonarakis ES, Carducci MA, Dreicer R, Fizazi K, Gillessen S, et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: clinical decision making in a rapidly evolving landscape of life-prolonging therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2961-7.
 18. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(1):13-24.
 19. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(2):121-31.
 20. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352-60.
 21. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):338-51.
 22. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1132-42.
 23. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-46.
 24. Graham LS, Lin JK, Lage DE, Kessler ER, Parikh RB, Morgans AK. Management of prostate cancer in older adults. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023;43:e390396.
 25. Walz J, Gallina A, Perrotte P, Jeldres C, Trinh QD, Hutterer GC, et al. Clinicians are poor raters of life-expectancy before radical prostatectomy or definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU international*. 2007;100(6):1254-8.
 26. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3576-81.
 27. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(15):1616-22.
 28. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(20):2294-303.
 29. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5):686-700.
 30. Clarke NW, Ali A, Ingleby F, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low-and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1992-2003.
 31. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080-7.
 32. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *European urology*. 2016;70(2):256-62.

33. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *European urology*. 2020;77(3):365-72.
34. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. *The Lancet*. 2022;399(10336):1695-707.
35. DuMontier C, Loh KP, Bain PA, Silliman RA, Abel GA, Djulbegovic B, et al. Defining undertreatment and overtreatment in older patients with cancer: A scoping review of the literature. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
36. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(22):2326-47.
37. Mohile SG, Epstein RM, Hurria A, Heckler CE, Canin B, Cula-kova E, et al. Communication with older patients with cancer using geriatric assessment: a cluster-randomized clinical trial from the National Cancer Institute Community Oncology Research Program. *JAMA oncology*. 2020;6(2):196-204.
38. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2366-71.
39. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer research*. 1941;1(4):293-7.
40. Huggins C, Stevens R, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Archives of surgery*. 1941;43(2):209-23.
41. Cornford P, Tilki D, van den Bergh R, Gillessen S, Henry A, van Leenders G, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG. 2024.
42. Barata PC, Leith A, Ribbands A, Montgomery R, Last M, Arondekar B, et al. Real-world treatment trends among patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: results from an international study. *The Oncologist*. 2023;28(9):780-9.
43. Karim S, Lowther J, Gyulay G, O'Sullivan D, Wallis CJ, Yip SM, et al. A real-world evidence study using Alberta-population-based data to describe treatment patterns for metastatic castration-sensitive prostate cancer patients (AWARENESS). *Current Oncology*. 2023;30(9):8149-58.
44. Swami U, Barata P, Thompson A, Assayag J, Kirker M, Shaman S, et al. MP68-16 Real world treatment patterns and outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer stratified by prior novel hormonal therapy and taxane use. *Journal of Urology*. 2024;211(5S):e1115.
45. Fotia G, Saieva C, Lee-Ying R, Patrikidou A, Nuzzo PV, Zanardi E, et al. Outcomes of First-Line Abiraterone Acetate or Enzalutamide for Older Adults With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer According to Use of Upfront Docetaxel for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer in an International Multicenter Registry: A SPARTACUSS—Meet-URO 26 Study. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2024;22(5):102185.
46. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(2):149-58.
47. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
48. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The lancet oncology*. 2016;17(2):243-56.
49. Lage DE, Michaelson MD, Lee RJ, Greer JA, Temel JS, Sweeney CJ. Outcomes of older men receiving docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2021;24(4):1181-8.
50. Shayegan B, Wallis CJ, Hamilton RJ, Morgan SC, Cagiannos I, Basappa NS, et al. Real-world utilization and outcomes of docetaxel among older men with metastatic prostate cancer: a retrospective population-based cohort study in Canada. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2023;26(1):74-9.
51. Gordon L, Walker S, Mervin M, Lowe A, Smith D, Gardiner R, et al. Financial toxicity: a potential side effect of prostate cancer treatment among Australian men. *European journal of cancer care*. 2017;26(1):e12392.
52. Tsao PA, Caram ME. Factors to guide treatment selection for hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *The Cancer Journal*. 2020;26(1):76-82.
53. James ND, Spears MR, Sydes MR. Abiraterone in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(17):1696-7.
54. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Annals of Oncology*. 2018;29(5):1235-48.
55. Rajwa P, Yanagisawa T, Heidegger I, Zattoni F, Marra G, Soeterik TF, et al. Association between age and efficacy of combination systemic therapies in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2023;26(1):170-9.
56. Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan GG, Keyes M, Kwan W, et al. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;94(2):362-7.
57. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7897-903.
58. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(2):154-64.
59. Mitchell AP, Mishra Meza A, Panageas KS, Lipitz-Snyderman A, Bach PB, Morris MJ. Real-world use of bone-modifying agents in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2022;114(3):419-26.
60. Mason MD, Clarke NW, James ND, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, et al. Adding celecoxib with or without zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: long-term survival.

- val results from an adaptive, multiarm, multistage, platform, randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(14):1530-41.
61. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1143-50.
 62. Sedhom R, Gupta A. Conceptual review of key themes in treating prostate cancer in older adults. *Journal of geriatric oncology*. 2020;11(5):893-8.
 63. DuMontier C, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dale W. Decision making in older adults with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(19):2164-74.
 64. Scott JM, Stene G, Edvardsen E, Jones LW. Performance status in cancer: not broken, but time for an upgrade? *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(25):2824.
 65. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(2):494-502.
 66. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(9):1998-2005.
 67. Fung C, Dale W, Mohile SG. Prostate cancer in the elderly patient. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(24):2523-30.
 68. Mir N, Burke O, Yates S, Rajasekaran T, Chan J, Szmulewitz R, et al. Androgen receptor pathway inhibitors, prostate cancer, and older adults: a global Young International Society of Geriatric Oncology drug review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15:17588359221149887.
 69. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(12):1691-9.
 70. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;109(4):802-10.
 71. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(14):1936-44.
 72. Bylow K, Dale W, Mustian K, Stadler WM, Rodin M, Hall W, et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Urology*. 2008;72(2):422-7.
 73. Kilari D, Dale W, Mohile SG. How we treat early systemic prostate cancer in older men. *Journal of Geriatric Oncology*. 2014;5(4):337-42.
 74. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(14):1824-31.
 75. Mohile S, Dale W, Hurria A. Geriatric oncology research to improve clinical care. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(10):571-8.
 76. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, Cohen HJ. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005;60(6):798-803.
 77. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1335-41.
 78. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1968;16(5):622-6.
 79. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS one*. 2014;9(12):e115060.
 80. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
 81. 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. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-12.
 82. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(25):3457-65.
 83. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelle J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86.

Lokal İleri Evre ve cN1 Prostat Kanserinin Yönetiminde Cerrahi

Murat Arslan, Ali Yıldız

Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid tümörlerden biridir ve klinik seyri geniş bir spektrum göstermektedir. Düşük riskli lokalize hastalıkların yanında, lokal ileri evre (T3–T4) ve klinik olarak nodal pozitif (cN1) olgular da üroloji pratiğinde önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır (1). Bu grupta tümör biyolojisi genellikle daha agresiftir ve tedavi planlaması multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Geçmişte radikal prostatektomi, lokal ileri ve cN1 hastalarda yüksek pozitif cerrahi sınır oranları, artmış komplikasyonlar ve erken sistemik progresyon riski nedeniyle sınırlı bir seçenek olarak görülmektedir (2). Ancak son 15 yılda artan klinik deneyim, robotik cerrahinin gelişimi ve multimodal tedavi stratejilerinin etkinliği ile birlikte bu hasta grubunda cerrahinin rolü yeniden tanımlanmıştır (3,4).

Bugün için EAU ve NCCN kılavuzları, seçilmiş lokal ileri ve cN1 olgularda cerrahiye tek başına değil, multimodal bir stratejinin ilk basamağı olarak önermektedir (1,5). Bu yaklaşımda cerrahinin amacı; primer tümör yükünü ortadan kaldırmak, doğru patolojik

evreleme sağlamak ve adjuvan sistemik tedaviler için hastayı daha avantajlı bir konuma getirmektir.

Tanım ve Epidemiyoloji

Lokal ileri evre prostat kanseri, prostat kapsülünü aşan tümörler (T3a), seminal vezikül invazyonu (T3b) veya mesane boynu, rektum, pelvik duvar gibi komşu yapılara invazyon gösteren tümörler (T4) olarak tanımlanır (1). cN1 hastalık, klinik veya görüntüleme ile pelvik lenf nodu tutulumu saptanan olgulardır.

Günümüzde evreleme algoritmalarında en önemli gelişme, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin kullanıma girmesi olmuştur. Konvansiyonel BT ve kemik sintigrafisine kıyasla çok daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösteren bu yöntem, özellikle düşük hacimli nodal tutulumun tanımlanmasında üstünlük sağlamaktadır (6). 2023 yılında yayımlanan bir BJU International serisinde, PSMA PET ile cN1 tanısı konan ve cerrahi uygulanan hastalarda, 2 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalımın %62 olduğu bildirilmiştir (7). Bu bulgular, cerrahiden fayda görecektir hasta grubunun daha net belirlenmesini sağlamaktadır.

Epidemiyolojik olarak, lokal ileri ve cN1 olgular prostat kanseri tanılarının yaklaşık %10–15'ini oluşturmaktadır (8). PSA taramasının yaygın olduğu toplumlarda metastatik evre tanıları azalırken, lokal ileri ve nodal pozitif olguların oranı göreceli olarak artmıştır. Türkiye'de de benzer şekilde, ileri evre metastatik yerine lokal ileri ve bölgesel nodal tutulum gösteren olguların daha sık karşımıza çıktığı raporlanmaktadır.

Cerrahi Tedavinin Rolü ve Kanıtlar

Radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (eLND), lokal ileri ve cN1 olgularda tek başına küratif değildir. Ancak multimodal tedavi stratejilerinin bir parçası olarak uygulandığında anlamlı katkı sağlar (1,5).

Uzun Dönem Sağkalım Verileri

Gandaglia ve ark. (2019), 1.170 cN1 olguyu içeren çalışmasında radikal prostatektomi + adjuvan tedavi alan hastalarda 10 yıllık kansere özgü sağkalım (CSS) oranını %80 olarak bildirmiştir. Sadece sistemik tedavi alanlarda ise bu oran %60 civarındaydı (3).

Fossati ve ark. (2018) tarafından yapılan meta-analizde, cerrahi + adjuvan tedavi kombinasyonu, sadece radyoterapi veya ADT'ye kıyasla daha yüksek sağkalım sağladı (4).

Touijer ve ark. (2018), çok merkezli analizlerinde lenf nodu pozitif olgularda 10 yıllık CSS'in %60–70 düzeyinde olduğunu, bu sonuçların tek başına sistemik tedaviye üstünlük sağladığını raporladı (9).

Boorjian ve ark. (2007), PSA çağında 703 pN1 hastada cerrahi sonrası 10 yıllık genel sağkalımı %65 olarak bildirmiştir (10).

Biyokimyasal Rekürrens ve Lokal Kontrol

Radikal prostatektomi, lokal tümör yükünü ortadan kaldırarak biyokimyasal rekürrens oranlarını da azaltır. Preisser ve ark. (2021), multimodal tedavi uygulama-

nan cN1 olgularda 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranının %55 olduğunu göstermiştir (11).

Adjuvan ve Salvage Tedaviler

Bolla ve ark. (EORTC 22961 çalışması), yüksek riskli hastalarda radyoterapi + uzun süreli ADT kombinasyonunun tek başına RT'ye üstün olduğunu göstermiştir (12).

Tilki ve ark. (2021), pN1 hastalarda adjuvan RT'nin erken salvage RT'ye kıyasla metastazsız sağkalımı %10 oranında artırdığını raporladı (13).

Yeni nesil hormonal ajanların (apalutamid, abirateron, enzalutamid) adjuvan kullanımıyla ilgili veriler henüz erken olsa da, devam eden çalışmalardan umut verici sonuçlar beklenmektedir (5).

Hasta Seçimi ve Cerrahi Teknik Önerileri

Hasta Seçimi

Cerrahiden en çok fayda görecektir grup: Tek veya sınırlı sayıda (<2) nodal tutulumu olan hastalar (6,7), Uzak metastaz saptanmayanlar (1,5), Gleason skoru ≤8 ve PSA <50 ng/mL olan, biyolojik olarak daha az agresif tümörler (14), ≥10 yıl yaşam beklentisi olan, komorbiditesi düşük hastalardır (1).

Cerrahi Teknik

Yaklaşım: Açık, laparoskopik veya robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi uygulanabilir. Robot yardımcı laparoskopik cerrahinin daha az kan kaybı ve daha kısa yatış süresi sağladığı, fonksiyonel sonuçlarda avantaj sunduğu bildirilmektedir (14).

eLND: Mutlaka yapılmalıdır. Obturator, eksternal, internal iliak, presakral ve common iliak nodların çıkarılması önerilir (9).

Sinir koruyucu yaklaşım: Genellikle önerilmez. Ancak minimal ekstrakapsüler yayılım şüphesi olan ve tek taraflı sınırlı hastalığı bulunan olgularda unilaterale koruma seçeneği düşünülebilir (14).

Komplikasyonlar: Lokal ileri evrede cerrahi sonrası inkontinans oranları %20–30, erektil disfonksiyon

oranları %60'ın üzerindedir. Bu nedenle hasta bilgilendirmesi ve beklenti yönetimi kritik öneme sahiptir (14).

Sonuç ve Geleceğe Yönelik Perspektif

Lokal ileri evre ve cN1 prostat kanserinde cerrahi, multimodal tedavi yaklaşımlarının ayrılmaz bir parçasıdır. Doğru hasta seçimi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ile kombine edilen radikal prostatektomi; primer tümör yükünü azaltır, patolojik evreleme ile adjuvan tedaviyi yönlendirir, sistemik tedaviye biyolojik avantaj kazandırır. Ancak cerrahi hiçbir zaman tek başına küratif değildir. Adjuvan veya salvage radyoterapi ve uzun süreli ADT kombinasyonları ile en iyi sonuçlar elde edilmektedir (12,13). Gelecek açısından öne çıkan gelişmeler şunlardır: PSMA PET/BT tabanlı hasta seçimi, düşük tümör yükü olan olguların daha iyi belirlenmesine imkan tanıyacaktır (6,7). STAMPEDE (15), PEACE-1 ve ATLAS gibi randomize çalışmalar, cerrahi sonrası sistemik tedavi kombinasyonlarının rolünü netleştirecektir.

PSMA tabanlı radyoligand tedavileri, cerrahi sonrası rezidüel mikrometastatik yükün eradikasyonunda yeni bir seçenek olarak gündemdedir.

Sonuç olarak, lokal ileri ve cN1 prostat kanserinde cerrahi; deneyimli merkezlerde, doğru hasta seçimi ile ve multimodal tedaviye entegre edildiğinde hem onkolojik kontrol hem de uzun dönem sağkalım açısından anlamlı katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. Prostate Cancer. 2024.
2. Mottet N, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol. 2024.
3. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, et al. Radical prostatectomy in men with clinically node-positive prostate cancer: long-term outcomes. Eur Urol. 2019;76(6):823-832.
4. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The role of radical prostatectomy in clinical N1 prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2018;73(6):789-801.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 2.2025.
6. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen PET in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2020;77(4):403-417.
7. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, et al. Outcomes of radical prostatectomy in patients with cN1 prostate cancer identified by PSMA PET imaging. BJU Int. 2023;132(4):401-410.
8. Gandaglia G, et al. Epidemiology and natural history of prostate cancer: clinical implications. Eur Urol. 2017;71(6):869-877.
9. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol. 2017;72(1):84-109.
10. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol. 2007;178(3 Pt 1):864-870.
11. Preisser F, Bandini M, Nazzani S, et al. Multimodal treatment in cN1 prostate cancer: survival outcomes from a multi-institutional study. Eur Urol Oncol. 2021;4(5):735-743.
12. 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(11):1066-1073.
13. Tilki D, Pompe RS, Bandini M, et al. Adjuvant vs early salvage radiotherapy following radical prostatectomy in men with pN1 prostate cancer. Eur Urol. 2021;80(2):143-150.
14. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, et al. Comparison between upfront radical prostatectomy and deferred treatment in men with high-risk and locally advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2020;38(10):2493-2505.
15. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE trial). Lancet. 2018;392(10162):2353-2366.

Lokal İleri Evre ve cN1 Prostat Kanserinin Yönetiminde RT

Beril Balcı

Sanko Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Giriş

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra dünya genelinde erkeklerde en sık tanı konulan ikinci malignitedir (1). Tedavisinde hastalığın risk sınıflamasına göre belirlenen multimodal yaklaşımlar, sağkalım sonuçları üzerinde anlamlı farklılıklar göstermektedir. Lokal hastalıkta tedavi yaklaşımları arasında; aktif izlem, radikal prostatektomi (RP) veya definitif radyoterapi (RT) ± androjen baskılama tedavisi (ADT, 4–6 ay) uygulanabilirken; lokal ileri evre (T3/T4) ve cN1 olgularda definitif RT + ADT (18–36 ay), *kategori 1* öneri olarak kabul edilmektedir (2). Özellikle çok yüksek riskli lokal ileri ve cN1 hastalarda eksternal radyoterapi (EBRT) + ADT (18–36 ay) yeterli olmayabilir; bu nedenle, sistemik tedaviler ile kombine edilen multimodal yaklaşımlar çalışılmaktadır (3). Bu makalede, lokal ileri (T3-4 N0 M0) ve cN1 M0 prostat kanseri yönetimine ilişkin güncel kılavuzlar, tedavi stratejileri ve literatürdeki kanıtlar kapsamlı biçimde değerlendirilecektir.

Lokal İleri Prostat Kanseri: T3-4 N0 M0

Lokal ileri prostat kanseri (T3–4, N0, M0), güncel kılavuzlara göre prostat kanseri risk sınıflamasında yüksek riskli hastalık grubunda yer almaktadır. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tanımına göre, tedavi öncesi prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin 20 ng/mL'nin üzerinde olması, Gleason Grup 4–5 (Gleason skoru 8–10) veya klinik evre T3a (ekstraprostatik yayılım) ya da üzeri evrede bulunması kriterlerinden en az birinin varlığı yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, Gleason Grup 4–5, klinik evre T3a veya üzeri ve PSA >40 ng/mL kriterlerinden en az ikisinin bulunması durumu çok yüksek riskli prostat kanseri olarak tanımlanmaktadır (2).

Yüksek ve çok yüksek riskli olgular, tüm yeni prostat kanseri tanılarının yaklaşık altıda birini oluşturmalarına rağmen, metastatik olmayan prostat kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık üçte ikisinden sorumludur (4, 5). Bu nedenle, bu hasta grubunda kansere özgü sağkalımın iyileştirilmesi amacıyla tedavi yaklaşımlarının yoğunlaştırılması klinik olarak büyük önem taşımaktadır.

Güncel NCCN kılavuzunda, yaşam beklentisi >5 yıl ve semptomatik yüksek riskli olgularda, definitif RT + ADT (18–36 ay) *kategori 1* yaklaşım olarak yer almakta, çok yüksek riskli hastalarda bu tedaviye abirateron eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca, uygun olgularda (tümörün pelvik yan duvara fikse olmadığı, daha genç ve genel sağlık durumu iyi olan hastalarda) RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) da alternatif tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (2).

Radyoterapi vs Radikal Prostatektomi

T3 evresinde RP uygulanan erkeklerde, retrospektif olgu serilerine dayalı veriler, 15 yıllık kansere özgü sağkalımın (CSS) %60'ın, 10 yıllık genel sağkalımın (OS) ise %75'in üzerinde olduğunu göstermektedir (6-8). 2014 yılında Petrelli ve arkadaşları tarafından yayımlanan 17 çalışmayı kapsayan meta-analizde, cerrahinin prostat kanserine özgü sağkalım (PCSS) ve OS açısından daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu, 20. yüzyıl ve 2000'li yılların başlarında tedavi edilen hastalara dayanmaktadır (9). Robinson ve arkadaşları, özellikle EBRT kolunda olmak üzere tedavi yılı ilerledikçe sağkalım sonuçlarının iyileştiğini, 2008 sonrası dönemde EBRT ve RP kolları arasındaki sağkalım farklarının azaldığını göstermiştir (10). Üstelik RP lehine bildirilen sağkalım üstünlüklerine rağmen, RT kolundaki hastaların genellikle daha yaşlı ve ileri prognostik özelliklere sahip olduğu da vurgulanmıştır (11). Günümüzde ise yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) gibi modern tekniklerin ve EBRT+ADT ile birlikte kullanımı, ileri evre prostat kanserinde yaklaşımı değiştirmiştir. Mevcut veriler, yüksek riskli prostat kanserinin kontrolünde EBRT ve RP'nin benzer etkinliklere sahip olduğunu göstermektedir (2,12). Bununla birlikte, cerrahi ve RT stratejilerini doğrudan karşılaştıran prospektif randomize verilere hâlen ihtiyaç vardır.

Yan etki açısından bakıldığında; EBRT, RP'ye kıyasla bazı belirgin avantajları olduğu görülmektedir. Ameliyat ile kanama, kan transfüzyonu gereksinimi ve buna bağlı komplikasyonlar ile anesteziye bağlı miyokard enfarktüsü ve pulmoner emboli gibi risk-

ler mevcuttur. Günümüzde gelişmiş IMRT teknikleri yaygın olarak uygulanmakta olup, geniş bir yaş aralığındaki hastalar için uygundur. EBRT' nin idrar kaçırma ve üretral darlık riski daha düşük ve kısa vadede erektil fonksiyonun korunma olasılığı daha yüksek olduğu belirtilmektedir (13). Ancak, özellikle lokal ileri olgularda, anatomik olarak çevre dokulara olan yakınlık nedeniyle tedaviye bağlı toksisite riskinin RT ile de artabileceği unutulmamalıdır.

ADT

Androjen yoksunluk tedavisi (ADT), en yaygın olarak gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksenini üzerinden agonist veya antagonist yoluyla uygulanır. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda definitif RT ile uzun dönem (18-36 ay) kullanıldığında prostat kanserine bağlı OS' yi uzattığı bilinmektedir (14,15). Bu bulgu, aşağıda özetlenen birçok randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir.

EORTC 22863 çalışmasında, yüksek riskli prostat kanseri olan 415 hasta (cT3–4 veya histolojik grade 3 hastalığı bulunan cT1–2) konvansiyonel fraksiyonlu prostat ve pelvik lenf nodu ışınlaması ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Hastalar ya hiç ADT almamış ya da 3 yıl süreyle uzun dönem ADT uygulanmıştır. On yıllık takip sonuçlarında, uzun dönem ADT grubunda hastalıksız sağkalım (DFS) (%47,7'ye karşı %22,7; $p < 0,0001$), OS (%58,1'e karşı %39,8; $p = 0,0004$) ve uzak metastazsız sağkalım (%51,0'a karşı %30,2; $p < 0,0001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca uzun dönem ADT, prostat kanserine özgü mortaliteyi (PCSM) (%10,4'e karşı %30,4; $p < 0,0001$) ve lokal/bölgesel nüks oranlarını (%6,0'a karşı %23,5; $p < 0,0001$) belirgin şekilde azaltmıştır. Kardiyovasküler mortalitede artış saptanmamıştır (16).

RTOG 85-31 çalışmasında, yüksek riskli prostat kanseri olan 977 hasta (cT3 veya cN1–2), konvansiyonel şema RT ile prostat (ve isteğe bağlı pelvik) alanı tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Hastalara ya RT sonrası süresiz ADT uygulanmış ya da yalnızca nüks durumunda kurtarıcı ADT başlanmıştır. On yıllık takip sonuçlarında, RT sonrası süresiz

ADT grubunda OS (%49'a karşı %39; $p = 0,002$), uzak metastaz oranı (%24'e karşı %39; $p < 0,001$) ve PCSM (%16'ya karşı %22; $p = 0,0052$) açısından anlamlı üstünlük gözlenmiştir (17).

Bu iki çalışma, yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde uzun dönem ADT kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak uzun dönem ADT, hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu etkiler arasında metabolik sendrom, jinekomasti, ateş basması, sarkopeni, kardiyovasküler olaylarda artış, bilişsel bozulma, osteopeniye bağlı artmış kemik kırıkları, düşük libido ve erektile disfonksiyon yer alabilir (18). Bu nedenle, daha kısa süreli ADT uygulamaları EORTC 22961, RTOG 9202, DART 01/05 ve TROG 03.04 RADAR çalışmalarında araştırılmıştır (19-23). Ancak bu çalışmalarda, kısa dönem ADT'nin, uzun döneme göre daha düşük etkinlikte olduğu gösterilmiştir.

PCS IV çalışması ise, yüksek riskli prostat kanseri olan 630 hastada (cT3a ve üzeri, PSA >20 ng/mL veya Gleason skoru ≥ 8), konvansiyonel fraksiyasyonlu prostat ve pelvik RT ile 18 ay veya 36 ay uzun dönem ADT'nin randomize edilmiştir. 18 ay ile 36 ay karşılaştırıldığında OS açısından anlamlı fark saptanmamış (%91 vs %86, $p = 0,07$) ancak yaşam kalitesi ölçütleri 18 aylık grupta anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Ayrıca, 36 aylık tedavi grubunda tedaviye uyum daha düşük (%53 vs %88) olup, bu durum uzun dönem ADT'nin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerine işaret etmekte ve sonuçların yorumunu güçleştirmektedir (24).

Genel olarak, EORTC 22961, RTOG 9202 ve kısmen DART 01/05 çalışmaları 28-36 aylık uzun dönem ADT'yi desteklerken, PCS IV çalışması bu uzun tedavi süresinin yaşam kalitesi ve tedavi uyumu üzerinde olumsuz etkilerini göstermiştir. TROG 03.04 RADAR ve PCS IV sonuçları ise 18 aylık uzun dönem ADT'nin, daha kısa sürede etkili tedavi sağlarken hasta tercihlerini de iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır.

ADT'nin RT öncesi veya RT sonrası başlanması etkisi üzerine yapılan 12 klinik çalışmadan elde edilen MARCAP konsorsiyum analizinde, RT öncesi başlanan ADT süresinin 3-4 aydan 6-9 aya çıkarıl-

masının faydası gösterilememiştir (15). Ancak, RT öncesi ADT prostat boyutunu ve dolayısıyla ısılanan volümü küçülterek RT öncesi ve sonrası üriner semptomların iyileşmesine katkı sağlayabilir. ADT süresinin ne olacağı ve ne zaman başlanacağı klinik değerlendirme ve hasta tercihiyle belirlenmelidir.

Radyoterapi Doz Artırımı

Yüksek riskli prostat kanserinde RT doz artırımı genellikle brakiterapi boost veya EBRT ile intraprostatik lezyonlara (DIL) yönelik eşzamanlı entegre boost (SIB) şeklinde uygulanır. Brakiterapi, prostatın tamamına yüksek doz verirken çevredeki organlara düşük doz sağlar; düşük doz hızlı (LDR) kalıcı seed yerleştirme veya yüksek doz hızlı (HDR) geçici kateter uygulaması şeklindedir. ASCENDE-RT çalışmasında LDR brakiterapi boost'u, EBRT'ye kıyasla 10 yıllık progresyonsuz sağkalımı anlamlı artırmıştır (%85 vs %67), ancak OS farkı olmadığı bildirilmiştir (25). Ek olarak, brakiterapi boost kolunda grade 3 üriner toksisite (%18 vs %5) daha yüksek bulunmuştur (26). Diğer bir retrospektif analiz, Gleason 9-10 hastalarda EBRT + brakiterapi boost + ADT tedavisinin, RP veya EBRT + ADT'ye göre PCSM ve metastazda anlamlı üstünlük sağladığını göstermiştir; ancak EBRT + ADT grubundaki hastaların yaklaşık %90'ının yetersiz radyasyon dozları veya ADT süreleri almış olması dikkat çekicidir. Alt grup analizinde, en az 78 Gy EBRT ve en az 24 ay ADT alan hastalar arasında ile EBRT + Brakiterapi + ADT kıyaslamasında PCSM açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($P > 0,75$) (27). Bu da uygun ADT süresi ve doz sağlandığı durumda, brakiterapi boost'unun ek faydasının azalabileceğini düşündürmektedir. Benzer bulgu TROG 03.04 RADAR analizinde de gösterilmiştir (28).

Alternatif olarak, FLAME çalışması, tüm prostata 77 Gy / 35 fraksiyon EBRT ile veya buna ek olarak DIL'lere 95 Gy'ye kadar SIB verilerek tedaviyi doz arttırımını değerlendirmek için randomize etmiştir ve yüksek dozun toksisiteyi arttırmadan 5 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür (%92 vs %85) (29). DELINEATE ve Hypo-FLAME çalışmaları da orta ve ultra-hipofraksiyone rejimler-

de güvenli SIB uygulamasını desteklemekte, ancak uzun dönem sonuçlar beklenmektedir (30,31).

Doz artırımı IMRT veya VMAT gibi gelişmiş eksternal RT teknikleriyle yapılmakta, organ hareketini kontrol etmek için IGRT kullanılarak yan etkiler minimize edilmektedir (32). Bu yöntemlerde geç dönem ciddi toksisite oranları rektumda %2–4, genitoüriner sistemde %2–6 arasında bildirilmiştir (33).

Elektif Pelvik Lenf Nodu Işınlaması

Elektif pelvik lenf nodu ışınlaması, klinik olarak lenf nodu negatif ancak yüksek ve çok yüksek riskli prostat kanseri hastalarında tartışmalıdır. POP-RT çalışması, yüksek riskli ve nod negatif 224 hastayı prostat ışınlaması (PORT) veya tüm pelvik ışınlama (WPRT) gruplarına randomize etmiş, WPRT kolunda 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım (%95 vs %81), hastalıksız sağkalım ve metastazsız sağkalımda anlamlı üstünlük saptanmış, ancak OS’de fark olmamıştır. Bu çalışma, çok yüksek riskli nod negatif hastalarda elektif pelvik lenf nodu ışınlamasını desteklemektedir (34). İlk sonuçlarda WPRT kolunda genitoüriner toksisite daha yüksek bulunmuştur, ancak uzun dönem takipte, tüm pelvise uygulanan radyoterapi, yalnızca prostata uygulanan radyoterapiye benzer şekilde, düşük (~%5) kümülatif grade 3 üriner toksisite bildirilmiştir. Uzun dönem yaşam kalitesi (QOL) skorları da benzerdi (35).

Buna karşın GETUG-01, RTOG 9413 ve RTOG 77-06 gibi diğer randomize çalışmalar elektif pelvik ışınlamanın faydasını tutarlı olarak göstermemiştir. Bu çalışmaların çoğunda hastaların risk profili, ADT süresi, RT dozu güncel standartların altında olduğu dikkate alınmalıdır (36-38).

Sonuç olarak, elektif pelvik lenf nodu ışınlamasının etkinliği konusunda kesin görüş birliği yoktur. Modern PSMA PET evreleme, uygun doz artışı ve yeterli süreli ADT ile desteklenen yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu kapsamda RTOG 0924 (NCT01368588) ve PivotalBoost (CRUK/16/018) çalışmaları güncel tedavi ortamında WPRT’nin rolünü netleştirmeye yöneliktir.

Klinik Lenf Nodu Pozitif Non-metastatik Prostat Kanseri: cN1 M0

Prostat kanseri birçok olgu lokalize evrede tanı alırken, hastaların yaklaşık %10–13’ünde bölgesel lenf nodu metastazı tanıda tespit edilmektedir (39,40). Tarihsel olarak, lenf nodu metastazı bulunan bu hastalar için küratif tedavi seçenekleri gündeme alınmamış; çünkü hastalığın sistemik olduğu ve kürün mümkün olmadığı varsayılmıştır. Bu sebeple, primer bölgesel lenf nodu pozitif prostat kanseri tanısı alan hastalar sadece ADT ile tedavi edilmiştir. Ancak günümüzde bu varsayımlar sorgulanmaktadır (41).

Son dönemde prostat spesifik membran antijenini (PSMA) hedefleyen yeni moleküler görüntüleme teknikleri, küçük lenf nodu metastazlarını tespit edebilmekte ve uzak metastazların dışlanmasında yüksek pozitif prediktif değer sunmaktadır (42). Bu sayede, daha fazla sayıda hastaya uzak metastaz olmaksızın nod pozitif prostat kanseri (cN1M0) tanısı konulabilmektedir. Bu gelişmeler, bu hasta grubunda kür şansı taşıyabileceğine dair güveni artırmıştır.

Güncel kılavuzlar, yüksek ve çok yüksek riskli ancak lenf nodu negatif olan hastalardan elde ettiğimiz tedavi yaklaşımları ışığında, cN1 hasta grubunda da RT ve ADT kombinasyonunun önemini vurgulamaktadır (43, 44). Ayrıca, yapılan çeşitli çalışmalar, RP ile uygulanan ePLND, adjuvan tedavi uygulanmadan, bir veya iki pozitif lenf nodu bulunan (pN1M0) hastalarda kür sağlayabileceğini göstermiştir; bu hastalarda 5 yıllık CSS %95’in üzerinde bildirilmiştir (45, 46). Bu veriler, nodal hastalık varlığında küratif tedavi stratejilerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir. Son olarak, bu hasta grubunda ikinci nesil hormonal tedavilerin eklenmesiyle sağlanabilecek ilaç intensifikasyonu da tedavi başarısında önemli rol oynayabilir (47). Ancak, bu konuda randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar halen sınırlıdır ve cN1 prostat kanserli hastaların optimal yönetimi tartışmalıdır (41).

Bu bağlamda, cN1 M0 prostat kanserli hastaların tanı ve tedavisine yönelik mevcut kanıtları sunmak, belirsizlikleri analiz etmek ve gelecekteki tedavi yaklaşımlarına ışık tutmak gerekmektedir.

Radyoterapi vs Radikal Prostatektomi

Teorik olarak, prostat ve pelvik lenf nodlarındaki tümör yükünün tamamen ortadan kaldırılması ile kür sağlanabileceği varsayımı cN1 hastaları için de geçerlidir. Meta analizlerde, lokal tedavi eklenmesinin 10 yıllık OS avantajı sağladığı gösterilmiştir (48). Bulgular, Ventimiglia ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ile de uyumlu bulunmuştur; söz konusu derlemede lokal tedavinin cN1 M0 hastalarda tutarlı biçimde sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (49).

Prostat ve pelvik lenf nodlarına uygulanan EBRT ile uzun dönem ADT kombinasyonu, cN1M0 hastalıkta iyi tanımlanmış ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Son yıllarda bu hasta grubunda RP kullanımına yönelik kanıtlar da artmış, yine de RP için hasta seçim kriterleri ve PLND'nin kapsamı konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır (48).

Mevcut çalışmalar, cN1 M0 prostat kanseri popülasyonunda RP ve RT arasında OS ve CSS açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (48). Bu durum her iki yaklaşımın da düşünülebileceğini ortaya koymaktadır. RP ile uygulanmış ePLND'nin doğru nodal evreleme sunması önemli bir avantajdır. Böylece adjuvan tedavi planlaması daha rasyonel yapılabilmektedir; zira cN1 olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık %10–20'sinde patolojik incelemede pN0 saptanabilmektedir (50, 51). Ancak RT, daha güçlü kanıtlarla desteklenmektedir; örneğin STAMPEDE çalışmasının alt grup analizinden elde edilen kanıt düzeyi II kanıtlar mevcuttur (52). RP için ise güçlü prospektif veri eksiktir. Üstelik, cerrahi uygulanan olguların önemli bir kısmının PSA yükselmesi sonrası salvage RT alması, aşırı tedavi (overtreatment) riskini gündeme getirmektedir (49).

Tedavinin yoğunlaştırılması

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Avrupa Üroloji Derneği (EAU), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG) tarafından yayımlanan uluslararası kılavuzlarda, cN1 hastaların uzun süreli ADT ve yeni nesil antiandrojenler eşliğinde RT ile yoğunlaştırılmış tedavi önerilmektedir (2, 53, 54, 55).

STAMPEDE çalışmasının G ve J kollarından elde edilen ve bu yaklaşımı destekleyen güncel veriler mevcuttur (3, 55). Bu çalışma, konvansiyonel görüntüleme ile metastatik hastalık (M0) saptanmamış heterojen bir hasta popülasyonunu incelemiştir. Bu popülasyon, yeni tanı konmuş N1 hastaların yanı sıra aşağıdaki üç faktörden en az ikisine sahip N0 hastaları da kapsamaktadır: T3/T4 evresi, ISUP ≥ 4 , PSA ≥ 40 ng/mL. Lokal RT (prostat ve seminer veziküllere 74 Gy/37 fraksiyon veya buna eşdeğer hipofraksiyone rejimler) N0 hastalarda zorunlu, N+ hastalarda ise önerilen bir tedavi olmuştur. Her iki STAMPEDE kolunda ADT tek başına (kontrol grubu: cerrahi veya LHRH agonist/antagonist) ile ADT + abirateron asetat (AA) + prednizolon karşılaştırılmıştır. J kolunda kontrol grubu bulunmamış olup, kombinasyon tedavisi (ADT + AA + prednizolon) alan hastalara ek olarak enzalutamid (ENZ) de verilmiştir. Hastalar 1:1 oranında randomize edilmiştir. ADT tedavisi 3 yıl, kombine tedavi ise 2 yıl süreyle verilmiş, ancak lokal RT uygulanmayan hastalarda hastalık progresyonuna kadar devam edilmesine izin verilmiştir.

Analize alınan 1974 hastanın %39'u N1 evresinde, %71'i lokal RT almıştır.

Medyan 6 yıllık takip sonucunda, AA $\pm$ ENZ eklenen kolda metastazsız sağkalım (MFS) riskinde %47 azalma ($p < 0.0001$) görülmüş; 6 yıllık MFS oranı AA $\pm$ ENZ grubunda %82, kontrol grubunda %69 olmuştur. Kombinasyon tedavi kollarında AA ile AA + ENZ arasında MFS ve OS açısından fark bulunmamıştır. Bu bulgu, M0 hastalarda ENZ ile tedavi yoğunlaştırılmasının uzun vadede net bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Alt grup analizleri, tüm gruplarda AA $\pm$ ENZ lehine MFS avantajı olduğunu ortaya koy-

Tablo 1: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG 2024 Prostat Kanseri Kılavuzu'na göre lokal ileri evre (T3-4 N0 M0) ve cN1 hastalarda önerilen tedavi yaklaşımları

Öneriler	Güç
Radikal Prostatektomi	
cN0 M0 hastalığı olan hastalara, multimodal tedavi yaklaşımı kapsamında radikal prostatektomi (RP) önerilmelidir.	Zayıf
Radikal prostatektomi (RP) sonrası pN0, ISUP derece grubu 4-5 ve pT3 evresi ± pozitif cerrahi sınırları olan hastalarda, adjuvan IMRT/VMAT ile birlikte IGRT uygulanması önerilmelidir.	Güçlü
Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu	
Lenf nodu diseksiyonu planlanan hastalarda, tanısal ve prognostik değerinden dolayı genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (ePLND) tercih edilmelidir.	Güçlü
Radyoterapi	
cN0 M0 hastalığı olan olgularda, uzun süreli ADT ile IMRT/VMAT + IGRT kombinasyonu önerilmelidir.	Güçlü
İyi üriner fonksiyonu olan cN0 hastalara, uzun süreli ADT ile kombine şekilde IMRT/VMAT + IGRT ve HDR veya LDR brakiterapi boost önerilmelidir.	Zayıf
Uzun dönem ADT (en az 2 yıl) önerilmelidir.	Güçlü
cN0 M0 hastalarda ≥ 2 yüksek risk faktörü (cT3-4, Gleason ≥ 8 , PSA ≥ 40 ng/ml) varlığında, uzun süreli ADT + 2 yıl abirateron ile prostata yönelik IMRT/VMAT + IGRT uygulanması önerilir.	Güçlü
cN1 M0 hastalara, uzun dönem ADT ve 2 yıl abirateron ile kombine şekilde prostata ve pelvise yönelik IMRT/VMAT + IGRT uygulanması önerilir.	Güçlü

muştur. Medyan 6 yıllık takipte, AA $\pm$ ENZ kolunda ölüm riski %40 azalmış (HR 0.6; %95 GA 0.48–0.73; $p < 0.0001$), 6 yıllık OS oranı kontrol grubunda %77, AA $\pm$ ENZ grubunda %86 olarak bulunmuştur. Toksisite açısından, ilk 2 yılda derece 3–4 yan etki oranı kontrol grubunda %31, AA $\pm$ ENZ grubunda %37 olup; sadece ENZ eklenen yoğunlaştırma grubunda bu oran %57'ye kadar çıkmıştır. Ancak çalışmada hastaların yalnızca %40'ında BT görüntülemeye cN1 durumu saptanmış, metabolik görüntüleme (kolin veya PSMA PET) yapılmamıştır ve hastaların %19'u RT almamıştır. Bu nedenlerle, yüksek riskli lokalize prostat kanserinde definif RT + uzun dönem ADT'ye yeni androjen reseptör yolağı inhibitörleri (ARPI) eklenmesinin rolünü değerlendirmek için prospektif klinik çalışmalara hâlen ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

İkinci nesil hormonal tedavileri içeren, umut vadeden diğer randomize çalışmalar halen devam etmektedir (56-58). ENZARAD çalışması (NCT02446444), yüksek riskli ve/veya PSMA PET ile evrelendirilmiş cN1 prostat kanseri hastalarında RT ve ADT'ye enzalutamid eklenmesinin faydasını araştırmaktadır (56). ATLAS çalışması ise (JNJ-56021927/apalutamid) yüksek riskli prostat kanserli hastaların-

da apalutamidin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmekte olup, hastaları Gleason skoru (7 veya >8), N0/N1 evresi, brakiterapi takviyesi (var/yok) ve doğum bölgesine göre sınıflandırmaktadır (57).

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. National Comprehensive Cancer Network. (2025). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer (Version 1.2025). Retrieved August 9, 2025, from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf
3. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Sachdeva A, Jones C, Hoyle A, et al.; STAMPEDE investigators. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet Oncol. 2023 May;24(5):443-456. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00148-1.
4. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. World J Urol. 2008 Jun;26(3):211-8. doi: 10.1007/s00345-008-0250-7.
5. Neuzlosky M, Nguyen PL, Yang DD. Which patients with localized prostate cancer account for the greatest proportion of prostate cancer deaths?. JCO 36, 130-130(2018). DOI:10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.130
6. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, Chao-Yu H, Klein EA, Scardino PT, Reuther A, Poppel HV, Graefen M, Huland H, Karakiewicz PI. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients

- after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2011 Mar;107(5):765-770. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09594.x.
7. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol.* 2010 Jul;58(1):1-7; discussion 10-1. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.001.
 8. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):751-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x.
 9. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:215–24.
 10. Robinson D, Garmo H, Lissbrant IF, Widmark A, Pettersson A, Gunnlaugsson A, et al. Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Nationwide Population-based. Observational Study. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):502-511. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.039.
 11. Chun SJ, Kim JH, Ku JH, Kwak C, Lee ES, Kim S. Comparison of radical prostatectomy and external beam radiotherapy in high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol J.* 2021 Sep;39(3):231-238. doi: 10.3857/roj.2021.00486.
 12. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, Briganti A, Crook J, Henry A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(16):2345-67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.019.
 13. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Sep 15;96(18):1358-67. doi: 10.1093/jnci/djh259. PMID: 15367568.
 14. Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014 Oct;26(10):e21-46. doi: 10.1016/j.clon.2014.06.016.
 15. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al.; MARCAP Consortium group. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):304-316. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00705-1. Epub 2022 Jan 17. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):e319. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00345-X.
 16. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1066-73. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0. Epub 2010 Oct 7.
 17. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61(5):1285-90. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.047.
 18. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):825-36. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.010.
 19. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2516-27. doi: 10.1056/NEJMoa0810095.
 20. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):296-303. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.004.
 21. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):320-7. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70045-8. Epub 2015 Feb 19. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):e262. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70272-X.
 22. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Álvarez A, San-Segundo CG, Rodríguez MÁC, et al. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):671-681. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00190-5. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427469.
 23. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, Atkinson C, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):267-281. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30757-5. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30579763.
 24. Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol.* 2018 Oct;74(4):432-441. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.018. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29980331.
 25. Oh J, Tyldesley S, Pai H, McKenzie M, Halperin R, Duncan G, et al. An Updated Analysis of the Survival Endpoints of ASCENDE-RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Apr 1;115(5):1061-1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.11.005. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36528488.
 26. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):286-295. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.008. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28433432.
 27. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):896-905. doi: 10.1001/jama.2018.0587. PMID: 29509865; PMCID: PMC5885899.
 28. Joseph D, Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Spry NA, Stanley J, et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Mar 15;106(4):693-702. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.415. PMID: 32092343.

29. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monnickhof EM, Smeenk RJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):787-796. doi: 10.1200/JCO.20.02873. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471548.
30. Tree AC, Satchwell L, Alexander E, Blasiak-Wal I, deSouza NM, Gao A, et al. Standard and Hypofractionated Dose Escalation to Intraprostatic Tumor Nodules in Localized Prostate Cancer: 5-Year Efficacy and Toxicity in the DELINEATE Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023 Feb 1;115(2):305-316. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.058. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36150450.
31. Draulans C, Haustermans K, Pos FJ, van der Heide UA, De Cock L, van der Voort van Zyp J, et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the intraprostatic tumor for intermediate and high risk prostate cancer: 5-year efficacy and toxicity in the hypo-FLAME trial. *Radiother Oncol*. 2024 Dec;201:110568. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110568. Epub 2024 Oct 2. PMID: 39362607.
32. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippey AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1124-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044. PMID: 18313526.
33. Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P, Fernández-Banda L, Pozo Get al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017 Sep;19(9):1161-1167. doi: 10.1007/s12094-017-1655-9. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28374321.
34. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 10;39(11):1234-1242. doi: 10.1200/JCO.20.03282. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33497252.
35. Maitre P, Maheshwari G, Sarkar J, Singh P, Kannan S, Dutta S, et al. Late Urinary Toxicity and Quality of Life With Pelvic Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer: Dose-Effect Relations in the POP-RT Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024 Oct 1;120(2):537-543. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.03.023.
36. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Le Prise E, Wagner JP, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Nov 15;96(4):759-769. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2455. PMID: 27788949.
37. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1504-1515. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30528-X. Epub 2018 Oct 10. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e581. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30769-1.
38. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Dec;15(6):1307-16. doi: 10.1016/0360-3016(88)90225-8.
39. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity—United States, 2001–2017. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1473–1480. doi: 10.15585/mmwr.mm6941a1.
40. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
41. D'Runmo KA, Chen RC, Shen X. Narrative review of management strategies and outcomes in node-positive prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2021 Jul;10(7):3176-3187. doi: 10.21037/tau-20-1031. Erratum in: *Transl Androl Urol*. 2021 Sep;10(9):3704. doi: 10.21037/tau-2021-05.
42. Hofman, M.S.; Lawrentschuk, N.; Francis, R.J.; Tang, C.; Vela, I.; Thomas, P.; et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020, 395, 1208–1216.
43. Lieng H, Kneebone A, Hayden AJ, Christie DRH, Davis BJ, Eade TN, et al. Radiotherapy for node-positive prostate cancer: 2019 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary group. *Radiother Oncol*. 2019 Nov;140:68-75. doi: 10.1016/j.radonc.2019.05.016.
44. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
45. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):20-5. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.053.
46. Mandel P, Rosenbaum C, Pompe RS, Steuber T, Salomon G, Chun FK, et al. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World J Urol*. 2017 Dec;35(12):1833-1839. doi: 10.1007/s00345-017-2079-4.
47. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al.; Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):447-460. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5.
48. Yaow CYL, Lee HJ, Teoh SE, Chong RIH, Ng TK, Tay KJ, et al. Local Therapy on Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2024 Jun;7(3):355-364. doi: 10.1016/j.euo.2023.09.002.
49. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019 May;2(3):294-301. doi: 10.1016/j.euo.2019.02.001.
50. Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol*. 2018 Mar;73(3):452-461. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.011.
51. Chierigo F, Borghesi M, Würnschimmel C, Flammia RS, Horlemann B, Sorce G, et al. Survival after radical prostatectomy versus radiation therapy in clinical node-positive prostate can-

- cer. Prostate. 2022 May;82(6):740-750. doi: 10.1002/pros.24317. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226380; PMCID: PMC9311819.
52. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al; STAMPEDE Investigators. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):348-57. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4350. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2016 Feb;2(2):279. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0032.
 53. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer. 2022. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (Accessed: 13 January 2022).
 54. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTROESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology.* 2021; 79: 243–262.
 55. Schmidt-Hegemann N, Zamboglou C, Mason M, Mottet N, Hinnen K, De Meerleer G, et al. ESTRO-ACROP recommendations for evidence-based use of androgen deprivation therapy in combination with external-beam radiotherapy in prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2023; 183: 109544.
 56. Williams S, Davis ID, Sweeney C, Stockler MR, Martin AJ, Hague W, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy for high risk, clinically localized prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303). *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36: TPS156.
 57. Sandler HM, McKenzie MR, Tombal BF, Baskin-Bey E, Freedland SJ, Roach M, et al. ATLAS: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of apalutamide (ARN-509) in patients with high-risk localized or locally advanced prostate cancer receiving primary radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34: TPS5087.
 58. Chen RC, Karrison T, Lawton CA, Hall WA, Borno H, Rosu M, et al. INNOVATE (NRG-GU008): a randomized phase III trial of salvage radiotherapy and androgen deprivation therapy (ADT) with/without abiraterone and apalutamide for patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39: TPS179

Prostat Kanserinde Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu Yapılmasına Karar Vermede PSMA PET/BT'nin Kullanımı

Burak Tüfekci, Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu Kararı

Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), prostat kanseri (PK) doğru evreleme ve prognostik değerlendirme açısından güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları, özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda, lenf nodu metastazı olasılığı %5'in üzerinde olduğunda genişletilmiş PLND yapılmasını önermektedir (1). Özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda ISUP ≥ 2 , PSA >10 ng/mL veya klinik evre $\geq T2b$ durumunda PLND endikasyonu konulmalıdır (1). PLND, invaziv karakteri nedeniyle düşük riskli veya PLN metastazı bulunmayan hastalarda uygulanması halinde, lenfödem, lenfösel, vasküler komplikasyonlar ve uzamış ameliyat süresi gibi ek morbiditelere yol açabilir (2). PLND kararında kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemleri; ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'dir. Bu yöntemlerin düşük duyarlılık nedeniyle klinisyenin PLND kararında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, güncel klinik uygulamada PLND kararının verilmesinde klinisyene yol gösterici

olarak Partin, Briganti veya MSKCC gibi validasyonu yapılmış risk nomogramlarının kullanılması, ayrıca yüksek tanısal performansa sahip modern görüntüleme yöntemlerinden, özellikle PSMA PET/BT'den yararlanılması gerekmektedir (3,4). Amerikan Üroloji Derneği(AUA), PLND'yi esasen tanısal bir prosedür olarak kabul eder ve özellikle orta-yüksek riskli olgularda yapılmasını önerir (5).

Hem EAU hem de AUA güncel kılavuzları, PLND'nin yüksek riskli hastalarda endike olduğunu belirtirken, orta risk grubunda nomogramlar ve PSMA PET/BT gibi modern görüntüleme yöntemlerinin karar sürecine dahil edilmesini önermektedir. Bununla birlikte, PLND ilişkili komplikasyonlar göz önünde bulundurularak hasta seçiminin dikkatli yapılması gerektiği vurgulanmaktadır

PSMA Pet/Bt'nin Temel Çalışma Prensipleri

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), aynı zamanda N-asetil-L-aspartil-L-glutamat (NAAG) peptidaz olarak da bilinen Glutamat Karboksipeptidaz

İl'dir ve insanlarda Folat Hidrolaz-1 geni tarafından kodlanan transmembran bir enzimdir. PSMA ekspresyonu, benign prostat dokusuna kıyasla PK hücrelerinde belirgin şekilde artış göstermektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bu ekspresyon düzeyi kademeli olarak yükselmekte; yüksek dereceli kanserde, metastatik olgularda ve kastrasyona dirençli PK'inde daha belirgin hale gelmektedir (6). Bu biyolojik özellikler, PSMA'yı hem tanısal görüntüleme hem de terapötik hedefleme açısından önemli hale getirmektedir. Özellikle PSMA'nın ligand bağlanmasını ve internalizasyonunu kolaylaştırarak tümör hücrelerine yönelik seçici tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (4).

PSMA'ya yönelik radyoligandlar, bu biyolojik hedeflenebilirliği kullanarak moleküler görüntülemelerde önemli bir rol üstlenmiştir. PSMA PET/BT'de, ⁶⁸Ga-PSMA-11 veya ¹⁸F-DCFPyL gibi radyoligandlar intravenöz yolla uygulanır ve PSMA reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanarak tümör dokusunda birikir. Bu bağlanma sonrası pozitron emisyonu gerçekleşir; elektron-pozitron yok olması sonucu oluşan gama fotonları PET dedektörleri tarafından tespit edilerek üç boyutlu metabolik görüntüleme yapılır. Aynı anda gerçekleştirilen BT ise anatomik korelasyonu güçlendirir ve yanlış pozitifliği azaltır (7). Bu çift yönlü yaklaşım sayesinde PSMA PET/BT, PK'inde lokal ve uzak metastazların saptanmasında, doğru evrelemede ve hasta takibinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstün bir modalite olarak öne çıkmaktadır (4).

PSMA PET/BT'nin Lenf Nodunu Tespit Etmedeki Performansı

Pelvik lenf nodu (PLN) metastazlarının doğru tespiti, PK'inde hastalığın evrelemesi, prognozun belirlenmesi ve tedavi planının yönlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri olan BT ve MRG, lenf nodu metastazlarının tespitinde çoğunlukla boyuta ve morfolojik değişikliklere dayanmakta olup, küçük boyutlu metastazların gözden kaçmasına neden olabilir. Litera-

türde BT ve MRG'nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %40'ın altında, özgüllüğü ise %80-90 aralığında olduğu bildirilmiştir (4,8). Bu sonuçlar, preoperatif dönemde konvansiyonel yöntemlerle yapılan evrelemenin sıklıkla suboptimal olduğunu bizlere tekrardan göstermiştir. PSMA normal prostat dokusunda düşük düzeyde eksprese edilirken, PK'inde özellikle yüksek dereceli, metastatik ve kastrasyona dirençli olgularda 100-1000 kat ekspresyon artışı göstermektedir. Bu biyolojik özellik nedeniyle PSMA'yı hem tanısal hem de terapötik tedavi için kullanılmasına neden olmaktadır (9).

PSMA PET, PSMA'ya bağlanan radyoligandlar aracılığıyla metabolik aktiviteyi görüntüleyerek morfolojik olarak normal görünebilecek küçük lenf nodlarındaki metastatik odakları ortaya çıkarabilmektedir (8-10). Böylelikle konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk sağladığı gösterilmiştir. Literatürden elde edilen veriler PSMA PET/BT'nin lenf nodunu tespit etmedeki üstünlüğü aşağıda verilen çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Moreira ve arkadaşları bir kohort çalışmasında, primer PK'inde lenf nodu ve kemik tutulumunu değerlendirmede PSMA PET/BT'nin tanısal performansı analizi yapılmış. Çalışmaya 126 hasta dahil edilmiş ve elde edilen sonuçlar, PSMA PET/BT'nin özellikle lenf nodu metastazlarının saptanmasında yüksek özgüllüğü %96,3 ve doğruluğunda %90,8 ortaya koyduğunu göstermiştir. Buna karşılık duyarlılığın %75 düzeyinde kalması, küçük boyutlu metastatik lenf nodlarının tespitinde ufakta olsa bir kısıtlılığın mevcut olabileceği dile getirilmiştir (11).

Erdem ve arkadaşlarının çalışmasında çıkarılan 454 lenf nodundan 16'sında (%3,5) metastaz saptanmış ve bunların 13'ü (%81,2) PSMA PET/BT ile doğrudan görüntülenmiştir. Lenf nodu bazlı duyarlılık %82, özgüllük %99, Pozitif öngörü değeri (PPV) %87 ve Negatif öngörü değeri (NPV) %99 olarak kaydedilmiş, ROC analizlerinde eğri altında kalan (AUC) değerleri hasta başına 0,777 iken lenf nodu başına AUC değeri 0,904'e ulaşmıştır. Bu veriler, lenf nodu düzeyinde metastatik odakların tespitinde güçlü tanısal doğruluk sergilediğini ortaya koymuştur (12).

Öbek ve arkadaşlarının çalışmasında PSMA PET/BT'nin metastatik lenf nodu saptamasında konvansiyonel görüntülemeyle kıyasla daha üstün olduğunu göstermişler. Özellikle ≥ 15 lenf nodu çıkarılan hasta grubunda PSMA PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri sırasıyla %67, %88 ve %81 olarak analiz edilmiş. Bu durum, çıkarılan lenf nodu sayısının artmasıyla tanısallı doğruluğun yükseldiğini ve yöntemin histopatolojik doğrulama ile daha uyumlu hale geldiğini dikkat çekmişler. Çalışmada gösterildiği üzere, duyarlılığın görece düşük kalması özellikle küçük boyutlu metastazların tespitinde PSMA PET/BT'nin yetersiz olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle PSMA PET/BT'nin, PLND yerini alabilecek bir yöntem olarak değerlendirilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (13).

Maurer ve arkadaşlarının 130 hastayı içeren çalışmasında, PLND öncesinde yapılan değerlendirmede PSMA PET/BT duyarlılığı %68,3, özgüllüğü %99 ve tanısallı doğruluğu %95,2 olarak raporlanmıştır. Buna karşılık, BT ve MRG'nin duyarlılığı yalnızca %27,3, özgüllüğü %97,1 ve doğruluğu %87,6 bulunmuştur (14). ROC analizinde PSMA PET/BT, hasta analizlerde yalnızca görüntülemeye kıyasla önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (14).

Hijazi ve arkadaşlarının oligometastatik PK'li hastalarda yaptığı çalışmada ise PSMA PET/BT'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü %99 olarak bildirilmiş; bu sonuç, mikrometastazların dahi yüksek doğrulukla tespit edilebileceğine işaret etmiştir (15). Ayrıca, derlemelerde PSMA PET/BT özgüllüğünü %90'ın üzerinde, NPV'e ise %85–95 aralığında göstermektedir. Bu veriler doğrultusunda PSMA PET/BT'nin özellikle gereksiz PLND'yi azaltmada güçlü bir potansiyele sahip olduğunu ortaya çıkarmaktadır (15).

Yapılan bu çalışmalar özgüllüğü oldukça yüksek olmasına rağmen PSMA PET/BT duyarlılığının görece daha düşük seyretmesi, özellikle 5 mm altındaki lenf nodu metastazların tespitinde yeterli olamayacağını göstermektedir. Bu nedenle güncel veriler, PSMA PET/BT'nin PLND yerini tamamen alamayacağını, ancak yüksek özgüllüğü ve NPV ile hasta seçiminde önemli rol alacağı göstermiştir (11–15).

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar PSMA PET/BT orta-yüksek riskli PK'inde lenf nodu metastazlarını saptamada konvansiyonel yöntemlere kıyasla belirgin üstünlük sağladığını saptanmıştır. Özellikle yüksek özgüllüğü sayesinde yanlış pozitif oranını düşürmekte, yüksek NPV sayesinde ise lenf nodu metastazı bulunmayan hastalarda gereksiz diseksiyonları azaltabileceği öngörülmüştür. Ancak, duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle, özellikle yüksek riskli hastalarda PLND halen altın standart olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda PSMA PET/BT, tek başına bir değerlendirmeye uygun değildir. PSMA PET/BT risk nomogramları ve klinik parametrelerle birlikte yorumlandığında hasta yönetiminde ve doğru PLND'e en yüksek faydayı sağlayacağı bilinmelidir.

PSMA PET/BT ve Risk Hesaplayıcılar

Klinik uygulamada PSMA PET/BT yaygınlaşmadan önce klasik nomogramlar (Partin, Briganti ve MSKCC) PSA, Gleason skoru, klinik evre gibi parametrelere dayalı olarak PLN metastazı riskini tahmin etmekte ve PLND kararlarında rehberlik etmektedir (3). Bununla birlikte, bu klasik nomogramlar mikrometastazları tespit etmede yetersizlerdir. Bu eksikliği PSMA PET/BT'nin yüksek özgüllüğü ile değerlendirmek gerekmektedir. PSMA PET/BT, nomogramlarla tahmin edilen metastaz risklerini sadece görüntüleme yoluyla doğrulama ve sonucunda gereksiz PLND'yi önleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (4,14).

Eiber ve arkadaşları PK'i moleküler görüntüleme standardize değerlendirmesi (PROMISE) kriterleri altında geliştirilen görüntüleme TNM sistemi (miTNM, sürüm 1.0) sınıflaması, PSMA PET/BT bulgularını anatomik bölgeler ve PSMA ekspresyon skorları ile birlikte tanımlayarak tutarlı ve karşılaştırılabilir bir raporlama sistemi miTNM, sürüm 1.0 olarak yayınlamıştır. Bu sistemin, özellikle prognoz değerlendirmesi ve tedaviye etkisinin ileriye dönük çalışmalarda standartlaştırılmış bir dayanak sağlayabileceği vurgulanmıştır (16).

2024 yılında Karpinski ve arkadaşlarının çalışmasında ise PROMISE kriterlerine dayalı PROMISE-PET nomogramları (PPP) geliştirilmiştir ve bu model

klasik risk araçlarına kıyasla genel sağkalım açısından daha üstün prognostik performans göstermiştir. Özellikle başlangıç evrelemede, International Staging Collaboration for Cancer of the Prostate (STAR-CAP) risk skoru ile karşılaştırıldığında, AUC değerleri sırasıyla 0,73 ve 0,54 olarak bulunmuştur. EAU risk skoruna ve NCCN risk skoruna göre daha iyi ayırt edicilik göstermiştir ($P < 0,001-0,018$) (17). PSMA PET/BT bulgularını kullanan PROMISE tabanlı nomogramların (PPP) evreleme, nüks ve metastaz açısından, mevcut klinik risk araçlarından daha iyi ya da eşit prognostik yeterliliğe sahip olduğu gösterilmiştir (17).

İslam ve arkadaşlarının yayınladığı yapay zeka analizinde, PSMA PET/BT'nin klinik karar süreçlerine entegrasyonunda yapay zeka tabanlı risk modelleri ve görüntü entegrasyonunun geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu yaklaşımın, hastaya özgü verilerin daha etkin kullanılmasını sağlayarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin daha ileri bir düzeye taşınmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. (18).

PSMA PET/BT'nin PLND Kararına Etkisi

Huits ve arkadaşlarının çalışmasında PSMA PET/BT ile saptanan rekürrenslerin çoğunlukla %65'ini pelvis içinde sınırlı kaldığını, ancak olguların yalnızca yaklaşık üçte birinde pelvis dışına yayıldığını gösterilmiştir. Ayrıca rekürrenslerin %84'ü primer evrede pozitif saptanan lenf nodlarıyla aynı tarafta geliştiği saptanmıştır. Hastaların %68'inde ise PSMA PET/BT klinik yönetimi değiştirdiği belirtilmiştir. Bu bulgular, PSMA PET/BT yalnızca PLND kararını desteklemek dışında, PLND yöntemini ve radyoterapi planlamasının de katkı sağlayabileceğini göstermiştir (19).

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar PSMA PET/BT'nin yüksek özgüllüğü sayesinde yanlış pozitifliği düşük tutarak PLND kararını destekleyen güçlü bir araç olduğunu, ancak sınırlı duyarlılık nedeniyle özellikle yüksek riskli olgularda genişletilmiş PLND'nin tanısallık doğruluk oranını geçemeyeceğini göstermektedir. Bu bağlamda PSMA PET/BT, nomogramlar ve klinik risk skorlarıyla birlikte kullanıldığında hasta seçimi

ve tedavi planlamasında doğru kararlar verilmesine katkı sağlayacaktır (19,20).

Histopatolojik kohortlardan elde edilen verilerin değerlendirildiği SALT çalışması, negatif PSMA PET/BT sonucunun özellikle yüksek riskli hastalarda PLND'nu tek başına dışlamak için yeterli olamayacağını; ancak pozitif bulguların mevcut olması halinde ise diseksiyon alanının genişletilmesine yönelik daha hedefe yönelik yaklaşımlara olanak sağlayabileceğini ortaya koymuştur (21). PSMA PET/BT'nin özellikle pozitif bulguların doğruluğuyla PLND kararını destekleyen değerli bir araç olduğu gösterilmiştir. Buna karşın mikrometastazların saptanmasında yetersiz kalabileceğini PLND kararı sırasında unutulmaması vurgulanmıştır (19-21).

PSMA PET kullanımındaki Sınırlamalar

PSMA PET/BT, PK'i evrelemede yüksek özgüllüğü olmasına rağmen küçük lenf nodu metastazlarının tespitindeki duyarlılığın düşük olması en büyük kısıtlılığı oluşturmaktadır. Özellikle 3 mm'den küçük lenf nodlarının saptanma oranlarının azaldığını çalışmalarda gösterilmiştir (21,22)

Bir diğer kısıtlayıcı negatif sonuçlarının metastaz yokluğu anlamına gelmediğidir. Spohn ve arkadaşlarının çalışmasında negatif PSMA PET/BT'nin bulgularına rağmen histopatolojik incelemelerde metastatik tutulumun mevcut olabileceğini göstermiştir (23).

Luiting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada biyokimyasal nüks sonrası düşük PSA düzeylerinde özellikle $<0,2$ ng/mL iken PSMA PET/BT'nin tespit oranı %11,3'e kadar düştüğünü belirlemişler. PSA yükseldikçe tespit artışı görülsede erken dönemdeki düşük duyarlılık nüksün tanısında önemli bir diğer sınırlılığı oluşturmaktadır (22).

Negatif PSMA PET/BT bulgusunun metastaz olmadığı anlamına gelmediği unutulmamalı; sonuçlar mutlaka klinik parametreler, risk hesaplayıcılar ve gerektiğinde histopatoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle, PSMA PET/BT henüz PLND kararında ve değerlendirilmesinde tek başına yeterli bir yöntem değildir.

Sonuç

PSMA PET/BT, PK'inde PLN metastazlarının saptanmasında konvansiyonel yöntemlere kıyasla belirgin üstünlük sergilemekte ve yüksek özgüllüğü sayesinde özellikle pozitif bulgulara klinik kararların güvenilirliğini artırmaktadır.

Bununla birlikte, küçük boyutlu metastazların saptanmasındaki sınırlı duyarlılık nedeniyle negatif PSMA PET/BT bulgusu tek başına PLND'yi dışlamak için yeterli değildir; risk hesaplayıcılar ve klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir. Güncel kılavuzların da önerdiği gibi, PSMA PET/BT'nin multidisipliner karar süreçlerine entegre edilmesi, hem gereksiz PLND azaltılmasına hem de tedavi planlamasında daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlara olanak sağlayacaktır.

Kılavuzlar açısından değerlendirildiğinde, EAU ve AUA kılavuzları PSMA PET/BT, yüksek özgüllüğüne rağmen düşük duyarlılığı nedeniyle PLND'nin yerini alamayacağını vurgulamaktadır. Her iki kılavuz da PSMA PET/BT'nin PLND kararını yönlendirmede yardımcı kısmını kabul etmesine rağmen, histopatolojik tanının halen altın standart olduğunu vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

- Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2024 Aug;86(2):148–63.
- Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N, Suardi N, Moschini M, Cuccia V, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches. *Urologia*. 2017 Feb 3;84(1):9–19.
- Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480–7.
- Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):403–17.
- Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. *J Urol*. 2018 Apr;199(4):990–7.
- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labeled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):486–95.
- Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging*. 2016 Jun 8;16(1):14.
- Ahmadzadehfar H, Essler M. Prostate-specific Membrane Antigen Imaging: A Game Changer in Prostate Cancer Diagnosis and Therapy Planning. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):418–9.
- von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018 Sep;4(5):686–93.
- Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):926–37.
- Moreira LF, Mussi TC, Cunha ML da, Filippi RZ, Baroni RH. Accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for lymph node and bone primary staging in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2022 Mar;40(3):104.e17–104.e21.
- Erdem S, Simsek DH, Degirmenci E, Aydın R, Bagbudar S, Ozluk Y, et al. How accurate is 68Gallium-prostate specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography (68Ga-PSMA PET/CT) on primary lymph node staging before radical prostatectomy in intermediate and high risk prostate cancer? A study of patient- and lymph node- based analyses. *Urol Oncol*. 2022 Jan;40(1):6.e1–6.e9.
- Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A, et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Oct;44(11):1806–12.
- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436–43.
- Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate*. 2015 Dec;75(16):1934–40.
- Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed mTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med*. 2018 Mar;59(3):469–78.
- Karpinski MJ, Hüsing J, Claassen K, Möller L, Kajüter H, Oesterling F, et al. Combining PSMA-PET and PROMISE to re-define disease stage and risk in patients with prostate cancer: a multicentre retrospective study. *Lancet Oncol*. 2024 Sep;25(9):1188–201.
- Islam MZ, Spiro E, Yap PT, Gorin MA, Rowe SP. The potential of generative AI with prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT: challenges and future directions. *Med Rev* (2021). 2025 Aug;5(4):265–76.

19. Huits TH, Luiting HB, van der Poel HG, Nandurkar R, Donswijk M, Schaake E, et al. Distribution of prostate cancer recurrences on gallium-68 prostate-specific membrane antigen (68 Ga-PSMA) positron-emission/computed tomography after radical prostatectomy with pathological node-positive extended lymph node dissection. *BJU Int.* 2020 Jun;125(6):876–83.
20. Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging.* 2020 Jan 23;20(1):10.
21. Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, Meijer D, van der Voorn JP, Nieuwenhuijzen JA, et al. Pelvic lymph-node staging with 18F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Feb;48(2):509–20.
22. Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML, et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int.* 2020 Feb;125(2):206–14.
23. Spohn SKB, Birkenmaier V, Ruf J, Mix M, Sigle A, Haehl E, et al. Risk Factors for Biochemical Recurrence After PSMA-PET-Guided Definitive Radiotherapy in Patients With De Novo Lymph Node-Positive Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:898774.

Perilezyonel Prostat Biyopsi Örneklemesinin Önemi

Halil Lütfi Canat, Metin Mod

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

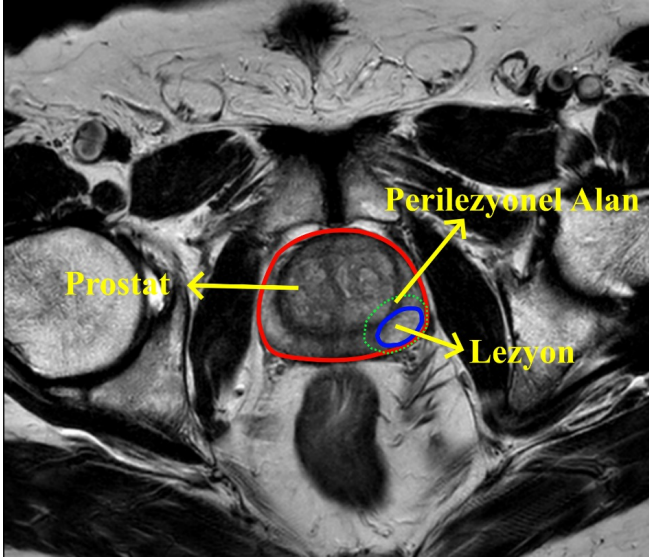
Prostat kanseri, Dünya genelinde erkeklerde en sık tanı konulan ikinci malignite olup, kansere bağlı ölümler arasında altıncı sırada yer almaktadır. Son yıllarda prostat kanseri insidansında ve kansere bağlı mortalitede düşüş ve durağanlaşma gözlenmektedir. Bu eğilim, özellikle insani gelişim endeksi yüksek ülkelerde daha belirgindir. Bu azalmanın temel nedenleri arasında PSA tabanlı tarama programlarının seçici kullanımı ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin tanı sürecine dahil edilmesi yer almaktadır. Bu sayede klinik olarak anlamlı prostat kanserlerinin (csPCa) daha etkin şekilde tanınması ve tedavi edilmesi mümkün olmuştur (1,2). Prostat kanseri için bilinen başlıca risk faktörleri ileri yaş, siyah ırk ve aile öyküsüdür (3).

Günümüzde prostat kanseri tanısı, klinik şüphe varlığında mpMRG eşliğinde yapılan hedefe yönelik biyopsi (targeted biopsy-TB) ve sistematik biyopsi (SB) kombinasyonu ile konulmaktadır. PRECISION çalışması gibi çok merkezli, uluslararası randomize kontrollü çalışmalar, mpMRG ile yönlendirilmiş TB'nin, standart transrektal ultrasonografi eşliğinde

rastgele yapılan biyopsilere kıyasla klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptamada daha üstün olduğunu göstermiştir (4). Prostat biyopsisine yaklaşım mpMRG yöntemine dayanmaktadır ve güncel kılavuzlar mpMRG eşliğinde TB ile SB kombinasyonunu prostat kanseri tanısında önermektedir (3).

Son yıllarda, biyopsiye bağlı morbiditeyi azaltmak, gereksiz sistematik biyopsilerden kaçınmak ve csPCa saptama oranını artırmak amacıyla perilezyonel biyopsilerin tanıdaki rolü araştırılmaya başlanmıştır (5). Perilezyonel biyopsi, mpMRG ile saptanan lezyonun hemen çevresindeki perilezyonel alandan alınan sistematik biyopsileri ifade eder. Figür-1'de mpMRG görüntüsünde prostat, prostat kanser şüpheli lezyon ve perilezyonel alan gösterilmiştir (Figür 1).

Prostat kanseri tanısında perilezyonel biyopsinin önemi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Brisbane ve arkadaşlarının yaptığı 2048 hastanın incelendiği çalışmada PIRADS 3, PIRADS 4 ve PIRADS 5 lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların tamamına TB ve SB uygulanmıştır. Çalışmada ana bulgu csPCa içeren korların %90'ının prostat içerisindeki



Figür 1. mpMRG görüntüsünde prostat, prostat kanseri şüpheli pirads-3 lezyon ve perilezyonel alanın görünümü

lezyon ve lezyonun çevresindeki 10 mm bir yarıçap içerisinde olmasıydı ve bu perilezyonel alandan uzaklaştıkça klinik anlamlı prostat kanseri tanısı anlamlı olarak azalmaktaydı. Bu çalışma lezyon ve lezyonun çevresindeki 10 mm çaplı perilezyonel alandan yapılacak örneklemenin klinik anlamlı prostat kanseri saptama açısından önemini göstermektedir (6). 505 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada şüpheli mpMRG lezyonu (PIRADS 3, PIRADS 4, PIRADS 5) olan hastalara TB ve SB uygulanmıştır. Bu çalışmada hedefe yönelik ve sistemik biyopsi kombinasyonu ile hedefe yönelik biyopsi + perilezyonel 10 mm çapta biyopsi karşılaştırıldığında klinik anlamlı prostat kanseri saptanması açısından anlamlı fark saptanmamıştır (7)

Novara ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, 168 hastaya TB ile birlikte dört farklı biyopsi protokolü uygulanmıştır. Hastalar yalnızca hedefe yönelik biyopsi, hedefe yönelik biyopsi + perilezyonel dört kor biyopsi, hedefe yönelik biyopsi + 12 kor sistemik biyopsi ve hedefe yönelik biyopsi + 24 kor sistemik biyopsi olarak dört gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada perilezyonel biyopsi yalnızca hedefe yönelik biyopsi ile karşılaştırıldığında klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranını artırmış olup hedefe yönelik + sistemik biyopsi ile karşılaştırıldığında yüksek oranda klinik anlamlı prostat kanseri tanı-

sını atlamış ve klinik anlamlı prostat kanseri saptamada daha başarısız olmuştur (5). Prospektif non-randomize 218 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise TB ile SB kombinasyonu ile TB ve perilezyonel biyopsi kombinasyonu karşılaştırılmış olup gruplar arasında csPCa saptamada anlamlı bir fark izlenmemiştir (8). Diamand ve arkadaşları 134 hasta ile yaptıkları bir çalışmada radikal prostatektomi öncesinde hedefe yönelik ve sistemik biyopsi yapılan hastaları değerlendirmiş ve perilezyonel ve extended perilezyonel biyopsileri sırasıyla mpMRG'de şüpheli lezyonun çevresindeki 5 mm ve 10 mm dairesel alanlar içerisinde değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada perilezyonel 10 mm alandan alınan biyopsilerin radikal prostatektomi spesmeninde gleason skor artışı oranlarında azalma potansiyelini gösteren bulgular saptanmıştır (9).

Hagens ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde hedefe yönelik biyopsi ile perilezyonel biyopsi kombinasyonu ile şu anda EAU tarafından önerilen hedefe yönelik biyopsi ve sistemik biyopsi kombinasyonu karşılaştırıldığında ISUP Grade Grup ≥ 2 prostat kanseri saptanmasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Ancak hedefe yönelik biyopsi random biyopsi kombinasyonu yalnız hedefe yönelik biyopsiye göre prostat kanseri tespitinde üstün bulunmuştur (10). Perilezyonel biyopsinin daha az biyopsi örneklemesi ile benzer klinik anlamlı prostat kanseri yakalama oranlarına ulaştığı bu meta-analizde gösterilse de çalışmaların heterojenitesi nedeniyle perilezyonel biyopsi ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışma ihtiyacı vardır. Literatürde perilezyonel biyopsinin prostat kanser tanısında önemini inceleyen önemli çalışmaların bir kısmı Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Güncel EAU Kılavuzu, lokalize prostat kanseri şüphesi olan hastalarda biyopsi öncesi mpMRG çekilmesini önermekte ve sonrasında TB ile SB kombinasyonunun uygulanmasını desteklemektedir (3). Perilezyonel biyopsi, csPCa saptamada umut vadeden bir yöntem olarak görünmekle birlikte, bu yaklaşımı destekleyen yüksek kaliteli prospektif çalışmalar henüz sınırlıdır. Gelecekte yapılacak büyük

Tablo 1. Perilezyonel biyopsinin prostat kanseri tanısındaki önemini inceleyen güncel çalışmalar

Çalışma	Yıl	Tasarım	Hasta Sayısı	Biyopsi Tipleri	Ana Bulgular	Sonuç / Öneri
Novara G. ve ark., <i>World J Urol</i> (5)	2023	Prospektif	168	TB, TB+4 PB, TB+12 RB, TB+24 RB	TB %62; TB+4 PB %72; TB+24 RB %91 prostat kanseri tespit oranı	PB eklenmesi tespiti artırıyor, ancak TB+PB bile %30 civarında csPCa'yı kaçırabiliyor; en yüksek tespit TB+24 RB ile.
Brisbane WG ve ark., <i>Eur Urol</i> (6)	2022	Retrospektif (prospektif veri)	2048	TB, PB	Pozitif core'ların %26'sı sadece PB alanında izlendi. csPCa vakalarının %18'i TB ile kaçırılıyor.	TB'ye ek PB yapılması, anlamlı oranda csPCa yakalamada katkı sağlıyor.
Duwe G. ve ark., <i>World J Urol</i> (8)	2024	Prospektif, non-randomize	218	TB+PB, SB, TB+SB, TB+SB+PB	TB+SB csPCa oranları PI-RADS 3/4/5 için %18/%42.5/%82.6; PB eklenmesi en yüksek ISUP dereceli csPCa tespitini anlamlı artırmadı.	SB'nin devamı önerilmekte, PB ek katkısı sınırlı
Diamand R. ve ark., <i>Urol Oncol</i> (9)	2022	Retrospektif	134	TB, PB	PB eklenmesi ile RP sonrası upgrading oranı azaldı	PB tanısallı doğruluğu artırarak upgrading riskini azaltabilir.
Noujeim JP ve ark., <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> (7)	2023	Retrospektif	505	TB, PB	PB eklenmesi csPCa tespitini artırdı	mpMRG hedefli biyopsilere PB eklenmesi öneriliyor.

TB: Hedefe yönelik biyopsi, PB: Perilezyonel biyopsi, RB: Random biyopsi, SB: Sistematik biyopsi, RRP: Radikal prostatektomi, csPCa: klinik anlamlı prostat kanseri, mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

ölçekli randomize çalışmalar, perilezyonel biyopsilerin prostat kanseri tanı ve tedavisindeki yerini daha net biçimde ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):38-52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31493960.
- Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, Ward EM. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*. 2015 Nov 17;314(19):2054-61. doi: 10.1001/jama.2015.14905. PMID: 26575061.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillissen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172724.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993. Epub 2018 Mar 18. PMID: 29552975; PMCID: PMC9084630.
- Novara G, Zattoni F, Zecchini G, Aceti A, Pellizzari A, Ferraoli G, Carlesso M, La Bombarda G, Morlacco A, Lacognata CS, Lauro A, Gardiman M, Betto G, Zanolello N, Moro FD. Role of targeted biopsy, perilesional biopsy, and random biopsy in prostate cancer diagnosis by mpMRI/transrectal ultrasonography fusion biopsy. *World J Urol*. 2023 Nov;41(11):3239-3247. doi: 10.1007/s00345-023-04382-3. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37079076.
- Brisbane WG, Priester AM, Ballon J, Kwan L, Delfin MK, Felker ER, Sisk AE, Hu JC, Marks LS. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. *Eur Urol*. 2022 Sep;82(3):303-310. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.008. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35115177.
- Noujeim JP, Belahsen Y, Lefebvre Y, Lemort M, Deforche M, Sirtaine N, Martin R, Roumeguère T, Peltier A, Diamand R. Optimizing multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and detection of clinically significant prostate cancer: the role of perilesional sampling. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2023 Sep;26(3):575-580. doi: 10.1038/s41391-022-00620-8. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36509930.

8. Duwe G, Schmitteckert M, Haack M, Sparwasser P, Dotzauer R, Thomas A, Tsaur I, Brandt MP, Kurosch M, Mager R, Haferkamp A, Boehm K, Höfner T. Value of perilesional biopsies in multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and systematic biopsy in detection of prostate cancer: results of a prospective, non-randomized, surgeon-blinded study. *World J Urol.* 2024 May 6;42(1):297. doi: 10.1007/s00345-024-05000-6. PMID: 38709326; PMCID: PMC11074214.
9. Diamand R, Hollans M, Lefebvre Y, Sirtaine N, Limani K, Hawaux E, Abou Zahr R, Mattlet A, Albisinni S, Roumeguère T, Peltier A. The role of perilesional and multiparametric resonance imaging-targeted biopsies to reduce the risk of upgrading at radical prostatectomy pathology: A retrospective monocentric study. *Urol Oncol.* 2022 May;40(5):192.e11-192.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.01.011. Epub 2022 Feb 27. PMID: 35236622.
10. Hagens MJ, Fernandez Salamanca M, Padhani AR, van Leeuwen PJ, van der Poel HG, Schoots IG. Diagnostic Performance of a Magnetic Resonance Imaging-directed Targeted plus Regional Biopsy Approach in Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022 May 2;40:95-103. doi: 10.1016/j.euros.2022.04.001. PMID: 35540708; PMCID: PMC9079161.

Adherence to a risk-adapted screening strategy for prostate cancer: First results of the PROBASE trial

Çeviri: Emre Korkmaz, Direnç Özbörü

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Üroloji Kliniği, İstanbul

Prostat kanseri için riske uyarlanmış bir tarama stratejisine uyum: PROBASE çalışmasının ilk sonuçları.

Agne Krilaviciute, Peter Albers, Jale Lakes et al. Int J Cancer 2023 Mar 1;152(5):854-864.

Özet

PROBASE, 45 yaşında hemen veya 50 yaşına kadar ertelenmiş risk adaptasyonlu prostat kanseri (PKa) taramasının etkilerini karşılaştırmak amacıyla 45 yaşında 46.495 Alman erkeğin katıldığı popülasyona dayalı, randomize bir çalışmadır. Prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerine göre, erkekler farklı tarama aralıklarına sahip risk gruplarına ayrılır: düşük riskli (<1,5 ng/ml, 5 yılda bir tarama), orta riskli (1,5-2,99 ng/ml, 2 yılda bir) ve yüksek riskli (>3 ng/ml, acil biyopsi önerisi). Çalışmaya katılımın ilk 6 yılında, planlı tarama ziyaretlerine katılım oranları, çalışma koluna ve risk grubu dağılımına bağlı olarak %70,5 ile %79,4

arasında değişmiştir. Ayrıca, erkeklerin %11,2 ile %25,4'ü PROBASE protokolü dışında kendi kendilerine başlattıkları PSA testleri bildirmiştir. Katılımcıların %38,5'inin PROBASE'e dahil edilmeden önce dijital rektal muayene veya PSA testi öyküsü vardı ve bu durum sıklıkla ailede PCa öyküsü ile ilişkilendirildi. Bu erkekler, PROBASE tarama turları arasında kendi kendilerine başlattıkları PSA testi oranlarının daha yüksek olduğunu gösterdi (%33 ila %57, alt gruplara bağlı olarak). Yüksek riskli gruplarda (her iki kolda), biyopsi kabul oranı genel olarak %64'tü. Ancak tarama PSA'sı ≥ 4 ng/ml (>%71) olan ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ile PI-RADS ≥ 3 bulguları olan erkeklerde (>%72), PSA ≥ 3 ila 4 ng/ml (%57) veya PIRADS skoru ≤ 2 (%59) olan erkeklere kıyasla daha yüksekti. Genel olarak, PROBASE, Almanya'da riske uyarlanmış bir PCa tarama stratejisinin iyi bir şekilde kabul gördüğünü göstermektedir. Böyle bir stratejinin uygulanması, PSA taramasının yalnızca yararlarını değil aynı zamanda zararlarını da açıklayan iyi yapılandırılmış bir iletişimle birlikte yapılmalıdır.

1. GİRİŞ

Avrupa Prostat Kanseri Tarama Randomize Çalışması (ERSPC), prostat spesifik antijen (PSA) taramasının prostat kanseri (PCa) ölüm oranını azaltabileceğine dair kesin kanıtlar sunmuştur (1). Bununla birlikte, PCa ile ilişkili ölüm oranını azaltacak kadar erken teşhis edilen agresif PCa vakalarının sayısına kıyasla, tüm tarama katılımcıları için düzenli (çoğunlukla 4 yıllık) aralıklarla yapılan rutin PSA taramasının, aşırı tanı (yani, bir erkeğin yaşamı boyunca semptomatik hale gelmeyecek PCa'nın erken teşhisi) ve aşırı tedavi (yani, erken teşhis edilen tümörlerin, yaşam beklentisinin uzaması açısından somut bir faydası olmaksızın tedavisi) şeklinde önemli zarar riskleri taşıdığı da bulunmuştur. Tarama faydaları (PCa ile ilişkili ölüm oranının azalması) ve zararları arasındaki genel dengeyi iyileştirmek için, bir erkeğin gelecek yıllarda klinik olarak önemli PCa geçirme riskine bağlı olarak tarama aralıklarını düzenleyen riske uyarlanmış tarama yaklaşımları önerilmektedir. Risk sınıflandırması bir erkeğin yaşı ve serum PSA konsantrasyonlarına, ayrıca klinik risk faktörlerine ve genetik profile dayanmaktadır (2). Örneğin, tarama pozitif erkeklerin tanısallı çalışmaları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak iyileştirilebilir. Son zamanlarda, PCa ölüm oranını azaltmak için risk-uyarlamalı taramayı araştırmak üzere iki büyük popülasyona dayalı çalışma başlatılmıştır ve her ikisinin de bu on yılın sonunda sonuç vermesi beklenmektedir. Finlandiya'da yapılan PROSCREEN çalışması, başlangıçta 55 ila 67 yaşları arasında olan 67.000 erkek üzerinde yapılan, popülasyona dayalı, randomize bir tarama çalışmasıdır. Bu çalışmada, başlangıç PSA ölçümleri kullanılarak bireysel olarak uyarlanmış tarama aralıkları belirlenir ve PSA, dört kallikrein (4 K) skor testi ve çok mpMRI ile birleştirilerek prostat biyopsisi gerektiren erkekler belirlenmiştir. Almanya'da, 2014 yılında 46.000'den fazla erkeğin katıldığı, risk uyarlanmış bir tarama stratejisini test eden ve başlangıç PSA ölçümlerini kullanarak bireyselleştirilmiş tarama aralıkları belirleyen, başlangıç PSA ve risk tabakalandırmasının 45 veya 50 yaşında 1:1 randomize tasarımı da başlatıldığı prospektif bir tarama çalışması olan

PROBASE çalışmasını başlattık.

2. ÇALIŞMA KOHORTU VE YÖNTEMLER

2.1. PROBASE çalışması

1971 yılında başlatılan Alman Yasal Erken Teşhis Programı, 45 yaşından itibaren muayenehane hekimleri veya ürologlara yapılan yıllık kendi kendine başlatılan muayeneler kapsamında dijital rektal muayene (DRE) yapılmasını önermektedir. DRE muayeneleri sağlık sigortası tarafından karşılanmakta ancak PSA testleri geri ödenmemektedir. Ancak hastalar kendi masraflarıyla ek bir PSA testi talep edebilirler. Randomize bir yaklaşımda, PROBASE çalışması, risk-uyarlamalı PSA taramasının başlangıcını 50 yaşına kadar erteleme (gecikmeli tarama), 45 yaşında taramaya başlamaya (hemen tarama) kıyasla, önemli ölçüde daha az yanlış pozitif PCa testiyle sonuçlanacağı ve PCa tespitinin, daha önce daha ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, 60 yaşına kadar uzak metastazlarda önemli bir artıştan kaçınacak kadar erken kalacağı hipotezini araştırmaktadır. PROBASE çalışması, DRE yerine bir PSA testi ve katı bir şekilde yıllık bazda kendi kendine başlatılan doktor ziyaretleri yerine risk bazlı organize bir yaklaşım kullanmaktadır. Çalışma, Almanya'da Düsseldorf, Hannover, Heidelberg ve Münih şehirlerinin içinde ve çevresinde dört çalışma merkezinde gerçekleştirilmiştir. Özetle, belediye nüfus kayıtlarından belirlenen 45 yaşındaki erkeklere 400.000'den fazla davetiye gönderilmiş ve Şubat 2014 ile Aralık 2019 arasında toplam 46.495 erkek randomize edilmeyi ve araştırmaya katılmayı kabul etmiştir. Bunlardan rastgele seçilen yarısına 45 yaşında başlangıç PSA taraması önerilmiştir (hemen tarama kolu; N = 23.301); diğer yarısına DRE önerilmiş ve 50 yaşında gecikmeli başlangıç PSA taraması için tekrar gelmeleri istenmiştir (ertelenmiş tarama kolu; N = 23.194). Her iki çalışma kolunda da riske uyarlanmış tarama protokolü aynıdır ve üç "risk" kategorisiyle çalışır: PSA <1,5 ng/ml olan ve her 5 yılda bir tarama davetlerine yol açan erkeklerde "düşük risk" ("5 yıllık tarama turları"),

PSA'sı $\geq 1,5$ ile $< 3,0$ ng/ml arasında olan ve her 2 yılda bir tarama davetlerine yol açan erkeklerde "orta risk" ("2 yıllık tarama turları") ve PSA'sı $\geq 3,0$ ng/ml olarak doğrulanan ve prostat biyopsisi endikasyonu olan erkekler ise "yüksek risk" olarak tanımlanmıştır. İlk PSA değeri ≥ 3 ng/ml olanlar için doğrulayıcı PSA testi 2 hafta sonra yapılır ve ikinci PSA değerine göre katılımcılar buna göre sınıflandırılır. 45 yaşındaki (hemen tarama kolu) veya 50 yaşındaki (ertelenmiş tarama kolu) başlangıç PSA değeri, yukarıda açıklanan şemaya göre ilk kişisel tarama programını belirler. Sonraki tarama turlarında daha yüksek PSA değerleri, ilgili daha yüksek risk kategorisine yükseltmeye yol açar; buna karşılık, sonraki daha düşük PSA değerleri bir erkeğin risk kategorisinin düşürülmesine yol açmaz. PSA değeri ≥ 3 ng/ml olarak doğrulanan erkekler, daha ileri tanı çalışmaları için üroloji kliniklerine yönlendirilir ve sistematik prostat biyopsisi yaptırmaları önerilir. Araştırma amaçlı ve daha yeni kılavuzlara göre, prostatın mpMRI incelemesi de sunulmaktadır, ancak biyopsi kararını tetiklemek veya geciktirmek için kullanılması amaçlanmamıştır. MRG yapılmışsa, biyopsiler sistematik ve MRG hedefli biyopsilerin bir kombinasyonu olarak gerçekleştirildi. Sistematik biyopsiler Viyana nomogramına¹⁵ göre yapıldı ve MRG'deki şüpheli lezyonlara çift biyopsi uygulandı. Çalışma katılımcısı biyopsiyi reddederse veya negatif çıkarsa, ilk yıl içinde 3 aylık PSA testi ve sonrasında daha ileri PSA taraması için yıllık davetler önerilir. PSA değerleri zamanla azalsa bile, katılımcılar yüksek risk kategorisinde kalmış ve en az 1 yıl boyunca 3 aylık PSA ölçümü ve sonrasında yıllık MR görüntülemeleri yapılmıştır. Çalışmaya katılımdan sonra, tüm katılımcılarla yıllık olarak ya posta yoluyla anket yoluyla ya da yukarıda açıklanan risk uyarlamalı programa göre müteakip bir tarama ziyareti için iletişime geçilmiştir. Ardışık PSA tarama ziyaretlerinde, katılımcılar bir çalışma doktoru tarafından görüşülmüştür ve son ziyaretten bu yana geçen süreyi kapsayan bilgiler kaydedilmiştir (örneğin, yeni hastalıklar, ilaç kullanımındaki değişiklikler, PSA veya biyopsi öyküsü). PROBASE çalışmasındaki tarama, PCa tanısı, çalışmadan erken çekilme veya

ölümle ya da katılımcı 60 yaşına ulaştığında son bir PSA taramasıyla sona erer. PROBASE çalışmasındaki veri toplama hakkında daha fazla ayrıntı daha önce yayınlanmıştır.

3. SONUÇLAR

Probase çalışmasına katılmayı kabul eden ve ilk çalışma ziyaretine katılan toplam 46.495 erkek vardı. Bunların %17,1'i (N = 7944) ailede PCa öyküsü olduğunu bildirdi (yani, büyükbaba, baba, amca veya erkek kardeşte PCa tanısı, bkz. Tablo 1). Katılımcıların yaklaşık üçte biri (%34,3) PROBASE çalışmasına katılmadan önce DRE yaptırmıştı ve %15,8'i (N = 7335) daha önce PSA testi yaptırdığını bildirdi. Ailesinde PCa öyküsü olan erkekler, ailesinde PCa öyküsü olmayan erkeklerle göre (sırasıyla %33,8 ve %13,9) 45 yaşından önce hem DRE hem de PSA testi yaptırmıştı (sırasıyla %43,1 ve %27,5). Aile öyküsü olmayan erkekler arasında, daha önce PSA testi yaptırmamanın, aile öyküsü bildirenlerle kıyasla (%6,8) daha sık olarak semptomlardan kaynaklandığı (%11,1) bildirilmiştir. Daha önce PSA testi yaptıranların yarısından fazlası (7335 testten 4080'i = %55,6) rutin kontrol kapsamında yapılmıştır. Aile öyküsünden bağımsız olarak, PROBASE'e dahil edilmeden önce PSA testi yaptırdığını bildiren erkeklerin ürolojik rahatsızlıklar, daha önce kanser tanısı (prostat kanseri hariç), endokrin hastalıklar, gastrointestinal rahatsızlıklar veya kardiyovasküler hastalıklar öyküsüne sahip olma olasılığı daha yüksekti.

3.2 PSA Taramaları

46.495 çalışma katılımcısından 23.301'i acil tarama koluna, 23.194'ü ise ertelenmiş tarama koluna randomize edildi. Acil tarama kolunda 20.824 (%89,4) ve 2.291 (%9,8) kişi sırasıyla düşük riskli ve orta riskli olarak derecelendirilirken, 186 kişi (%0,8) yüksek riskli olarak derecelendirildi. Çalışmaya katılımdan bu analiz için veri toplama tarihine (31 Aralık 2021) kadar geçen tüm çalışma katılımcıları için medyan takip süresi 5,1 yıldır (çeyreklik aralığı: 3,7-6,3 yıl).

TABLE 1 Basic characteristics of the PROBASE study population at age 45 at the study enrollment

Characteristics (column percentage)		Family history of prostate cancer			Total (N = 46 495; 100%) ^a
		Yes (N = 7944; 17.1%)	No (N = 35 967; 77.4%)	Unknown (N = 2584; 5.6%)	
PSA before age 45	No	5515 (69.4%)	29 455 (81.9%)	1044 (40.4%)	36 014 (77.5%)
	Unknown	245 (3.1%)	1516 (4.2%)	1385 (53.6%)	3146 (6.8%)
	Yes	2184 (27.5%)	4996 (13.9%)	155 (6.0%)	7335 (15.8%)
	Reasons for PSA testing ^{b,c}				
	Routine check-up	759 (34.8%)	3223 (64.5%)	98 (63.2%)	4080 (55.6%)
	Due to family history	1464 (67.0%)	n/a	n/a	1464 (20.0%)
	Symptom-related	149 (6.8%)	556 (11.1%)	8 (5.2%)	713 (9.7%)
	Search for prostate cancer	7 (0.3%)	35 (0.7%)	2 (1.3%)	44 (0.6%)
	Unknown	206 (9.4%)	1224 (24.5%)	44 (28.4%)	1474 (20.1%)
	Time of last PSA ^c				
	In the last 12 months	862 (39.5%)	1878 (37.6%)	52 (33.5%)	2792 (38.1%)
	1-2 yr. ago	601 (27.5%)	1247 (25.0%)	39 (25.2%)	1887 (25.7%)
	3-5 yr. ago	371 (17.0%)	857 (17.2%)	25 (16.1%)	1253 (17.1%)
	More than 5 yr. ago	147 (6.7%)	322 (6.4%)	8 (5.2%)	477 (6.5%)
	Unknown	203 (9.3%)	692 (13.9%)	31 (20.0%)	926 (12.6%)
DRE before age 45	No	4219 (53.1%)	22 432 (62.4%)	852 (33.0%)	27 503 (59.2%)
	Unknown	302 (3.8%)	1389 (3.9%)	1330 (51.5%)	3021 (6.5%)
	Yes	3423 (43.1%)	12 146 (33.8%)	402 (15.6%)	15 971 (34.3%)
	DRE by urologist ^c	2221 (64.9%)	7573 (62.3%)	249 (61.9%)	10 043 (62.9%)
	Time of last DRE ^c				
	In the last 12 months	1082 (31.6%)	3473 (28.6%)	113 (28.1%)	4668 (29.2%)
	1-2 yr. ago	762 (22.3%)	2572 (21.2%)	95 (23.6%)	3429 (21.5%)
	3-5 yr. ago	747 (21.8%)	2551 (21.0%)	69 (17.2%)	3367 (21.1%)
	More than 5 yr. ago	765 (22.3%)	3158 (26.0%)	105 (26.1%)	4028 (25.2%)
	Unknown	67 (2.0%)	392 (3.2%)	20 (5.0%)	479 (3.0%)
Had PSA or DRE before age 45		3968 (49.9%)	13 458 (37.4%)	452 (17.5%)	17 878 (38.5%)

Abbreviations: DRE, digital rectal examination; PSA, prostate specific antigen.

^aIndicated relatives among those with family history of prostate cancer: Grandfather (N = 2449, 30.8%), Father (N = 927, 11.7%), Uncle (N = 827, 10.4%), Brother (N = 66, 0.8%), and No data (N = 4141, 52.1%).

^bMultiple reasons could have been mentioned by each participant.

^cPercentage from those with respective positive response to PSA or DRE testing in the past.

3.3 PSA tarama seansları arasında kendi kendine başlatılan PSA testleri

Her PSA tarama ziyaretinde, çalışma doktoru katılımcılara PROBASE protokolü dışında kendi kendilerine başlatılan PSA testleri yaptırıp yaptırmadıklarını sordu. Tablo 3, iki ardışık tarama seansı arasında veya ertelenmiş tarama kolundaki katılımcılar için çalışmaya katılım ile ertelenmiş tarama arasında kendi kendilerine başlatılan PSA testi yaptırdıklarını

bildiren PROBASE katılımcılarının yüzdelarını açıklamaktadır. Ertelenmiş tarama kolunda, 5 yıllık tarama seansında PSA tarama davetine uyan dört erkekten biri (%25,4), PROBASE'e katılımından bu yana ek PSA testleri yaptırdığını doğrularken, düşük risk grubundaki beş erkekten biri (%18,7) acil tarama kolunda bu sonucu elde etti (P değeri < 0,001, X2 testi). Hemen tarama kolunda, 2, 4 ve 6 yıllık tarama turlarına katılan erkeklerin %11,2 ila %14,9'u, önceki PROBASE tarama ziyaretlerinden sonra ek, protokol dışı PSA

TABLE 3 Prostate specific antigen (PSA) testing before entering the study at age 45 and between consecutive screening rounds

Time of PSA testing	Immediate Screening, start at age 45 (Study arm A)									Deferred Screening, start at age 50 (Study arm B)		
	High risk			Intermediate risk			Low risk					
	Had PSA testing, N (%)			Had PSA testing, N (%)			Had PSA testing, N (%)			Had PSA testing, N (%)		
	Yes	No/unknown	Total	Yes	No/unknown	Total	Yes	No/unknown	Total	Yes	No/unknown	Total
Before age 45	39 (21.0%)	147 (79.0%)	186	435 (19.0%)	1856 (81.0%)	2291	3179 (15.3%)	17 645 (84.7%)	20 824	3682 (15.9%)	19 512 (84.1%)	23 194
Between baseline and 2 yr. round	n/a			218 (11.2%)	1739 (88.8%)	1957	n/a			n/a		
Between the 2 yr. and 4 yr. rounds	n/a			152 (13.6%)	966 (86.4%)	1118	n/a			n/a		
Between baseline and 5 yr. round	n/a			n/a			1376 (18.7%)	6001 (81.3%)	7377	1965 (25.4%)	5776 (74.6%)	7741
Between the 4 yr. and 6 yr. rounds	n/a			61 (14.9%)	349 (85.1%)	410	n/a			n/a		

Note: PSA testing after the enrollment was available only among men who complied with PSA screening invitations in the trial. *At date of present analysis (data extraction December 31, 2021). For few individuals who skipped the 2-yr. round but participated in the 4-yr. round (N = 10), who skipped the 4-yr. round but participated in the 6-yr. round (N = 35) it is unclear whether reported PSA testing since the last study visit happened in between the screening rounds or whether that PSA was done at the time of scheduled PSA screening that was not recorded in the study.

testi yaptırdıklarını bildirdi. Tarama turuna bağlı olarak, erkeklerin %33 ile %57'si, PROBASE tarama turları arasında ek, protokol dışı PSA testi yaptırdıklarını bildirdi ve protokol dışı testlerin, PROBASE çalışmasına katılmadan önce PSA testi geçmişi olan erkeklerde, böyle bir geçmişi olmayan erkeklerle göre daha sık bildirildiği görüldü.

3.4 Biyopsi Endikasyonuna Yanıt

Doğrulayıcı tarama PSA'sı ≥ 3 ng/ml olan tüm erkeklerle prostat biyopsisi ile tanısal bir değerlendirme yapılması önerildi. Mevcut veri analizleri için referans tarihinde (31 Aralık 2021), bu grupta toplam 649 erkek bulunmaktaydı ve bunlardan 503'ünün biyopsi endikasyonuna uyum sağlamak için en az 1 yıllık takip süresi vardı. Tablo 4, bu erkekler arasında 1 yıllık biyopsi kabul oranını göstermektedir. Genel biyopsi kabul oranı %63,6 iken, bu oran farklı tarama turları için %50,0 ile %73,6 arasında değişmiştir. İlk başlangıç taramalarında, 45 yaşında (hemen tarama kolu) veya 50 yaşında (ertelenmiş kol) PSA pozitif çıkan erkekler arasında, 1 yıllık biyopsi kabul oranları sırasıyla %64,5 ve %61,8 idi. 45 yaşında biyopsi teklif edilen erkekler için ek takip süresiyle biyopsi kabulü kademeli olarak %69,9'a yükseldi (ek 10 erkek daha prostat biyopsisi önerildikten 1 yıldan sonra biyopsi yaptırdı. Almanya'daki standart ürolojik uygulamaya göre prostat biyopsisinin önerildiği PSA eşik değeri olan ≥ 4 ng/ml tarama PSA değerine sahip erkeklerde biyopsi kabulü daha yüksekti (%71'den fazla), 16 PSA değeri 3 ile 4 ng/ml arasında olan erkeklerdeki biyopsi kabulüyle karşılaştırıldığında (%56,7). Bu-

nunla uyumlu olarak, biyopsi kabulü, PSA seviyeleri 3 ile 4 ng/ml arasında olan erkeklerin oranının arttığı daha sonraki tarama turlarında azalma eğilimindeydi (Ek Şekil S3). Ayrıca, Tablo 4'te gösterildiği gibi, 503 erkekten 141'i (%28,0) biyopsi kararı almadan önce daha ileri bir PSA testi yaptırdı. Bunlardan 45'inin takip PSA'sı < 3 ng/ml idi ve bunlardan 43'ü (%95,6) ilk yılda biyopsiyi reddetti; bunların arasında PIRADS skoru ≥ 3 olan birçok kişi de vardı (Ek Şekil S4). MRI bulguları biyopsi kararını etkilemiş, biyopsi kabul oranı PIRADS 1 ile 2 bulguları olanlarda %59,2'den %72,9'a (PIRADS 3) yükselmiş ve PIRADS 4 ile 5 bulguları olan erkeklerde %92,9'a ulaşmıştır. Biyopsi endikasyonuna verilen yanıt, çalışmaya katılım sırasında DRE veya PSA testi geçmişi veya PCA aile öyküsü ile herhangi bir ilişki göstermemiştir.

Yorum

Prostat kanserinde tarama, tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda prostat kanseri etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına başlaması ve mpMR gibi güçlü tanı araçlarının kullanıma girmesi, tarama konusuna yeni bir boyut kazandırmış ve riske uyarlanmış tarama programlarını gündeme getirmiştir. PROBASE çalışması Almanya'da çok merkezli yürütülmüş bir tarama çalışmasıdır. 45 yaşında derhal ve 50 yaşına ertelenmiş 2 grubu karşılaştıran bu çalışmada hastalar PSA değerlerine göre düşük-orta-yüksek riskli 3 gruba ayrılmıştır. Orta-yüksek risk grublarında hastanın protokol dışında ek PSA değeri ölçümü yaptırmaları ve PIRADS skoru yüksek olanlarda biyopsi kabul oranlarının daha yüksek

TABLE 4 Biopsy acceptance among men with PSA ≥ 3 ng/ml^a

Characteristics	1-year biopsy compliance		Total	p value of Chi ²
	Yes, N. (%)	No, N. (%)		
Total, men ^b	320 (63.6%)	183 (36.4%)	503	
Screening round:			Total = 503	0.050
Baseline	120 (64.5%)	66 (35.5%)	186	
2-year (immediate screening arm)	81 (73.6%)	29 (26.4%)	110	
4-year (immediate screening arm)	33 (50.0%)	33 (50.0%)	66	
6-year (immediate screening arm)	6 (66.7%)	3 (33.3%)	9	
5-year (immediate screening arm)	12 (54.5%)	10 (45.5%)	22	
5-year (deferred screening arm)	68 (61.8%)	52 (38.2%)	110	
PSA level at the screening:			Total = 503	0.003
≥ 3 to <4 ng/ml	164 (56.7%)	125 (43.3%)	289	
≥ 4 to <5 ng/ml	72 (71.3%)	29 (28.7%)	101	
≥ 5 to <10 ng/ml	69 (74.2%)	24 (25.8%)	93	
≥ 10 ng/ml	15 (75.0%)	5 (25.0%)	20	
MRI score:			Total = 410	<0.001
PIRADS 1–2	58 (59.2%)	40 (40.8%)	98	("Unknown" excluded)
PIRADS 3	145 (72.9%)	54 (27.1%)	199	
PIRADS 4–5	105 (92.9%)	8 (0.7%)	113	
Unknown	4 (40.0%)	6 (60.0%)	10	
Follow-up PSA tests in men who did not undergo immediate biopsy:			Total = 141	<0.001
<3 ng/ml	2 (4.4%)	43 (95.6%)	45	
≥ 3 to <4 ng/ml	19 (41.3%)	27 (58.7%)	46	
≥ 4 –<5 ng/ml	10 (40.0%)	15 (60.0%)	25	
≥ 5 to <10 ng/ml	9 (47.4%)	10 (52.6%)	19	
≥ 10 ng/ml	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6	
Family history of prostate cancer:			Total = 503	0.084
Yes	79 (70.5%)	33 (29.5%)	112	
No/unknown	241 (61.6%)	150 (56.5%)	391	
PSA before age 45:			Total = 503	0.386
Yes	68 (67.3%)	33 (32.7%)	101	
No/unknown	252 (62.7%)	150 (38.4%)	402	
DRE before age 45:			Total = 503	0.059
Yes	111 (58.4%)	79 (41.6%)	190	
No/unknown	209 (66.8%)	104 (33.2%)	282	

^aAt date of present analysis (data extraction December 31, 2021).^bAll men had at least 1 year of follow-up time after screening PSA test to comply with the biopsy recommendation.

olması Alman toplumunun bu konudaki eğitim ve bilinç seviyesini yansıtmaktadır. Başlangıçta düşük PSA değeri, pozitif aile hikayesi ve riskli mpMR bul-

gusu olmayanlarda daha az oranda klinik önemli kanser yakalanma oranları riske uyarlanmış tarama programlarını desteklemektedir.

Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer

Çeviri: Emre Korkmaz, Direnç Özbörü

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Üroloji Kliniği, İstanbul

Ameliyata Uygun Mesane Kanseriinde Perioperatif Durvalumab ve Neoadjuvan Kemoterapi

T. Powles, J.W.F. Catto, M.D et al.. N Engl J Med 2024 Nov 14;391(19):1773-1786.

Özet

Toplamda 533 hasta durvalumab grubuna, 530 hasta ise karşılaştırma grubuna atandı. 24. ayda tahmini kanser spesifik sağkalım oranı, durvalumab grubunda %67,8 (95% güven aralığı [GA], 63,6-71,7) ve karşılaştırma grubunda %59,8 (95% GA, 55,4-64,0) idi (ilerleme, tekrarlama, radikal sistektomi geçirmeme veya herhangi bir nedene bağlı ölüm için risk oranı 0,68; %95 GA, 0,56-0,82; tabakalı log-rank testine göre $P<0,001$).

Durvalumab grubunda tahmini genel sağ kalım %82,2 (95% CI, 78,7-85,2) ve karşılaştırma grubunda %75,2 (95% CI, 71,3-78,8) idi (ölüm için tehlike oranı,

0,75; %95 CI, 0,59-0,93; tabakalı log-rank testine göre $P=0,01$). Tedaviyle ilişkili advers olaylar, durvalumab grubundaki hastaların %40,6'sında ve karşılaştırma grubundaki hastaların %40,9'unda meydana geldi; ölüme yol açan tedaviyle ilişkili advers olaylar her iki grupta da %0,6 oranında meydana geldi. Durvalumab grubundaki hastaların %88,0'ına ve karşılaştırma grubundaki hastaların %83,2'sine radikal sistektomi yapıldı.

Perioperatif durvalumab ve neoadjuvan kemoterapi, tek başına neoadjuvan kemoterapiye kıyasla kanser sfesifik sağkalım ve genel sağkalım oranlarında önemli iyileşmeler sağlamıştır.

Neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal sistektomi, sisplatin tedavisine uygun kas invaziv mesane kanseri hastaları için standart tedavi yöntemidir. Perioperatif immünoterapinin eklenmesi sonuçları iyileştirebilir.

Yöntemler

Bu faz 3, açık etiketli, randomize çalışmada, kas invaziv mesane kanseri olan sisplatin almaya uygun hastaları, 1:1 oranında, dört kür boyunca her 3 haftada

bir neoadjuvan durvalumab + gemsitabin-sisplatin ve radikal sistektomiye takiben adjuvan sekiz kür boyunca her 4 haftada bir adjuvan durvalumab (durvalumab grubu) veya sadece neoadjuvan gemsitabin-sisplatin sonrası radikal sistektomi uygulanarak (karşılaştırma grubu) olmak üzere iki gruba ayırdık. Olaysız sağkalım, iki birincil sonlanım noktasından biriydi. Genel sağkalım ise temel ikincil sonlanım noktasıydı.

Kas invaziv mesane kanseri olan sisplatin tedavisine uygun hastalar için standart tedavi, pelvik lenf nodu diseksiyonu ile radikal sistektomiye takip eden neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi içerir. Kas invaziv mesane kanseri olan hastaların yaklaşık %50'sinde 3 yıl içinde tekrarlamaya görülür. Birkaç faz 1-2 çalışması ve faz 2 çalışması, kas invaziv mesane kanseri için neoadjuvan tedavi olarak immünoterapiyi platin bazlı kemoterapi ile birleştirmenin güvenliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmiştir ve sistematik bir inceleme, yanıt veren hastaların yüzdesinin, tek başına neoadjuvan kemoterapiye göre neoadjuvan immünokemoterapi ile daha yüksek olduğunu göstermiştir. Adjuvan ortamda, iki faz 3 çalışması, kas invaziv mesane kanserinde monoterapi olarak immün kontrol noktası inhibitörlerinin faydasını göstermiştir: yüksek riskli hastalık için ameliyattan sonra hastalıksız sağkalım, plaseboya kıyasla adjuvan nivolumab ile ve plaseboya kıyasla adjuvan pembrolizumab ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Durvalumab, programlanmış ölüm ligandı 1'e (PD-L1) bağlanan ve PD-L1'in programlanmış ölüm 1 ve CD80 ile etkileşimini engelleyen seçici, yüksek afiniteli bir insan IgG1 kappa monoklonal antikordur.

Hastalar

Uygun hastalar, histolojik veya sitolojik olarak belirlenmiş kas invaziv mesane kanseri olan 18 yaş ve üzeri; klinik tümör evresi T2, T3 veya T4a, N0 veya N1 ve M0 (Amerikan Ortak Kanser Komitesi AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun sekizinci baskısına göre¹⁶) olan; sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olan; kreatinin klirensi vücut yüzey alanının 1,73 m²'si başına

dakikada en az 40 ml olan; ve radikal sistektomiye tıbbi olarak uygun olan hastalardı. Daha önce kas invaziv mesane kanseri için sistemik kemoterapi veya immünoterapi almış hastalar ve saf nonürotelyal karsinom veya herhangi bir küçük hücreli histolojik özelliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Konvansiyonel ürotelyal karsinomlu hastalar ve diverjan diferansiyasyonlu (skuamöz veya glandüler) ürotelyal karsinomlu veya diğer histolojik alt tiplere sahip hastalar çalışmaya uygundu. Tümör PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için tarama sırasında alınan bir tümör biyopsi örneğine ihtiyaç duyulmuştur.

Sonuçlar

Kasım 2018'den Temmuz 2021'e kadar, 22 ülkeden toplam 1063 hasta randomizasyona tabi tutuldu; bunlardan 533'ü durvalumab grubuna, 530'u ise karşılaştırma grubuna atandı. Durvalumab grubundaki 530 hastanın 417'si (%78,7) ve karşılaştırma grubundaki 526 hastanın 389'u (%74,0) neoadjuvan tedaviyi tamamladı; advers olaylar, neoadjuvan tedaviyi tamamlamamanın temel nedeniydi (sırasıyla hastaların %15,5'inde ve %15,2'sinde). Durvalumab grubunda 2 hasta (%0,4) ve karşılaştırma grubunda 4 hasta (%0,8) hastalık progresyonu nedeniyle neoadjuvan tedaviyi bıraktı. Randomizasyona tabi tutulan hastalardan (tedavi amaçlı popülasyon), durvalumab grubunda 469'u (%88,0) ve karşılaştırma grubunda 441'i (%83,2) radikalsistektomigeçirdi. Her iki grupta da radikal sistektomi yapılmamasının en yaygın nedeni hasta kararıydı (durvalumab grubundaki hastaların %6,0'ı ve karşılaştırma grubundaki hastaların %6,8'i). Radikal veya parsiyel sistektomi geçiren hastalardan, durvalumab grubundaki 470 hastanın 424'ü (%90,2) ve karşılaştırma grubundaki 446 hastanın 399'u (%89,5) neoadjuvan tedavinin son dozundan sonraki 56 gün içinde sistektomi geçirdi. Neoadjuvan tedavinin son dozundan sistektomiye kadar geçen medyan süre durvalumab grubunda 39,0 gün (aralığı, 8 ila 118) ve karşılaştırma grubunda 38,0 gün (aralığı, 12 ila 333) idi. Durvalumab grubunda radikal sistektomi geçiren 469 hastadan 383'ü (%81,7; en az bir doz neoadjuvan tedavi alan hastaların %72,3'ü

[tedavi edilen popülasyon]) adjuvan tedaviye başladı. Bu 383 hastadan 288'i (%75,2; tedavi edilen popülasyondaki hastaların %54,3'ü) adjuvan tedaviyi tamamladı. Adjuvan tedavinin tamamlanmamasının temel nedenleri yan etkiler ve hastalığın nüksetmesiydi.

Etkinlik

Birincil analize göre, durvalumab grubundaki hastaların %33,8'inde (95% güven aralığı [GA], 29,8-38,0) ve karşılaştırma grubundaki hastaların %25,8'inde (95% GA, 22,2-29,8) patolojik tam yanıt (merkezi patoloji incelemesiyle değerlendirildiği üzere) elde edildi (risk oranı, 1,30; %95 GA, 1,09-1,56; $P=0,004$). Randomizasyona tabi tutulan tüm hastalar arasında, durvalumab grubunda 265 (%49,7) ve karşılaştırma grubunda 215 (%40,6) hasta, araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere T2'den düşük patolojik tümör evresine sahipti. Hastalarda sağkalım için medyan takip süresi 42,3 ay idi (aralığı, 0,03 ila 61,3). Durvalumab grubunda 187 hastada (%35,1) ve karşılaştırma grubunda 246 hastada (%46,4) advers olay meydana geldi. Tedavi amaçlı popülasyonda,

durvalumab grubunda 136 hastada (%25,5) ve karşılaştırma grubunda 169 hastada (%31,9) ölüm meydana geldi. Durvalumab grubunda tahmini genel sağ kalım %82,2 (95% CI, 78,7-85,2) ve karşılaştırma grubunda %75,2 (95% CI, 71,3-78,8) idi (ölüm için risk oranı, 0,75; %95 CI, 0,59-0,93; tabakalı log-rank testi-ne göre $P=0,01$)

Yorum

Kasa invaze mesane kanserlerinde neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiler, sisplatin almaya engeli olmayan ve istekli tüm hastalarda önerilmektedir. Çalışma dizaynı bu bakımdan önemlidir. Bir kola standart yaklaşım olan neoadj KT verilirken diğer kola durvalumab ile kombine edilmiş neoadj KT + adjuvan durvalumab verilmiştir. Standart yaklaşım neoadj KT olduğu için zaten plasebo kolu etik açıdan düşünülemezdi. Sonuçta durvalumab kolunda daha iyi genel sağkalım verileri ve ölüm riskinde azalma olması, buna karşın her iki kolda benzer yan etki oluşması, durvalumabı bu hastalarda önemli bir neoadj-adj tedavi seçeneği haline getirmiştir.

Evaluating Biparametric Versus Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Diagnosing Clinically Significant Prostate Cancer: An International, Paired, Noninferiority, Confirmatory Observer Study

Çeviri: Emre Korkmaz, Direnç Özbörü

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Klinik Olarak Önemli Prostat Kanserinin Tanısında Biparametrik ve Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemenin Değerlendirilmesi: Uluslararası, Eşleştirilmiş, Eşitsizlik ve Doğrulayıcı Bir Gözlemci Çalışması

Jasper J. Twilt Anindo Saha , Joeran S. Bosma et al
Eur Urol 2025 Feb;87(2):240-250.

Özet

Dünya'nın farklı kliniklerinden 62 radyoloğun katıldığı, prostatın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinden oluşan geniş bir veri birikimini kullanan, büyük ölçekli uluslararası bir çalışması yapılmış.

Benzer çalışmalar, genellikle tek merkezli veriler ve daha küçük raportör sayısı ile yürütülen ve bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlayan yapıdadır.

Sonuçlar, biparametrik MR'ın (bpMRG) klinik olarak anlamlı prostat kanserini teşhis etmede multiparametrik MR'dan (mpMRG) duyarlılık ve özgüllük olarak daha düşük olmadığını göstermektedir. İkinci bir analizde daha az deneyimli okuyucuların dinamik kontrastlı MR'da sınırlı ek avantaj elde ettiği gösterilmiş. Çalışma, bpMRI'nin tanısallı doğruluğunu destekleyen net, kesin ve geniş ölçekli retrospektif kanıtlar sunmakta olup, benzer amaçları araştıran gelecekteki prospektif klinik çalışmaların sonuçlarını destekleyecektir.

Giriş ve Amaç

Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hariç biparametrik manyetik rezonans görüntüleme (bpMRG), klinik olarak anlamlı prostat kanser-

ri tanısında multiparametrik MR'ın (mpMRG) potansiyel bir alternatifidir. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısında biparametrik manyetik rezonans görüntülemenin mpMRG'ye göre daha düşük etkililiğini değerlendirmek için kapsamlı bir uluslararası çok okuyuculu çok vakalı gözlemci çalışması yürütülmüştür.

Yöntemler

Daha önce prostat tedavisi görmüş veya KBK (Gleason evre 2) bulguları olan incelemeler hariç tutularak, dört Avrupa merkezinden 400 mpMRG incelemesi içeren bir gözlemci çalışması yürütülmüştür. Okuyucular, KBK ve mpMRG'yi sırayla değerlendirerek lezyona özgü Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) puanları (3-5) ve hasta düzeyinde bir şüphe puanı (0-100) atamışlardır. Hasta düzeyindeki bpMRI ile mpMRI csPCa tanısının kıyaslanabilirliği, alıcı işletim eğrisi altındaki alan (AUROC) ile birlikte PI-RADS 3'teki duyarlılık ve özgüllük kullanılarak %5'lik bir farkla değerlendirildi. İkincil sonuçlar arasında önemsiz prostat kanseri (GG1) tanısı, alternatif risk eşiklerinde tanı değerlendirmeleri, karar eğrisi analizleri (DCA'lar) ve okuyucunun uzmanlığını dikkate alan alt grup analizleri yer aldı. Referans standardı için histopatoloji ve 3 yıllık takip kullanıldı.

Temel bulgular ve sınırlamalar

Altmış iki okuyucu (45 merkez ve 20 ülke) katıldı. csPCa prevalansı %33 (133/400) idi; bpMRI ve mpMRI sırasıyla 0,853 (95% güven aralığı [GA], 0,819-0,887) ve 0,859 (95% GA, 0,826-0,893) AUROC değerlerine benzer değerler gösterdi, aralarındaki fark ise -0,6% idi (95% GA, -1,2% ila %0,1, $p < 0,001$). PI-RADS 3'te, bpMRI ve mpMRI'nin duyarlılığı sırasıyla %88,6 (95% CI, 84,8-92,3%) ve %89,4 (95% CI, 85,8-93,1%) idi, -0,9%'luk (95% CI, -1,7% ila 0,0%, $p < 0,001$) bir eşit olmayan fark ve sırasıyla %58,6 (95% CI, 52,3-63,1%) ve %57,7'lik (95% CI, 52,3-63,1%) özgüllük, %0,9'luk (95% CI, 0,0-1,8%, $p < 0,001$) bir eşit olmayan fark ile idi. Alternatif risk eşiklerinde, mpMRI duyarlılığı artırarak özgüllüğü azalttı. DCA, kanserden kaçınılan

senaryolarda mpMRI yolu için en yüksek net faydayı gösterirken, bpMRI yolu biyopsiden kaçınılan senaryolarda daha fazla fayda göstermiştir. Bir alt grup analizi, uzman olmayanlar için DCE MRG'nin sınırlı ek fayda sağladığını göstermiştir. Sınırlamalar arasında, biyopsilerin mpMRI görüntülemesine dayalı olarak yapılması ve okumaların sıralı bir şekilde gerçekleştirilmesi yer almaktadır.

Sonuçlar ve klinik çıkarımlar

bpMRI'nin AUROC'de csPCa tanısında mpMRI'den daha düşük etkili olmadığı, PI-RADS 3'teki duyarlılık ve özgüllüğünün de yüksek olduğu ve daha önce csPCa bulgusu olmayan ve prostat tedavisi görmemiş bireylerde de değerli olduğu bulunmuştur. Sonuçların genelleştirilebilirliğini araştırmak için ek randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma Tasarımı

Bu gözlemci çalışması, temel amacı bir yapay zeka (YZ) sisteminin csPCa'yı tespit etmede radyologlardan oluşan bir panele kıyasla daha düşük performans gösterip göstermediğini değerlendirmek olan büyük bir doğrulayıcı çalışma olan Prostat Görüntüleme-Kanser Yapay Zeka (PI-CAI) çalışmasının bir parçasıydı [17]. PI-CAI, geniş bir araştırmacı konsorsiyumundan ve prostat radyolojisi, üroloji ve YZ alanlarında uzmanlardan oluşan çok disiplinli bir bilimsel danışma kurulundan oluşuyordu (Ek materyal). PI-CAI'nin çalışma protokolü Clinicaltrial.gov'da (NCT05489341) kayıtlıydı. Ana sonuçları başka bir yerde ayrıntılı olarak açıklanmış [17] ve yöntemleri burada özetlenmiştir.

Gözlemci Çalışması

Çoklu okuyuculu çoklu vaka gözlemci çalışması, web tabanlı bir tıbbi görüntü görüntüleyici (grand-challenge.org/reader-studies) aracılığıyla yürütülmüş ve yorumların verimliliğini artırmak için bölünmüş çizim tasarımı kullanılmıştır. Yorumcular ve muayeneler, merkeze, csPCa prevalansına ve radyo-

log deneyimine göre tabakalandırılmış dört bloğa rastgele ayrılmıştır. Tüm radyologlar PI-RADS sürüm 2.1'e aşınaydı ve klinik uygulamada prostat MRG'si rapor etmişlerdi. Yorumlama iş akışına aşına olmak için çalışma öncesi eğitim uygulanmıştır. Çalışma boyunca yorumcular histopatolojik sonuçlardan habersiz kalmış ve onlara hastaya (yaş, PSA serum seviyesi, prostat hacmi, PSA yoğunluğu [PSAd]) ve taramaya özgü (tedarikçi ve yüksek b değeri ayrıntıları) bilgiler sağlanmıştır. Yorumcular, PI-RADS kriterlerine göre DCE görüntülemenin lezyon skorlamasındaki ikincil rolünü takip ederek, her hasta için sırayla bpMRI ve mpMRI'yi değerlendirmiştir. Yorumcular şüpheli lezyonlara PI-RADS 3–5 puanları tahsis ettiler ve csPca varlığı için hasta düzeyinde bir şüphe puanı (0 ila 100 arasında) atadılar. bpMRI değerlendirmesi tamamlandıktan sonra, yorumcuların DCE görüntülemesine körlükleri kaldırıldı ve tam mpMRI protokolünü (Ek materyaller Şekil S2) dikkate alarak bulgularını güncellemelerine izin verildi. Radyologların bloklarındaki tüm muayeneleri değerlendirmeleri gerekiyordu ve yorumlarını tekrar gözden geçiremediler. Her radyolog için minimum 5 haftalık bir sürenin ardından, uyumsuz yorumları ele almak için bir revizyon turu gerçekleştirildi (uyumsuz yorum örnekleri için Saha ve ark.'na bakın [17]). Bu revizyon sırasında, radyologlar tüm uyumlu yorumlara kör kaldılar ve yalnızca uyumsuz cevaplarını tekrar gözden geçirip düzeltmelerine izin verildi.

Sonuç Ölçümleri

Bu çalışmanın birincil sonuçları, alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alan (AUROC) ile değerlendirilen csPca'nın hasta düzeyindeki tanı performansı ve PI-RADS 3'teki duyarlılık ve özgüllüktü. AUROC, çeşitli eşikler genelinde tanı performansına dair içgörüler sağlasa da, PI-RADS'nin dahil edilmesi, DCE MRI'nın klinik karar verme üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini gerektirmektedir [21]. İkincil çıktılar arasında insignPca tanısı, iki alternatif risk eşliğinde duyarlılık ve özgüllük değerlendirmeleri yer alıyordu: (1) PI-RADS 4 ile birlikte PI-RADS 3 ile yüksek PSAd (0,15 ng/ml²) ve (2) yalnızca PI-RADS 4

ve Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR)/Avrupa Üroloji Derneği Ürolojik Görüntüleme Bölümü (ESUI) kriterlerine göre uzman (toplamda okunan >1000 vaka ve yılda >200 vaka) ve uzman olmayan (toplamda okunan <1000 vaka veya yılda <200 vaka) yorumcular arasında ayırım yapan bir alt grup analizi [22]. Her bir yolun net klinik faydasını araştırmak için bpMRI ve mpMRI'daki tüm risk eşiklerini içeren karar eğrisi analizleri (DCA'lar) gerçekleştirildi [23,24].

Sonuçlar

Tanısal Performanslar

bpMRI'nin AUROC'de mpMRI'ye göre daha düşük olmayan tanısal performansla sahip olduğu (–%0,6 fark [95% CI, –%1,2 ila %0,1], $p < 0,001$), PI-RADS 3'te ise duyarlılık (–%0,9 fark [95% CI, –%1,7 ila %0,0], $p < 0,001$) ve özgüllük (–%0,9 fark [95% CI, 0,0–%1,8], $p < 0,001$) gözlemlenmiştir.

bpMRI ile benzer sayıda csPca tanısı (117/133 [interkuartil aralık {IQR}: 112–124]) mpMRI ile benzer sayıda csPca tanısı (118/133 [IQR: 112–124]) ve benzer sayıda insignPca tanısı (39 [IQR: 32–44] - 40 [IQR: 32–44]) tespit edilmiştir. Şekil 1, bpMRI ve mpMRI'da hasta düzeyindeki PI-RADS skorlarının akış diyagramını göstermektedir. Okumaların %91'inde (5630/6174), bpMRI ve mpMRI'da aynı hasta düzeyinde PI-RADS skoru vardı.

Alternatif risk eşikleri

bpMRI ile karşılaştırıldığında, mpMRI her iki alternatif risk eşğinde de daha yüksek yanlış pozitif tanı pahasına artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (bkz. Tablo 3). PSAd 0,15 ng/ml² olan erkeklerde PI-RADS 4 ve PI-RADS 3 ile yapılan incelemeleri içeren bir eşikte, bpMRI, mpMRI'ye göre %1,6 (95% CI, %0,7–2,4) daha düşük duyarlılık ve %2,9 (95% CI, %1,7–4,1) daha yüksek özgüllük sergilemiştir. Duyarlılık ve özgüllük arasındaki denge PI-RADS 4'te daha yüksekti; bpMRI %3,8 (95% CI, %2,3–5,2) daha düşük duyarlılık ve %3,5 (95% CI, %2,2–4,8) oranında artan özgüllük sergilemiştir.

Karar eğrisi analizleri

Şekil 2, tüm risk eşiklerinde bpMRI ve mpMRI'yi de içeren tüm yollardaki DCA'ları göstermektedir. Kanser karşıtı senaryoları yansıtan ve Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları [5] tarafından tanımlanan önerilen biyopsi eşiklerine bağlı kalan %5 ila %10 arasında değişen eşik olasılıklarıyla mpMRI, biyopsileri PI-RADS 3 incelemeleriyle sınırlandırarak en yüksek net faydayı elde etmiştir. %10 ila %22 arasında, en yüksek net fayda, PSA'd 0,15 ng/ml² eşiğine sahip erkeklerde PI-RADS 4 ve PI-RADS 3 içeren mpMRI'de gözlenmiştir. %22 ila %30 eşik değerlerinde, PSA'd 0,15 ng/ml² incelemelerine sahip erkeklerde biyopsileri PI-RADS 4 ve PI-RADS 3 ile sınırlandıran bpMRI en yüksek net faydayı göstermiştir. Net faydanın müdahalelerdeki net azalma olarak ifade edildiği bir DCA, Ek Şekil 4'te gösterilmektedir.

Tartışma

PI-CAI okuyucu çalışması, daha önce csPCa bulgusu olmayan ve prostat tedavisi görmemiş erkeklerde AUROC ve PI-RADS 3'teki duyarlılık ve özgüllüğe dayanarak, bpMRI'nin csPCa tanısında mpMRI'den daha düşük olmadığını göstermiştir. Alternatif risk eşiklerinde, mpMRI, daha düşük özgüllük pahasına daha yüksek duyarlılıklarla ilişkilendirilmiştir. DCA'lar, iki mpMRI yolunun %22 eşik olasılığının altında en yüksek net faydaya sahip olduğunu ve bu eşğin üzerinde bir bpMRI yolunun avantajlı olduğunu göstermiştir. Son olarak, uzman olmayanlar için DCE MRI kullanımından önemli bir ek fayda gözlemlenemedi. Sonuçlarımız, bpMRI ve mpMRI arasında benzer csPCa tanı performansını gösteren mevcut düşük düzeyli kanıtları desteklemektedir. Bass ve ark. tarafından [14] 44 çalışmanın sonuçlarını bir araya getiren sistematik bir incelemede, bpMRI 0,870'lik bir AUROC ile ilişkilendirilmiştir. 17 çalışmadan oluşan bir alt kümeyi içeren bpMRI ve mpMRI'nin birebir karşılaştırmasında, yazarlar iki protokol arasında duyarlılık ve özgüllük açısından anlamlı bir fark göstermedi; duyarlılıklar %84 (95% CI, 73-91%) ve %89 (95% CI, 80-94%) ve özgüllük-

ler %79 (95% CI, 70-85%) ve %74 (95% CI, 56-87%) idi. MRI yönlendirmeli biyopsi yolu bağlamında, PI-RADS skoru biyopsi için hasta seçiminde önemlidir [21]. Raporların çoğunun bpMRI ve mpMRI arasında tutarlı PI-RADS skorları gösterdiğini, küçük bir kısmın PI-RADS <3'ten PI-RADS 3'e değiştiğini bulduk. Bu bulgular, özellikle düşük risk eşğinde, bpMRI'nin yüksek tanı değerini göstererek agresif kanseri gözden kaçırma riskini en aza indirdiğini göstermektedir. PI-RADS sürüm 2.1'e göre DCE MRI'nin rolü doğrultusunda, DCE MRI, bu hastaların klinik yönetimine fayda sağlayabilecek ara skorların sayısını azaltmaya yardımcı oldu. Bulgularımızla tutarlı olarak, Zawaideh ve arkadaşları [31], bpMRI ve mpMRI PI-RADS skorları (hastaların %86'sı) arasında yüksek benzerlik ve PI-RADS 3 vakalarında %8,7'lik bir azalma bildirdiler. Benzer şekilde, van der Leest ve arkadaşları [32] ve El-Shater Bosaily ve arkadaşları [33], sırasıyla %1,4 ve %4,4'lük belirsiz skorlarda azalma bildirdiler. Ek olarak, PI-RADS 3'ten 4'e yükseltmelerin %3'lük (206/6174 okuma) insidansını gözlemledik ve bu yükseltmelerin %29'unda csPCa görüldü. Yakın tarihli bir prospektif çalışma da benzer şekilde bu grup içinde yüksek sayıda yanlış pozitif gözlemledi [34]. DCA'lar, kanserden kaçınılan senaryolar da mpMRI'nin avantajlı olmaya devam ettiğini ve bpMRI stratejilerinin sağladığı net faydayı aştığını göstermiştir. Bu, de Oliveira Correia ve ark.'nın [26] bulgularıyla örtüşmekte olup, PI-RADS yükseltme kuralları kullanıldığında biyopsi kararları üzerinde önemli bir olumlu etki olduğunu vurgulamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği, %5-10 risk eşğinde biyopsi yapılmasını önermektedir [6]. %10 eşikteki net fayda farkı, bir ek csPCa vakasını teşhis etmek için 500 mpMRI incelemesi gerekliliğini ima etmekte ve çok sayıda hastayı DCE görüntülemesine tabi tutmanın kabul edilebilir olup olmadığı konusunda değerlendirmeleri teşvik etmektedir. Teşhis edilen csPCa vakası başına beşten az biyopsi yapma isteğinde (> %20 olasılık eşiği), yüksek PSA'li erkeklerde PI-RADS 4 ve PI-RADS 3'lü bpMRI'nin, Van der Leest ve ark.'nın [32] bulgularıyla tutarlı olarak mpMRI yolunu geride bıraktığını gözlemledik.

Sonuçlar

Bulgularımız, daha önce csPCa bulgusu olmayan ve prostat tedavisi görmemiş erkeklerde bpMRI'nin csPCa'yı tespit etmedeki tanısal kapasitesinin, AU-ROC tarafından belirlendiği gibi, mpMRI'den daha düşük olmadığını ve PI-RADS 3'teki duyarlılık ve özgüllüğünün de düşük olmadığını göstermektedir. Yüksek risk eşiklerinde DCE MRI'nin eklenmesi daha

yüksek duyarlılıklara yol açsa da, yanlış pozitif tanıların artması pahasına olmuştur. Uzman olmayan yorumcular için DCE MRI'nin sınırlı bir ek avantajı gözlenmiştir. Sonuç olarak, bpMRI, mpMRI'ye umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmakta ve prostat MRI incelemelerine olan artan talebe potansiyel bir çözüm sunmaktadır. Güvenli klinik uygulama sağlamak için bu geniş ölçekli retrospektif kanıtın doğrulanması için prospektif değerlendirme gereklidir.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2.Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2.Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek Infertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'ın Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Cep Kılavuzları 2024
61. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
62. Renal Transplantasyon Cerrahisi
63. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı
64. Nöroüroloji
65. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı
66. İdrar pH Değeri Optimizasyonunun Üriner Sistem Taş Hastalığı Profilaksisindeki Rolü
67. İdrar pH Değeri Optimizasyonunun Üriner Sistem Taş Hastalığı Profilaksisindeki Rolü
68. BNO 1045 (Canephron Uno) Kullanımı
69. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modellerinde Güncelleme

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni