

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

CİLT 10

SAYI 1

2026

Ağustos



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 10

SAYI 1

2026

Ağustos

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

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni” bültenini üyeleri ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız.

Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup 10 bölümden oluşmaktadır.

Bültene katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz. Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla,

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Nurettin Cem SÖNMEZ

Türk Üroloji Derneği Başkanı



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; operatif teknik bölümünde mikro-ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsisi ile aktif izlemde PSMA PET'in yeni rolü, böbrek kanserlerinde immünoterapi ve prostat kanserinde anksiyetenin prognoz üzerine etkisi gibi ilginç ve önemli konuları içeren toplam 10 derleme ve 2 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

Prof. Dr. Sedat SOYUPEK



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Mikro-Ultrason Eşliğinde Transperineal ve Transrektal Prostat Biyopsisi: Güncel Yaklaşım ve Klinik Perspektif 1
Giray Ergin, Burak Köprü

Derlemeler

2. Avrupa Üroloji Kongresi 2026 Üroonkoloji İzlenimleri 6
İlkin Hamid-Zada, Asif Yıldırım
3. Oligometastatik Prostat Kanseri Yönetimi: Kılavuzlar ve Kanıtlar Işığında 2026 Güncellemesi 13
Nurettin Cem Sönmez
4. Yüksek Riskli KİOMK'de BCG ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Kombinasyonları 17
Ahmet Tüfekçi, Sakıp Erturhan
5. İntravezikal Tedavide TAR Teknolojisi: Güncel Yaklaşımlar 21
Abdullah Gölbaşı, Ömer Şahin, Abdullah Demirtaş
6. PSMA PET/BT'nin Prostat Kanseri Aktif İzlemindeki Rolü 26
Umut Elboğa, Enes Yerdeş
7. İleri Evre Prostat Kanseri Depresyon, Anksiyete ve Diğer Psikiyatrik Sorunların Prognoz Üzerine Etkisi 37
Süleyman Sağır, İlker Gökçedağ

8.	Üreteroileal Anastomoz Darlıklarında Güncel Tedaviler Sedat Soyupek	40
9.	Oligorekürren Prostat Kanseriinde Optimal Tedavi Ahmet Boylu, Alper Ötünçtemur	47
10.	Metastatik Ürotelyal Kanseriilerde 2026 Güncel Tedavi Yaklaşımları Mustafa Yıldırım	52
11.	Lokalize ve Yüksek Riskli Böbrek Kanseriinde İmmunoterapinin Yeri Fatih Teker	58

Literatür Özeti

12.	Filippo Spreafico, Giovanna Gattuso, Marta G. Podda et al Long-term adverse effects of modern Wilms tumour therapies: implications for monitoring . <i>Nature Reviews Urology</i> (2026) Modern Wilms Tümörü Tedavilerinin Uzun Dönem Yan Etkileri: İzlem Açısından Güncel Yaklaşımlar Çeviri: Kerem Bursalı	61
13.	Transperineal versus Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Suartz CV, et al. <i>Clin Genitourin Cancer</i> (2026) Transperineal ve Transrektal Prostat Biyopsisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistematik Derlemesi ve Meta-Analizi Çeviri: Onur Zeytun	65

Mikro-Ultrason Eşliğinde Transperineal ve Transrektal Prostat Biyopsisi: Güncel Yaklaşım ve Klinik Perspektif

Giray Ergin¹, Burak Köprü²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

²Ankara Özel

Özet

Mikro-ultrason (micro-US), prostat dokusunun yüksek çözünürlüklü gerçek zamanlı görüntülenmesini sağlayan yeni nesil bir ultrason teknolojisidir. Yaklaşık 29 MHz frekans kullanan bu sistem, konvansiyonel transrektal ultrasonografiye kıyasla daha yüksek çözünürlük sunmakta ve prostat içerisindeki şüpheli alanların gerçek zamanlı olarak hedeflenmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle Prostate Risk Identification using Micro-Ultrasound (PRI-MUS) sınıflamasının geliştirilmesiyle birlikte mikro-US'nin klinik anlamlı prostat kanseri (csPCa) saptamadaki rolü daha sistematik hale gelmiştir. Son yıllarda yayımlanan prospektif çalışmalar ve OPTIMUM randomize çalışması, mikro-US hedefli biyopsinin mpMRI füzyon biyopsi ile benzer performans gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bu derlemede mikro-ultrason teknolojisinin temel prensipleri, PRI-MUS sınıflaması, transrektal ve transperineal biyopsi uygulamaları, mpMRI ile karşılaştırmalı veriler ve güncel guideline perspektifleri özetlenmiştir.

Giriş

Günümüzde prostat kanseri tanısında multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ve hedefli biyopsi uygulamalarının yaygınlaşması klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranlarını artırmıştır. Bununla birlikte mpMRI; maliyet, erişilebilirlik, öğrenme eğrisi, raporlayıcı bağımlılığı ve füzyon hataları gibi önemli kısıtlılıklara sahiptir. Bu nedenle gerçek zamanlı görüntüleme sağlayabilen alternatif yöntemlere olan ilgi artmıştır.

Mikro-ultrason teknolojisi, yaklaşık 70 mikron çözünürlük sağlayan 29 MHz yüksek frekanslı görüntüleme sistemi ile prostat dokusunun mikromarisini değerlendirebilmektedir (1). Bu çözünürlük, konvansiyonel ultrason sistemlerine göre yaklaşık üç kat daha yüksektir ve prostat kanserine ait duktal düzensizliklerin gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Mikro-Ultrasonun Temel Avantajları

Mikro-ultrason teknolojisinin prostat kanseri tanısında giderek daha fazla ilgi görmesinin temel nedeni gerçek zamanlı yüksek çözünürlüklü görüntüleme

sağlayabilmektedir. Konvansiyonel ultrason sistemlerine kıyasla daha yüksek çözünürlük sunması sayesinde prostat içerisindeki duktal düzensizlikler, heterojenite, hiperekojenik sınır kaybı ve stromal değişiklikler daha ayrıntılı şekilde değerlendirilebilmektedir.

Mikro-US'nin en önemli avantajlarından biri, tespit edilen şüpheli lezyonların aynı zamanda yapılan biyopsi sırasında doğrudan görülebilmektedir. Böylece mpMRI-US füzyon biyopsisinde karşılaşılabilen registration hataları azaltılabilir ve hedefleme gerçek zamanlı olarak yapılabilir (2).

Bir diğer önemli avantaj, ayrı bir görüntüleme seansı gerektirmemesidir. mpMRI tabanlı biyopsilerde MRI çekimi, raporlama ve füzyon işlemleri için ek zaman ve maliyet gerekirken, mikro-US aynı seansta tanı ve hedefleme imkanı sağlayabilmektedir.

Mikro-US'nin öğrenme eğrisinin, özellikle deneyimli prostat ultrasonografisi kullanıcılarında daha kısa olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca gerçek zamanlı görüntüleme sayesinde operatör biyopsi sırasında prostat anatomisini dinamik olarak değerlendirebilmektedir.

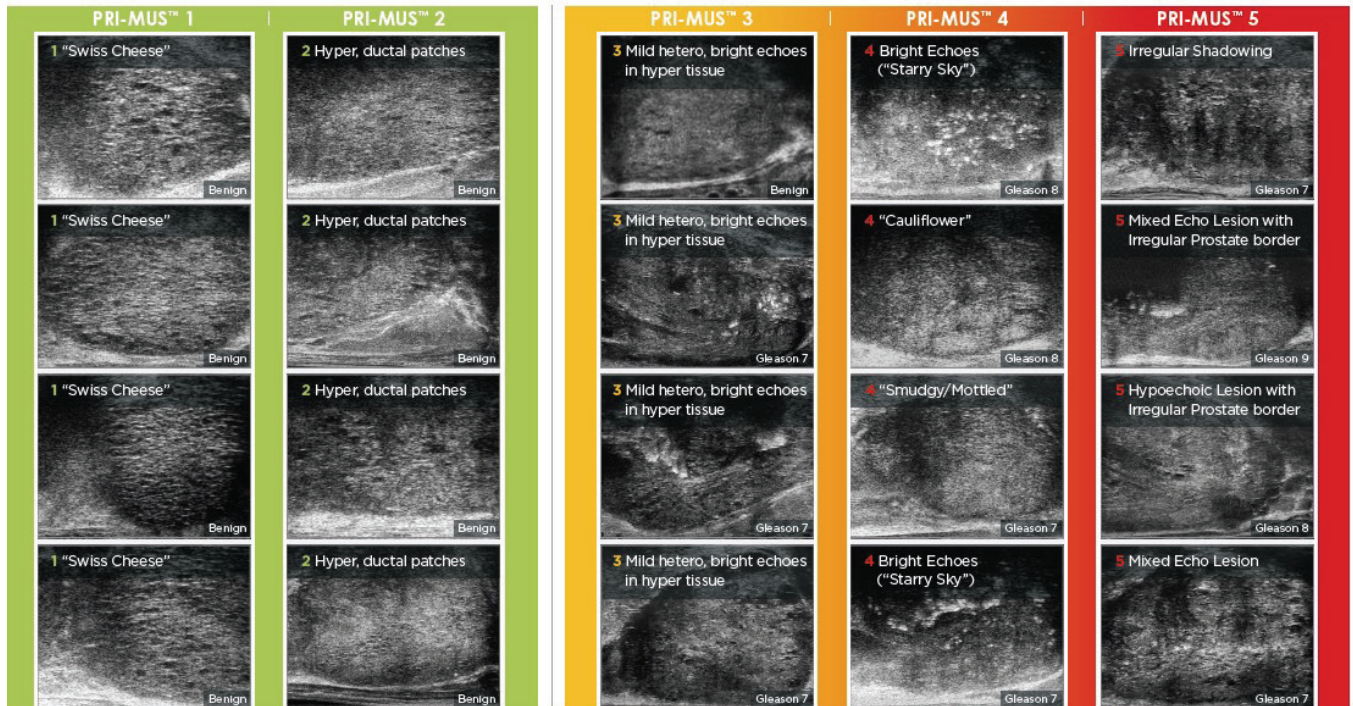
Maliyet etkinliği açısından da mikro-US dikkat çekmektedir. mpMRI erişiminin sınırlı olduğu mer-

kezlerde veya uzun bekleme sürelerinin bulunduğu sağlık sistemlerinde mikro-US daha erişilebilir bir alternatif olabilir.

Mikro-Ultrason ve PRI-MUS Sınıflaması

Mikro-ultrason için geliştirilen PRI-MUS (Prostate Risk Identification using Micro-Ultrasound) sınıflaması ilk kez Ghai ve arkadaşları tarafından 2016 yılında tanımlanmıştır (3). Bu çalışma, prostat dokusundaki ultrasonografik mikromimari değişikliklerin sistematik olarak sınıflandırılabilirliğini ortaya koymuş ve mikro-US'nin hedefli biyopsi pratiğinde standardizasyonu açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur.

PRI-MUS sistemi, mpMRI'daki PI-RADS yaklaşımına benzer şekilde prostat içerisindeki lezyonları 1 ile 5 arasında skorlamaktadır (**Şekil 1**). PI-RADS sisteminde olduğu gibi artan skor klinik anlamlı prostat kanseri olasılığındaki artışı temsil etmektedir. Farklı olarak PI-RADS multiparametrik manyetik rezonans sekanslarına dayalı bir değerlendirme sistemi iken, PRI-MUS tamamen gerçek zamanlı ultrasonografik morfolojik değişikliklere dayanmaktadır.



* The Initial PRI-MUS protocol was validated with data from 400 micro-ultrasound biopsy-based cine-loops matched to pathological results. The accompanying study has been published in the Journal of Urology: Ghai, S. et al., "Assessing Cancer Risk in Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Protocol of Prostate Risk Identification Using Micro-Ultrasound", Journal of Urology, Paper in Press: June 2016

PI-RADS değerlendirmesinde T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon sekansları ve dinamik kontrastlı incelemeler birlikte kullanılırken; PRI-MUS değerlendirmesi yüksek çözünürlüklü mikro-US görüntülerindeki duktal yapı bozukluğu, ekojenite değişiklikleri, heterojenite ve sınır düzensizlikleri üzerinden yapılmaktadır.

- PRI-MUS 1–2: Düşük malignite riski
- PRI-MUS 3: Şüpheli/equivocal alan
- PRI-MUS 4–5: Klinik anlamlı prostat kanseri açısından yüksek şüphe

PRI-MUS skoru arttıkça csPCa saptama oranlarının anlamlı şekilde yükseldiği de literatürde ki çeşitli yayınlarda ve meta-analizde gösterilmiştir (4). Özellikle PRI-MUS ≥ 4 lezyonlarda klinik anlamlı prostat kanseri olasılığı belirgin şekilde artmaktadır.

Transrektal Mikro-Ultrason Biyopsisi

Mikro-ultrason ilk olarak transrektal yaklaşım ile klinik kullanıma girmiştir. Transrektal mikro-US biyopsisi sırasında prostat gerçek zamanlı olarak detaylı biçimde değerlendirilmekte ve PRI-MUS açısından şüpheli alanlardan hedefli örnekleme yapılabilir. Özetle, Mikro-ultrason tekniğinin transperineal biyopsi ile kombinasyonu, gerçek zamanlı hedefleme avantajını korurken enfeksiyon oranlarını azaltabilmektedir. Özellikle anterior zon ve apeks lezyonlarının değerlendirilmesinde transperineal yaklaşımın avantaj sağladığı düşünülmektedir.

Erken dönem çalışmalarda mikro-US'nin csPCa saptamadaki performansının mpMRI ile benzer olabileceği bildirilmiştir. PRI-MUS ≥ 3 alanlardan alınan

biyopsi korlarında klinik anlamlı prostat kanseri riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (5).

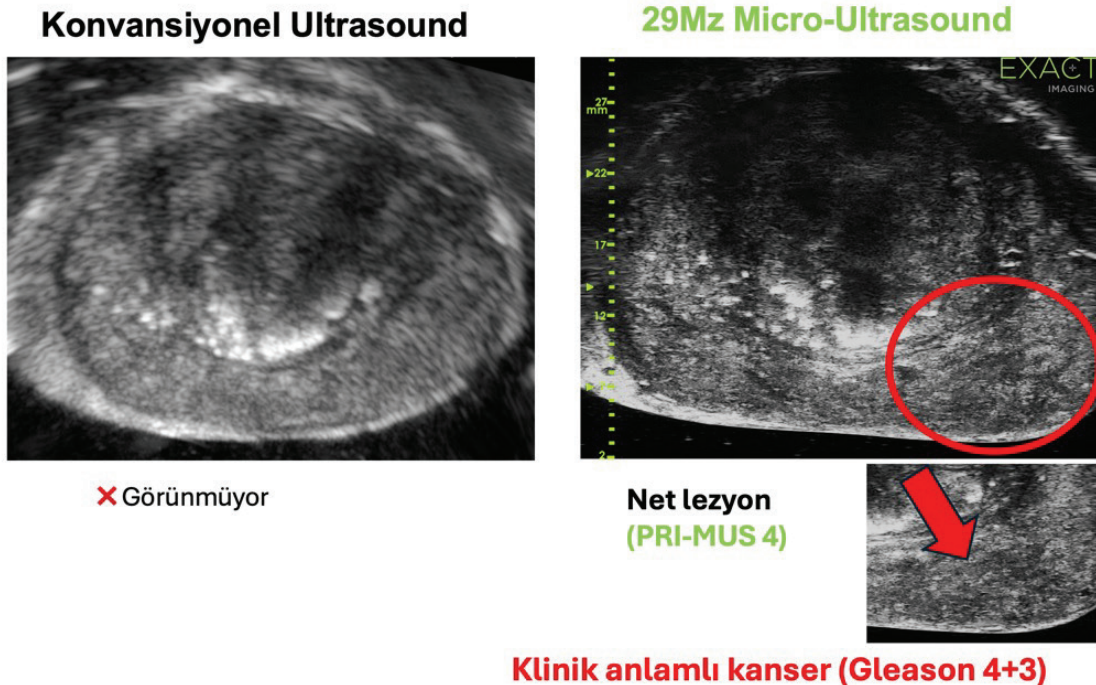
Transrektal yaklaşımın en önemli avantajları işlem süresinin kısa olması, öğrenme eğrisinin nispeten daha düşük olması ve lokal anestezi altında kolay uygulanabilmesidir. Bununla birlikte enfeksiyon riski ve özellikle antibiyotik dirençli organizmalarla ilişkili sepsis komplikasyonu transrektal biyopsinin temel dezavantajı olmaya devam etmektedir.

Transperineal Mikro-Ultrason Biyopsisi

Son yıllarda prostat biyopsisinde transperineal yaklaşım giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır. Özellikle enfeksiyon riskinin belirgin şekilde daha düşük olması nedeniyle birçok merkezde transperineal biyopsi standart yaklaşım haline gelmeye başlamıştır.

Mikro-ultrason teknolojisinin transperineal biyopsi ile kombinasyonu, gerçek zamanlı hedefleme avantajını korurken enfeksiyon oranlarını azaltabilmektedir. Özellikle anterior zon ve apeks lezyonlarının değerlendirilmesinde transperineal yaklaşımın avantaj sağladığı düşünülmektedir.

Mikro-US eşliğinde transperineal biyopsi sırasında şüpheli alanların doğrudan görüntülenebilmesi, sistematik örnekleme ile kombine edildiğinde csPCa saptama oranlarını artırabilmektedir (**Şekil 2**).



Şekil 2. Konvansiyonel transrektal ultrasonografi ile 29 MHz mikro-ultrason görüntülerinin karşılaştırılması.

Bununla birlikte işlem süresinin transrektal yön-teme kıyasla daha uzun olması ve genellikle birçok merkezlerde genel anestezi gereksinimi gibi faktörler halen önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır.

Günümüzde kullanımda olan transrektal ultrasonografi cihazlarının bir dezavantajı olarak transrektal yaklaşımdan transperineal yaklaşıma geçmek için ek ekipman ihtiyacının ve buna bağlı ek maliyet ihtiyacının olmasıdır. Ancak mikroultrason cihazında ek bir ekipmana ihtiyaç duymadan transperineal veya transrektal prostat biyopsisi gerçekleştirilebilir.

Mikro-Ultrason ve mpMRI Karşılaştırması

Mikro-ultrasonun prostat kanseri tanısındaki en önemli tartışma alanı, mpMRI'ye alternatif olup olmayacağıdır. Güncel veriler, özellikle biyopsi-naif hastalarda mikro-US'nin cSPCa saptama performansının mpMRI füzyon biyopsi ile benzer düzeyde olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konudaki en güçlü veriler OPTIMUM çalışmasından elde edilmiştir. Kinnaird ve arkadaşlarının yayımladığı bu çok merkezli randomize çalışmada, mikro-US hedefli biyopsinin mpMRI füzyon biyopsiye non-inferior olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmada Grade Group ≥ 2 prostat kanseri saptama oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

OPTIMUM çalışmasının dikkat çekici yönlerinden biri, mikro-US'nin gerçek zamanlı görüntüleme avantajı sayesinde ayrı bir MRI randevusu ve füzyon yazılımı gereksinimini azaltabilme potansiyelidir. Bununla birlikte mevcut veriler ışığında mikro-US'nin mpMRI'nin tamamen yerine geçtiğini söylemek için henüz erken olduğu, ancak seçilmiş hasta gruplarında tamamlayıcı veya alternatif bir yaklaşım olma potansiyeli taşıdığı düşünülmektedir.

Bununla birlikte mpMRI'nin ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve lokal evreleme açısından halen önemli avantajları bulunmaktadır. Bu konuda çeşitli çalışmalar devam etmektedir.

Guideline Perspektifi

EAU, AUA ve NCCN guideline'larında prostat biyopsisi öncesinde mpMRI kullanımı halen güçlü şekilde önerilmektedir (7-9). Güncel guideline'larda mikroultrason henüz standart yaklaşım olarak yer almakla birlikte umut verici ve gelişmekte olan bir teknoloji olarak değerlendirilmektedir.

EAU guideline'ı, mikro-US'nin cSPCa saptama açısından umut verici sonuçlar verdiğini ancak geniş ölçekli validasyon çalışmalarına ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. AUA ve NCCN guideline'larında da benzer şekilde mikro-US için kanıt düzeyinin gideerek arttığı ancak halen daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Özellikle OPTIMUM çalışmasının yayımlanmasının ardından gelecekteki guideline güncellemelerinde mikro-US'nin daha güçlü şekilde yer alması beklenmektedir.

Sonuç

Mikro-ultrason, prostat biyopsisinde gerçek zamanlı hedefleme sağlayabilen ve klinik anlamlı prostat kanseri saptamada umut verici sonuçlar gösteren yeni nesil bir görüntüleme yöntemidir. PRI-MUS sınıflamasının geliştirilmesiyle birlikte mikro-US'nin standardizasyonu artmış ve hedefli biyopsi uygulamaları daha sistematik hale gelmiştir.

Özellikle transperineal yaklaşım ile kombine edildiğinde enfeksiyon riskini azaltırken gerçek zamanlı hedefleme avantajını koruyabilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Güncel veriler, mikro-US hedefli biyopsinin mpMRI füzyon biyopsiye yakın performans gösterebildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte mpMRI'nin lokal evreleme ve çok parametrelili değerlendirme avantajları devam etmektedir.

Önümüzdeki dönemde daha geniş randomize çalışmalar ve guideline güncellemeleri ile mikroultrasonun prostat kanseri tanısındaki yerinin daha net belirlenmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dias AB, Patel M, Haas EM, et al. Current Role in Prostate Cancer Diagnosis and Future Perspectives of Micro-Ultrasound. Curr Opin Urol. 2023;33(2):111-118.

2. Eure G, Fanney D, Lin J, et al. Comparison of conventional transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging and micro-ultrasound for visualizing prostate cancer in an active surveillance population. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(6):E186-E192.
3. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, et al. Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification Using Micro-Ultrasound (PRI-MUS). *J Urol*. 2016;196(2):562-569.
4. Zhang M, Tang J, Li YM, et al. Micro-Ultrasound Imaging for Accuracy of Diagnosis in Clinically Significant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Front Oncol*. 2019;9:1368.
5. Wang B, Shnier R, Lee J, et al. Detection of clinically significant prostate cancer by micro-ultrasound-informed biopsy. *World J Urol*. 2023;41(2):477-484.
6. Kinnaird A, Luger F, Cash H, et al. Microultrasound-guided vs MRI-Guided Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis: The OPTIMUM Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;333(19):1679-1687.
7. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2026. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026.
8. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline 2023.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. Version 2025.

Avrupa Üroloji Kongresi 2026 Üroonkoloji İzlenimleri

İlkin Hamid-Zada¹, Asif Yıldırım¹

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

PROSTAT KANSERİ

a. Epidemiyoloji

Stockholm3 çalışması

Stockholm3 testinin PSA sonrası bir “ayırt edici test” olarak kullanılması, gereksiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerini %60 ve prostat biyopsi oranlarını anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Özellikle PSA ≥ 3 ng/ml olan hastalarda uygulandığında klinik olarak anlamlı kanser tanısını kaçırmadan maliyet verimliliği sağlayan bu strateji, gereksiz ileri görüntüleme ve invaziv işlemleri minimize ederek prostat kanseri taramasında daha etkin bir model sunmaktadır.

Prostat Kanseri Taramasında 30 Yıllık Prospektif İzlem: Göteborg Randomize Popülasyon Temelli Tarama Çalışması Analizi

İsveç’in Göteborg kentinde 50–64 yaş aralığındaki 20.000 hasta ile gerçekleştirilen ve prostat kanseri literatüründeki en uzun süreli verilerden birini sunan bu randomize kontrollü çalışma, düzenli PSA taramasının uzun vadeli onkolojik sonuçlarını ortaya

koymuştur. Otuz yıllık takip verilerine göre, iki yılda bir uygulanan PSA tarama protokolü, prostat kanserine özgü mortalite oranlarında anlamlı bir azalma sağlamıştır. Tarama kolunda kontrol grubuna oranla yaklaşık %30 daha fazla prostat kanseri saptanması, sistemin “aşırı tanı” eğilimini açıkça ortaya oymuştur. Çalışma süresi uzadıkça taramanın koruyucu etkisinin arttığı ve aşırı tanı yükünün bir miktar azaldığı gözlemlenmiştir. Tarama kolunda elde edilen bulgular PSA taramasının mortalite avantajını korurken; gereksiz biyopsi ve klinik olarak önemsiz kanser tanılarını minimize ettiği izlenmiştir.

b. Tanı ve risk sınıflaması:

PRAISE-U çalışması

PRAISE-U çalışmasında, İrlanda, İspanya (Galicia ve Althaia), Polonya ve Litvanya’da yürütülen pilot uygulamalarda 85.000’den fazla erkeğe tarama daveti gönderilmiş, 13.000’in üzerinde katılımcı ile yaklaşık %15’lik bir katılım oranına ulaşılmıştır. PRAISE-U protokolü, 50–69 yaş arası erkeklerde iki aşamalı bir risk sınıflandırma modeline dayanmaktadır. İlk aşamada PSA düzeyi 3 ng/ml üzerinde bulunan bireyler, Rot-

terdam Prostat Kanseri Risk Hesaplayıcısı (RPCRC) ve/veya PSA dansitesi kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım sayesinde PSA yüksekliği saptanan hastaların tamamı ileri görüntülemeye yönlendirilmemiş, ilk risk değerlendirmesi sonucunda hastaların %42–58’inde multiparametrik MRG (mpMRG) gereksinimi ortadan kaldırılmıştır. İkinci aşamada yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalar mpMRG incelemesine alınmıştır. Toplam 675 mpMRG değerlendirmesinde PI-RADS 1–2 lezyon saptanan hastaların büyük çoğunluğunda biyopsiden kaçınılırken, PI-RADS 4–5 grubundaki hastaların önemli kısmına doğrudan biyopsi uygulanmıştır. Klinik karar vermenin en zor olduğu PI-RADS 3 grubunda ise ikinci bir risk sınıflandırması (RS2) kullanılmış; bu sayede hastaların %64’ünde biyopsi gereksiz bulunarak güvenle ertelenmiştir.

Histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde, biyopsi yapılan hastalarda prostat kanseri saptanma oranı %54–88 arasında değişirken, klinik olarak anlamlı prostat kanseri (csPCa) oranları %20–80 seviyelerine ulaşmıştır.

PRAISE-U çalışmasının ortaya koyduğu sonuçlar, gereksiz biyopsi oranlarını yaklaşık %50 azaltabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, yapılan biyopsilerde klinik olarak anlamlı prostat kanseri yakalama oranlarının artması, risk tabanlı tarama stratejilerinin hem tanısal doğruluğu hem de sağlık kaynaklarının etkin kullanımı açısından önemli avantajlar sunduğunu doğrulamaktadır. PRAISE-U çalışması devam etmektedir ve sonlandığında prostat kanseri taramasında standart yaklaşım ortaya konabilir.

PRIMARY 2 çalışması

⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT, Prostat mpMRG’da (özellikle PI-RADS 2–3) şüpheli ama net olmayan prostat kanseri hastalarında biyopsi kararını iyileştirmek için incelendi. PRIMARY 2 faz 3 çalışmasında, hastaların yaklaşık %49’unda biyopsi yapılmadan aktif izlem mümkün oldu. Buna rağmen klinik olarak anlamlı prostat kanseri yakalama oranı, standart biyopsi yaklaşımına göre daha düşük olmadı. Ayrıca biyopsiler daha hedefli yapılabilirdi. Sonuç olarak bu çalışma, gereksiz biyopsileri önemli ölçüde azaltırken ciddi kanserleri kaçırmadan tanı koymayı sürdürebiliyor.

c. Lokal ve lokal ileri evre prostat kanseri tedavi ve takip

PRISMA-PET çalışması

Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT, ¹⁸NaF-PET/BT ile karşılaştırıldığında daha fazla metastaz saptayarak hastalığın evresini ve tedavi planını daha yüksek oranda değiştirmiş ve daha agresif tedavi verilmesini sağlamıştır. Progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Özellikle yüksek riskli hastalarda, uzun vadede ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT lehine bir avantaj eğilimi görüldü. Sonuç olarak, ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT, hastalığın daha doğru evrelenmesini ve tedavi kararlarını etkiliyor; sağkalım farkı net değil ama uzun vadede fayda potansiyeli var.

Radikal Prostatektomi Öncesi ^[177Lu] Lu-PSMA-617 ile Tedavi Edilen Yüksek Riskli Lokalize Prostat Kanseri Hastalarında Biyokimyasal Nüks ve Güvenlik: LuTectomy Çalışmasının Takip Sonuçları

Yüksek riskli lokalize prostat kanseri hastalarında cerrahi öncesi neoadjuvan Lutetium-177 PSMA-617 değerlendiren LuTectomy çalışmasında, 45,6 aylık ortalama takip süresi sonunda hastaların yarısında biyokimyasal nüks geliştiği ve nüksüz sağkalım süresinin 32,1 ay olduğu saptanmıştır. Nüks gözlenen hastaların büyük çoğunluğu kurtarma radyoterapisi alırken, metastatik sürece ilerleyen az sayıda hastada Enzaltamide tedavisine geçilmiştir. Ciddi bir toksisite veya tedavi kaynaklı ölüm vakasına rastlanmaması, cerrahi öncesi bu stratejinin güvenle uygulanabilir olduğunu göstermiş; yöntemin klinik etkinliğinin netleştirilmesi için daha geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır.

Orta ve Yüksek Riskli Prostat Kanseri Radikal Prostatektomi Sırasında Genişletilmiş ve Sınırlı Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonunun Karşılaştırılması: Faz 3 Randomize Çalışmanın 10 Yıllık Onkolojik Takip Sonuçları

Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyon (ePLND) ile sınırlı lenf nodu diseksiyonunun karşılaştırdığı

çalışmada; genel popülasyon bazında biyokimyasal nüksüz sağkalım (HR: 0,91; p=0,556), metastazsız sağkalım (HR: 0,63; p=0,187) ve kansere özgü sağkalım (HR: 0,99; p=0,988) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna rağmen, ISUP grade 3–5 hasta grubunda yapılan alt grup analizleri; ePLND uygulamasının biyokimyasal nüksüz sağkalımı (HR: 0,52; p=0,042) ve özellikle metastazsız sağkalımı (HR: 0,2; p=0,020) belirgin şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, genel hasta grubunda genişletilmiş cerrahinin üstünlüğü kanıtlanamamış olsa da ISUP grade 3-5 hasta grubunda ePLND'nin anlamlı uzun dönem onkolojik fayda sağladığı ve bu spesifik popülasyonda standart yaklaşım olarak benimsenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Orta Riskli Prostat Kanserinde MR Kılavuzluğunda Transüretral Ultrason Ablasyonu (TULSA) ile Robotik Radikal Prostatektominin Karşılaştırıldığı Randomize Kontrollü Çalışma: Erken Perioperatif Sonuçlar (CAPTAIN Çalışması)

Ablasyon tedavileri ile cerrahiye doğrudan karşılaştıran ilk büyük ölçekli faz 3 çalışma olan CAPTAIN, orta riskli prostat kanseri (PSA $\leq$ 20 ng/ml, ISUP 2–3) yönetiminde MRG eşliğinde Transüretral Ultrason Ablasyonu (TULSA) ile robotik radikal prostatektomi modalitelerini randomize karşılaştırmıştır. Toplam 211 hastanın (148 TULSA, 63 Robotik Cerrahi) dahil edildiği çalışmanın erken perioperatif verileri; TULSA yönteminin sifıra yakın kan kaybı (0 ml'ye karşı 150 ml; p<0,001), daha kısa hastanede kalış süresi (0,3 güne karşı 1,1 gün; p<0,001) ve ilk hafta içinde daha düşük ağrı skorları ile belirgin bir minimal invaziv üstünlük sergilediğini ortaya koymuştur. Kateterizasyon süresinin TULSA grubunda daha uzun olmasına rağmen (13 güne karşı 8 gün; p<0,001), bu hastaların günlük aktivitelere ve profesyonel hayata daha hızlı döndüğü, ayrıca ilk 30 günlük süreçte genel sağlık durumlarının daha iyi seyrettiği gözlenmiştir. Fonksiyonel sonuç analizlerinde, 6. ay verileri itibarıyla idrar kontinansı ve erektile fonksiyonun korunması noktasında TULSA grubunun cerrahi kola göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha başarılı olduğu saptanmıştır (%50'ye karşı %24; p<0,05). Onkolojik

sonuçları henüz erken evrede olsa da mevcut bulgular TULSA'nın, fonksiyonel sonuçları iyileştiren ve hızlı iyileşme periyodu sunan güçlü bir tedavi alternatifi olduğunu teyit etmektedir

d. Metastatik prostat kanseri tedavi ve takip

Yeni Nesil ARPI'ler Arasındaki Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri: Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri (mHSPK) Hastalarında Gerçek Dünya Kanıtı (RWE) RECOmmEnD Çalışması Analizi

RECOmmEnD çalışması kapsamında 315 metastatik hormon duyarlı prostat kanseri hastasında yapılan analiz; Darolutamide'in %18,4'lük ilaç etkileşim oranıyla, Apalutamide (%38,6) ve Enzalutamide'e (%37,8) kıyasla belirgin şekilde daha düşük bir etkileşim profiline sahip olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Bu güvenli profil sayesinde Darolutamide grubunda ilaç etkileşimi kaynaklı yan etki riski (%0,1), ilaç kesme önerisi (%0,1) ve doz ayarlama gereksinimi (%11,2) diğer ajanlara göre çok daha düşük seviyelerde gerçekleşmiştir.

Yüksek Riskli Metastatik Olmayan Hormon Duyarlı Prostat Kanserinde Güncel Yaklaşımlar

Yüksek riskli metastatik olmayan hormon duyarlı prostat kanseri (nmHSPK) tanılı hastalarda Enzalutamide ve Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT) kombinasyonunu değerlendiren faz III EMBARK çalışması, Enzalutamide ve ADT birlikteliğinin 5 yıllık metastazsız sağkalım oranlarını, standart ADT koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymuştur (%87,3'e karşı %71,4; HR 0.42; p<0,001). Enzalutamide monoterapisi de metastazsız sağkalım açısından tek başına ADT'ye göre üstünlük gösterse de (%80'e karşı %71,4; HR 0.63; p=0,005), bu yaklaşımın daha erken dönemde tedaviye yeniden başlama gereksinimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p<0,001). Kombinasyon tedavisinin en etkin seçenek olduğunu doğrularken; enzalutamid monoterapisinin hormonal semptomların daha hızlı gerilemesi gibi avantajlar sunmasına karşın, jinekomasti ve erektile disfonksiyon gibi yan etki risklerini beraberinde getirdiği gözlenmiştir. Alt grup analizlerinde önceki lokal tedavi mo-

dalitelerinden bağımsız olarak etkinliğin korunduğu izlenmiş olup, yüksek riskli biyokimyasal nüks yönetiminde standart yaklaşımın Enzalutamide $\pm$ ADT olduğu; monoterapinin sağkalım üzerinde bir avantaj sağlamadığı vurgulanmıştır.

Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nüks Gelişen Hastalarda Prostat Kanseri Saptamasında ⁶⁴Cu-SAR-Bis-PSMA Versus ⁶⁸Ga PSMA-11 PET BT'nin Prospektif Karşılaştırılması: Co-PSMA Çalışması

PSMA-PET, biyokimyasal nüks yönetimini önemli ölçüde iyileştirmiş olsa da özellikle düşük PSA seviyelerinde saptama oranları halen sınırlıdır. ⁶⁴ Cu-SAR-bis-PSMA'nın sahip olduğu çift bağlanma yapısı ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması, hasta başına saptanan ortalama lezyon sayısında (1.26'ya karşı 0.48; $p < 0,001$) ve toplam lezyon sayısında (63'e karşı 24) ⁶⁸ Ga-PSMA-11'e göre dramatik bir artış sağlamıştır. Tanısal doğruluk analizleri, ⁶⁴ Cu-SAR-bis-PSMA lehine belirgin bir yüksek doğru pozitiflik (%71'e karşı %29) ve düşük yanlış negatiflik oranı (%21'e karşı %65) sergilemiştir. Klinik yönetim açısından hastaların %44'ünde tedavi planını değiştiren bu bulgular, nüks odaklarının daha hassas tespiti sayesinde hastaların önemli bir kısmının izlem sürecinden aktif radyoterapi aşamasına geçmesini sağlamıştır.

MESANE KANSERİ

Yüksek Riskli Kas İnvazyonu Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK) Adjuvan İntravezikal Tedavi Olarak BCG + Mitomisin ile Tek Başına BCG Karşılaştırması: ANZUP 1301

ANZUP 1301 çalışması, daha önce intravezikal tedavi almamış yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) olgularında intravezikal BCG ve Mitomisin-C (MMC) kombinasyonunun etkinliğini ve hasta yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini standart intravezikal BCG monoterapisi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Onkolojik sonuçlar bakımından hastaliksız sağkalım oranları her iki grupta benzer seyretmiştir. Klinik yönetim açısından kombinasyon stratejisi %39 oranında daha az BCG kullanımı sağla-

mış ve daha düşük tedavi bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir. Yan etki açısından her iki grupta benzer olduğu gözlenmiştir. Yaşam kalitesi parametrelerinde, genel yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon skorları gruplar arasında benzerlik gösterirken, idrar semptom skorlarının (AUASI) kombinasyon lehine anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptanmıştır ($p = 0,03$).

Netice itibarıyla ANZUP 1301 çalışması, BCG + Mitomisin-C kombinasyonunun standart BCG tedavisi ile benzer etkinlikte olduğunu, daha iyi tolere edildiğini, daha az ilaç kaynağı gerektirdiğini ve yaşam kalitesi açısından özellikle semptom kontrolünde avantajlı bir profil sunduğunu teyit etmektedir.

Boyutu 3 cm'den Büyük Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Holmiyum Lazer En-Blok Rezeksiyon ile Konvansiyonel TURBT Karşılaştırması: Prospektif Randomize Bir Çalışmadan Güvenlik ve Orta Vadeli Onkolojik Sonuçlar

Boyutu 3 cm'den büyük kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde holmiyum lazer en-blok rezeksiyon (HoLRBT) ile geleneksel transüretral mesane tümörü rezeksiyonunun (TURBT) perioperatif ve onkolojik sonuçlarını karşılaştırmıştır. Holmiyum lazer grubundaki tümör boyutlarının daha büyük olmasına rağmen perioperatif güvenlik açısından belirgin avantajlar saptanmıştır. HoLRBT kolunda mesane perforasyonu riski konvansiyonel yöntemle göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken (%2,2'ye karşı %21,6; $p = 0,004$), postoperatif kateterizasyon süresinin de daha kısa olduğu (24 saate karşı 48 saat; $p = 0,031$) gözlenmiştir. Patolojik değerlendirme kapasitesi açısından incelendiğinde, lazer rezeksiyonun T1 evresindeki tümörleri saptama oranının daha yüksek olduğu ($p = 0,01$) ve daha doğru evreleme imkânı sunduğu görülmüştür. Buna karşın kas görülme oranında fark saptanmamıştır. Ortalama 35 aylık izlem süresince hastaliksız sağkalım ($p = 0,696$) ve genel sağkalım ($p = 0,717$) oranlarında gruplar arasında istatistiksel bir fark izlenmemesi, HoLRBT'nin onkolojik güvenilirliğini teyit etmiştir.

Sonuç olarak holmiyum lazer en-blok rezeksiyonun, büyük mesane kitlelerinde daha düşük komplikasyon oranları ve daha nitelikli histopatolojik örneklemeye sağlayan, cerrahi başarısı konvansiyonel

yöntemlerle eşdeğer ve güvenli bir alternatif olduğu vurgulanmaktadır.

Nectin-4 Hedefli Floresan Görüntüleme: Preklinik Doğrulamadan İlk İnsan Uygulamasına

Mesane kanseri hücrelerinde yüksek ekspresyon gösteren Nectin-4 proteinini hedefleyen yeni bir floresan probun (Indosiyenin Yeşili + Enfortumab Vedotin) tanısıl etkinliğini ve cerrahi performansını değerlendirmiştir. İlk insan uygulaması sonuçlarına göre, Nectin-4 hedefli görüntüleme tekniği, standart beyaz ışık sistoskopisine kıyasla in vivo tanısıl doğruluğu anlamlı düzeyde artırmış (%96'ya karşı %85,6) ve tümör sınırlarını belirleme başarısını %91,1 seviyesine taşımıştır. Preklinik modellerde tam rezeksiyon oranını yaklaşık 2 kat artıran bu teknoloji, özellikle rezidü tümör ve karsinoma in situ (CIS) lezyonlarının gerçek zamanlı tespitini kolaylaştırırken, klinik uygulamada güvenli ve yönetilebilir bir profil sergilemiştir.

CREST Çalışması: Yüksek Riskli KİOMK'ta Sasanlimab ve BCG Kombinasyonu

Yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri popülasyonunda PD-1 inhibitörü olan Sasanlimab ile BCG kombinasyonu değerlendirilmiştir. Sasanlimab + BCG kombinasyonu olaydan bağımsız sağkalım (EFS) riskini standart BCG koluna göre %32 oranında azaltmıştır (HR: 0.68; p = 0,009). Özellikle CIS hastalarında tam yanıtın kalıcılığını artıran bu strateji, yaşam kalitesini korurken yönetilebilir düzeyde immün ilişkili yan etkilerle seyretmiştir. Bu bulgular, Sasanlimab + BCG kombinasyonunun yüksek riskli mesane kanserinde, özellikle T1 ve CIS alt gruplarında yeni bir standart tedavi modeli olabileceğine işaret etmektedir.

Sistektomi Öncesi ctDNA Yükü, Doğrudan Radikal Sistektomiden Fayda Görebilecek Hastaları Belirleyebilir mi?

Mesane kanserinde ameliyat öncesi ctDNA (dolaşımdaki tümör DNA'sı) yükünün prognostik değeri, doğrudan radikal sistektomi uygulanan 120 hasta da değerlendirilmiştir. Neoadjuvan tedavi almayan hastaların dahil edildiği çalışmada ctDNA düzeyleri; saptanamayan, düşük yük (<2.5 MTM/ml) ve yüksek

yük (≥ 2.5 MTM/ml) olarak sınıflandırılmıştır. Medyan 17 aylık takip sonunda, yüksek ctDNA yükünün belirgin şekilde daha kötü nüksüz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Üçüncü aydaki nüksüz sağkalım oranı ctDNA'sı saptanamayan hastalarda %100, düşük yüklü grupta %93,3 ve yüksek yüklü grupta %56 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde düşük ctDNA yükünün nüks riskini 5,5 kat, yüksek ctDNA yükünün ise 11,8 kat artırdığı gösterilmiştir.

Bu veriler, ameliyat öncesi ctDNA yükünün doğrudan cerrahiye gidecek hastalarda onkolojik sonuçları güçlü şekilde öngördüğünü ve yüksek ctDNA yüküne sahip hastalarda neoadjuvan sistemik tedavilerin değerlendirilmesine yardımcı olabilecek önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Lenf Nodu Pozitif Ürotelyal Karsinomda Enfortumab Vedotin ve Pembrolizumab Tedavi Sonuçları

Lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinom yönetiminde birinci basamak tedavi olan Enfortumab Vedotin (EV) + Pembrolizumab kombinasyonunun, radikal sistektomi adayı lenf nodu pozitif hastalar üzerindeki 16 merkezi kapsayan retrospektif bir analizle sunulmuştur. Toplam 45 hastanın dahil edildiği çalışmada, objektif yanıt oranı (ORR) %80, tam yanıt (CR) oranı ise %37,8 gibi yüksek seviyelerde saptanmış; yanıtı ulaşma süresi medyan 2,6 ay olarak kaydedilmiştir. Multimodal tedavi yaklaşımı kapsamında hastaların %8,9'una cerrahi uygulanmış ve cerrahi geçiren olguların %75'inde patolojik evre gerilemesi (downstaging) gözlenmiştir. Kısa takip süresine rağmen %84 sağkalım oranı bildiren çalışma, EV + Pembrolizumab kombinasyonunun lenf nodu pozitif hastalar için güçlü bir neoadjuvan veya sistemik tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir.

Üst Üriner Sistem Ürotelyal Karsinomu

Düşük Dereceli Üst Üriner Sistem Ürotelyal Karsinomunda Padeliporfin Vasküler Hedefli Fotodinamik Tedavinin (VTP) Etkinlik ve Güvenirliliği

Faz 3 ENLIGHTED çalışması, düşük dereceli üst üriner sistem ürotelyal karsinomu (UTUC) olan hastalarda intravenöz padeliporfin ve endolüminal kızılötesi lazer aktivasyonundan oluşan Vasküler Hedefli Fo-

todinamik Tedavi (VTP) modalitesini değerlendirmiştir. Hastaların tedaviye genel yanıt oranı %86,6, tam yanıt (CR) oranı ise %71,6 olarak saptanmıştır. Minimal invaziv bir organ koruyucu strateji sunan bu yöntemde, nüks oranı %6,7, progresyon oranı ise %5 gibi düşük seviyelerde seyretmiştir. Yan etkilerin çoğunlukla hematüri (%11,6) ve yan ağrısı (%9,3) gibi yönetilebilir olaylardan oluştuğunu ve ciddi advers olay oranının düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, padeliporfin VTP'nin düşük dereceli UTUC hastalarında nefron-koruyucu bir tedavi seçeneği olarak klinik kullanım onayını destekleyen güçlü veriler sunduğunu doğrulamaktadır.

Lokal İleri Üst Üriner Sistem Ürotelyal Karsinomunda Minimal Rezidüel Hastalık ve Nüks Riskinin Öngörülmesinde Dolaşımdaki ve İdrardaki Tümör DNA Dinamikleri: CURATE-UTUC Çok Merkezli Prospektif Kohort Çalışması

CURATE-UTUC çalışması, radikal nefroüretrektomi uygulanan lokal ileri ($\geq pT2$ veya N+) Üst üriner sistem ürotelyal karsinom hastalarında minimal rezidüel hastalığın (MRD) tespitinde plazma ctDNA ve idrar utDNA analizlerinin prognostik değerini incelemiştir. Medyan 19 aylık takip sürecinde, sıvı biyopsi analiziyle moleküler nüksün klinik nüksten ortalama 95 gün önce saptanabildiği gösterilmiştir. Postoperatif 1. ayda (T1) ctDNA pozitifliğinin ekstrevezikal nüks riskini 8,7 kat, adjuvan tedavinin 2. küründen sonraki (T2) ctDNA pozitifliğinin ise 31,7 kat artırdığı saptanmıştır. Ayrıca T2 dönemindeki utDNA pozitifliğinin intravezikal nüks için spesifik bir prediktör (HR: 14,5) olduğu belirlenmiştir.

Çalışma sonuçları, ctDNA ve utDNA'nın takibinin risk sınıflamasını daha iyi yaptığı ve kişiselleştirilmiş adjuvan tedavi stratejileri için kritik bir "erken müdahale penceresi" sunduğunu ortaya koymaktadır.

Üst Üriner Sistem Ürotelyal Karsinomunda Adjuvan Tedavide Disitamab Vedotin (RC48-ADC) ile Radyoterapi Kombinasyonunun Etkinlik ve Güvenilirliği- ni Değerlendiren Faz II Çalışmanın Ön Sonuçları

Radikal nefroüretrektomi sonrası sisplatin uygunluğu bulunmayan, HER2 pozitif (IHC 2+/3+) yüksek riskli üst üriner sistem ürotelyal karsinom hastalarında antikor-ilaç konjugatı (ADC) olan Disitamab Ve-

dotin ile radyoterapinin (RT) kombinasyonu faz II bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Sunulan ön verilerde, adjuvan kombinasyon tedavisi alan grupta 1 yıllık hastalısız sağkalım (DFS) oranı %93,3 iken, yalnızca takip edilen grupta bu oran %72,7 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,017$). Tedavi rejimi ile ilişkili en sık yan etkiler periferik duysal nöropati (%40) ve karaciğer enzim yükseklikleridir; ciddi (derece ≥ 3) yan etki oranı ise %8 ile sınırlı kalmıştır.

Bu çalışma, Disitamab Vedotin ve radyoterapi kombinasyonunun adjuvan olarak kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu gösteren ilk klinik kanıtları sunmaktadır.

Böbrek Kanseri

Etiyolojisi Belirlenemeyen Böbrek Lezyonlarında ^[89Zr]Zr-girentuximab PET/BT

Karbonik Anhidraz IX (CAIX) enzimini hedefleyen ^[89Zr]Zr-girentuximab PET/BT modalitesinin gerçek dünya verilerini analiz etmiştir. Çalışmaya dahil edilen 22 hastadan elde edilen bulgular, bu moleküler görüntüleme yönteminin berrak hücreli renal hücreli karsinomu ile benign lezyonları (onkositom, anjiyomiyolipom) ve diğer renal maligniteleri (papiller RHK) ayırt etmede %100 duyarlılık ve özgüllük sergilediğini göstermiştir. Klinik yönetim açısından, PET/BT sonuçları hastaların %55'inde tedavi kararını doğrudan değiştirmiş ve 9 hastada gereksiz cerrahi girişimi önleyerek aktif izlem stratejisine geçilmesini sağlamıştır.

Sonuç olarak, Karbonik Anhidraz IX hedefli bu görüntüleme yöntemi, renal kitlelerinin non-invaziv karakterizasyonunda tanısal güveni artıran ve kişiselleştirilmiş tedavi kararlarını destekleyen güçlü bir biyobelirteç aracı olarak tanımlanmıştır.

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda ^{68Ga}-OncoCAIX PET/BT'nin Değerlendirilmesi

Geleneksel görüntüleme yöntemleri böbrek tümörlerinin tanı ve evrelemede temel rol oynasa da tümör biyolojisi hakkında sınırlı bilgi sağlar ve bazı durumlarda kitle karakterizasyonunda yetersiz kalabilir. Bu noktada, berrak hücreli renal hücreli kanserinde

yüksek düzeyde eksprese eden karbonik anhidraz IX (CAIX), hedefe yönelik moleküler görüntüleme için önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. ⁶⁸Ga-OncoCAIX, CAIX ekspresyonu gösteren tümörlere seçici olarak bağlanmak üzere geliştirilmiş yeni bir PET radyofarmotiktir. Bu faz 1 çalışma, bu ajanın insanlarda güvenliliğini, farmakokinetiğini ve erken tanılal performansını değerlendiren ilk klinik çalışmadır. CAIX eksprese eden tümör dokusuna hızlı ve seçici bir şekilde tutunduğu, normal böbrek dokusunda ise düşük tutulum gösterdiği gözlenmiştir. Patolojik doğrulaması olan olgularda, yöntemin berrak hücreli renal hücreli karsinomu, onkositom ve kromofob RHK gibi diğer renal tümörlerden ayırt edebildiği saptanmıştır.

Herhangi bir advers olayın bildirilmediği bu erken veriler ⁶⁸Ga-OncoCAIX PET/BT'nin berrak hücreli renal hücreli karsinomun non-invaziv tanısı ve karakterizasyonunda güvenli ve umut verici özelliklere sahip bir moleküler görüntüleme aracı olduğunu teyit etmektedir.

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda (ccRCC) Adjuvan Pembrolizumab + Belzutifan Tedavisi: Faz 3 LITESPARK-022 Çalışmasının Sonuçları

LITESPARK-022 çalışması, radikal nefrektomi sonrası nüks riski yüksek olan 1.841 berrak hücreli renal hücreli karsinom hastasında, HIF-2α inhibitörü olan belzutifan ile pembrolizumab kombinasyonunun etkinliğini plasebo + pembrolizumab ile karşılaştırmıştır. İki yıllık takip verileri, kombinasyon kolunda hastalıksız sağkalım (DFS) oranının %80,7'ye ulaşarak kontrol koluna (%73,7) göre anlamlı bir iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Bu terapötik faydanın sarkomatoid özellik varlığından bağımsız olarak tüm alt gruplarda tutarlı olduğu gözlenmiştir. Anemi, hipoksi ve karaciğer enzim yükseklikleri gibi yan etkilerin kombinasyon grubunda daha sık izlendiği bildirilmiş olsa da yan etki profilinin her iki ajanın bilinen farmakolojik etkileriyle uyumlu olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, yüksek riskli renal hücreli karsinomun adjuvan yönetiminde PD-1 ve HIF-2α inhibitörlerinin birlikte kullanıldığı ilk başarılı faz 3 çalışma olarak, yeni bir standart tedavi modelinin kapısını aralamaktadır.

Oligometastatik Prostat Kanseri Yönetimi: Kılavuzlar ve Kanıtlar Işığında 2026 Güncellemesi

Nurettin Cem Sönmez

¹ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

1- Oligometastatik Hastalığın PSMA-PET Çağında Yeniden Tanımlanması:

Prostat kanseri, evreleme ve terapötik stratejiler açısından ciddi değişimler yaşamaktadır. Yakın geçmişe kadar metastatik hastalık, tümör yükünden bağımsız olarak sistemik ve palyatif yaklaşımlarla (androjen baskılama tedavileri) yönetilen homojen bir terminal evre olarak kabul edilmekteydi. (1) Ancak günümüzde metastatik süreç; biyolojik heterojenitenin, klonal evrimin ve tümör yükünün belirleyici olduğu spektral bir durum olarak ele alınmaktadır. (2) Bu spektrumun en kritik basamağını ise “oligometastatik prostat kanseri” (OMPK) oluşturmaktadır.

2026 yılı klinik pratiğinde oligometastatik hastalık, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin (BT ve Kemik Sintigrafisi) ötesinde, prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-PET/CT gibi yeni nesil moleküler görüntüleme teknolojilerinin domine ettiği bir mikroskobik evreleme çağında tanımlanmaktadır.(3) Geleneksel olarak ≤ 3 veya ≤ 5 metastatik odakla sınırlı tutulan bu tanım, artık yalnızca anatomik bir lezyon sayısını değil; sistemik tedaviye sekonder gelişebilecek klonal direnç öncesindeki “erken metastatik dönemi” ve agresif lokal/metasta-

za yönelik tedavilerle (MDT) kür veya uzun dönemli hastalıksız sağkalım elde edilebilecek kısıtlı biyolojik tümör yükünü ifade etmektedir. Dolayısıyla de-novo oligometastatik prostat kanserinde sistemik tedaviye ek olarak primer tümöre yönelik lokal tedavilerin (cerrahi veya radyoterapi) entegrasyonu, modern üroonkolojinin en güçlü multimodal tedavi paradigmalarından biri haline gelmiştir.(4,5)

2- Primer Tümöre Yönelik Lokal Tedavi: Neden Gerekli?

Oligometastatik evrede sadece sistemik ajanlarla yetinmeyip, primer prostat tümörünün lokal olarak ortadan kaldırılmasının yeni metastatik klonları ortadan kaldırması, tümöre bağlı klonal heterojenitenin önlenmesi ve tümör mikro çevresi ve buna bağlı oluşan sistemik immün supresyonu önleme gibi faydaları ortaya koymuştur.

1. “Self-Seeding” (Kendi Kendine Yayılım) Hipotezi ve Metastatik Döngü: Kansere progresyonunda geleneksel doğrusal model (primer tümör → doğa-şım → metastaz) yerini dinamik ve çift yönlü bir klonal trafiğe bırakmıştır. “Self-seeding” meka-

nizmasına göre, primer odak sadece periferik organlara hücre göndermekle kalmaz; dolaşımdaki agresif ve metastatik yetenek kazanmış klonlar primer tümör yatağına geri dönerek burayı korunaklı bir “replikasyon ve mutasyon ortamı” olarak kullanır. Primer tümörün lokal tedavisi, bu dönüsel hücre trafiğini ve sürekli metastatik tohumlama kaynağını ortadan kaldırır.

2. Klonal Heterojenitenin ve Dirençli Alt Grupların Sınırlandırılması: Prostat kanseri yüksek oranda multiklonaldır. Hastalığın erken evresinde metastatik odaklar homojen bir genetik yapıya sahipken, primer tümör zamanla farklı mutasyonlar biriktiren milyarlarca hücre barındırır. Eğer primer tümör yerinde bırakılırsa, sistemik tedavilere (örneğin yeni nesil androjen reseptör yolağı inhibitörlerine - ARPI) dirençli olan sub-klonlar bu ana odakta gelişmeye devam eder ve daha agresif, kastrasyona dirençli yeni metastaz dalgalarına yol açar. Primer kitlenin debulking (hacim azaltıcı) mantığıyla çıkarılması veya ablate edilmesi, mutasyon potansiyeli en yüksek olan ana genetik havuzu kurutur.
3. Tümör Mikroçevresi ve Sistemik İmmünorespon: Büyük ve vaskülarize primer tümörler, salgıladıkları sitokinler, büyüme faktörleri (VEGF, TGF-beta) ve immün kontrol noktası ligandları aracılığıyla sistemik bir immünorespon çevre oluşturur. Bu durum, uzak organlardaki mikrometastazların makrometastaza dönüşmesini kolaylaştırır. Lokal tedavi, bu sistemik baskılayıcı sinyal ağını kırarak konakçı immün sisteminin uzak metastazlarla mücadelesine dolaylı bir sinerjik katkı sağlar.

3- 2026 Güncel Literatür ve Kılavuz Verileri: Radyoterapi ve Cerrahinin Rolü

Oligometastatik prostat kanserinde (omHSPK) sistemik tedavi kombinasyonlarının (ADT + ARPI ± Dosetaksel) standart küratif omurga olduğu tartışmasızdır. Ancak bu güçlü sistemik temelin üzerine eklenen lokal tedavilerin zamanlaması ve modalite seçimi, 2026 yılı itibarıyla literatürdeki en sıcak tartışma ve kanıt zeminini oluşturmaktadır.

Primer Prostat Radyoterapisi (EBRT):

Oligometastatik hastalıkta primer tümöre yönelik eksternal radyoterapi (EBRT), randomize kontrollü faz III verilerle desteklenen en matür lokal tedavi seçeneğidir. Bu alandaki paradigma değişiminin öncüsü olan STAMPEDE çalışması, konvansiyonel görüntülemeye göre düşük tümör yüküne (CHAARTED kriterlerine göre <4 kemik metastazı, visseral metastaz olmaması) sahip mHSPK hastalarında, standart tedaviye eklenen primer prostat radyoterapisinin 3 yıllık genel sağkalımı (OS) %73’ten %81’e çıkardığını (HR=0.68, %95 CI:0.52–0.89) göstermiştir.(6)

Güncel 2026 EAU (Avrupa Üroloji Derneği) ve AUA (Amerikan Üroloji Derneği) kılavuzları, PSMA-PET çağında olunmasına rağmen, konvansiyonel görüntüleme ile tanımlanmış “düşük volümlü” metastatik hastalarda primer prostat RT’sini güçlü öneri düzeyinde standart bir tedavi komponenti olarak kabul etmeye devam etmektedir. Tedavi şeması genellikle 6 haftada 36 Gy (haftada bir 6 Gy, toplam 6 fraksiyon) veya 4 haftada 55 Gy (20 fraksiyon) hipofraksiyonel protokoller şeklinde uygulanmaktadır.(7)

Radikal Prostatektomi: Sitoreduktif Cerrahinin Yükselişi

Uzun yıllar boyunca mHSPC’de cerrahinin rolü, retrospektif seriler (örn. SEER veri tabanı analizleri) ve küçük ölçekli fizibilite çalışmaları ile sınırlı kalmıştı. Ancak sitoreduktif radikal prostatektomi (sRP), 2026 yılı itibarıyla nihayet beklenen güçlü randomize faz III kanıtlarına kavuşmuştur. Son dönemin en ses getiren ve 2026 EAU Kongresi’nin ana gündem maddelerinden biri olan randomize kontrollü RAMPP (Randomized Trial of Metastatic Prostate Cancer Progression) çalışması, cerrahinin bu alandaki rüştünü ispatlamıştır. En iyi sistemik tedaviye (ADT + ARPI) radikal prostatektomi eklenen oligometastatik hastaların sonuçları çarpıcı veriler sunmuştur:(8)

- **Kansere Bağlı Mortalite:** Cerrahi kolunda 5 yıllık kansere bağlı mortalite oranı %13 iken, yalnızca sistemik tedavi alan kolda bu oran %23 olarak bildirilmiştir (HR=0.39).
- **Genel Sağkalım (OS):** 5 yıllık genel sağkalım oranlarında sRP lehine istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj kaydedilmiştir (%81 vs %74).

Güncel meta-analizler ve RAMPP sekonder çıktıları, primer tümörü cerrahi olarak çıkarılan hastalarda infravezikal obstrüksiyon, hematüri, akut idrar retansiyonu ve üst üriner sistem dilatasyonu gibi palyatif cerrahi veya nefrostomi/DJ stent değişimi gerektiren lokal ürolojik olay riskinin dramatik ölçüde azaldığını göstermektedir (RR=0.08, p<0.001).(8)

4- Metastaza Yönelik Tedavi (MDT) ile Multimodal Kombinasyon

2026'da oligometastatik hastaya yaklaşım, yalnızca primer tümörün lokal kontrolü ile sınırlı kalmamakta; "Total Eradikasyon" felsefesine dayanmaktadır.

- **SBRT ve Cerrahi Entegrasyonu:** STOMP ve ORIOLE gibi faz II çalışmaların (9,10) uzun dönem takipleri ve yeni nesil protokoller, oligometastatik odaklara uygulanan stereotaktik Beden Radyoterapisinin (SBRT) veya cerrahi rezeksiyonun (metastazektomi), androjen deprivasyon tedavisiz sağkalımı (ADT-free survival) ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) anlamlı derecede uzattığını göstermiştir.(11)
- **Sinerjik Yaklaşım:** Günümüz üroonkoloji konseylerinde bir oligometastatik hastada lokal tedavi (Cerrahi veya RT) uygulanırken, eş zamanlı veya ardışık olarak PSMA-PET'te saptanan kısıtlı odaktaki metastazlara da MDT (özellikle SBRT) eklenerek sistemik tedavi yükünün hafifletilmesi ve kastrasyon direncine gidişin geciktirilmesi hedeflenmektedir.

5- SONUÇ:

Oligometastatik prostat kanseri (OMPK) yönetimi, 2026 yılı itibarıyla üroonkoloji pratiğinde palyasyon-dan küratif hedeflere doğru uzanan paradigmanın tam merkezinde yer almaktadır. Gelişen moleküler görüntüleme (PSMA-PET/CT) teknolojileri ve peş peşe gelen güçlü klinik kanıtlar, bu hasta grubunda lokal tedavilerin rolünü hiç olmadığı kadar sağlamlaştırmıştır.

- **Hastalık Artık Terminal Değil, Spektraldir:** De-novo OMPK, sistemik bir terminal evre olarak değil; agresif, multimodal ve lokal tedavilerle (cerrahi, radyoterapi ve MDT) uzun dönemli

sağkalım ve hatta kür şansı elde edilebilecek kısıtlı ve biyolojik olarak erken bir evre olarak kabul edilmelidir.

- **Radyoterapi Güçlü Bir Standarttır:** STAMPEDE (H Kolu) verileriyle kılavuzlardaki sarsılmaz yerini koruyan primer prostat radyoterapisi, düşük tümör yüküne sahip de-novo hastalarda sistemik tedaviye eklenmesi gereken güçlü bir öneri olmaya devam etmektedir.
- **Sitoredüktif Cerrahide Yeni Çağ (RAMPP):** Uzun süredir beklenen Faz III RAMPP çalışması sonuçları, en iyi sistemik tedaviye radikal prostatektomi eklenmesinin 5 yıllık kansere bağlı mortaliteyi ciddi oranda azalttığını (%23'ten %13'e) ve genel sağkalım avantajı sağladığını net olarak ortaya koymuştur. Cerrahi artık oligometastatik evrede sadece palyatif bir seçenek değil, primer sağkalım bileşenidir.
- **Lokal Komplikasyonlar Dramatik Şekilde Önlenir:** Primer tümörün cerrahi veya RT ile kontrol altına alınması; hematüri, infravezikal obstrüksiyon ve üst üriner sistem dilatasyonu gibi hastaların yaşam kalitesini bozan ve tekrarlayan ürolojik müdahalelere yol açan lokal olay riskini neredeyse sıfıra indirmektedir.
- **Multimodalite ve "Total Eradikasyon":** Modern yaklaşım, sadece primer tümörü değil, PSMA-PET ile saptanan kısıtlı metastatik odakları da (MDT/SBRT ile) hedefleyen bütüncül bir stratejiyi benimsemektedir. Bu yaklaşım, kastrasyon direncine gidişi geciktirmekte ve ADT'siz sağkalım sürelerini uzatmaktadır.
- **Kişiselleştirilmiş Hasta Seçimi Şarttır:** 2026 klinik yaklaşımında en kritik basamak, doğru hastayı seçmektir. Hastanın genel sağlık durumu (G8 kırılabilirlik skoru gibi), yaşam beklentisi, tümörün genomik/moleküler profili ve PSMA-PET üzerindeki gerçek tümör yükü, multidisipliner konseylerde (ürolog, radyasyon onkoloğu, tıbbi onkolog) değerlendirilerek tedavi kararı bireyselleştirilmelidir.(12)

KAYNAKLAR

1. Broughman J, Fleming C, Mian O, Stephans K, Tendulkar R. Management of Oligometastatic Prostate Cancer. Appl Radiat Oncol. 2020;9 3:6–10. doi:10.37549/aro1243

2. Li Y, Liu F, Cai Q, Deng L, Qin O, Zhang XH f., et al. Invasion and metastasis in cancer: molecular insights and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10. doi:10.1038/s41392-025-02148-4
3. Galgano S, McDonald A, West J, Rais-Bahrami S. Defining Oligometastatic Disease in the New Era of PSMA-PET Imaging for Primary Staging of Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14. doi:10.3390/cancers14143302
4. Mahjoub S, Heidenreich A. Oligometastatic prostate cancer: definition and the role of local and systemic therapy: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021;10:3167–75. doi:10.21037/tau-20-1033
5. Antonarakis E, Shui I, Zaidi O, Bernauer M, Gratzke C. Current Treatment Paradigms and Clinical Outcomes in Oligometastatic Prostate Cancer Patients: A Targeted Literature Review. *Eur Urol Oncol.* 2024. doi:10.1016/j.euo.2024.06.002
6. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer.* 2022 Aug 16;151(3):422–34. doi:10.1002/ijc.34018
7. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines. EAU London 2026. In. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026.
8. Graefen M, Falkenbach F, Maurer T, Budäus L, Tilki D, Karakiewicz PI, et al. Best Systemic Therapy With or Without Radical Prostatectomy in the Management of Men With Oligometastatic Prostate Cancer: The RAMPP Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2025. doi:10.1016/j.eururo.2025.09.4144
9. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):650. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
10. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Feb 10;36(5):446–53. doi:10.1200/JCO.2017.75.4853
11. Von Amsberg G, Kaune M, Coym A, Strewinsky N, Falkenbach F, Hohenhorst J, et al. Debate 3: Oligometastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer Management: Systemic Therapy Approach. *Semin Radiat Oncol.* 2025;35 3:433–8. doi:10.1016/j.semradonc.2025.04.011
12. Alerasool P, Zhou S, Miller E, Anker J, Tsao B, Kyprianou N, et al. A Personalized Approach for Oligometastatic Prostate Cancer: Current Understanding and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2025;17. doi:10.3390/cancers17010147

Yüksek Riskli KİOMK'de BCG ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Kombinasyonları

Ahmet Tüfekçi¹, Sakıp Erturhan¹

¹Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK), yeni tanı alan mesane kanserlerinin yaklaşık dörtte üçünü oluşturur. Ta, T1 ve karsinoma in situ (CIS) bu grubun temel basamaklarıdır. Hastalık anatomik olarak yüzeysel görünse de yüksek riskli olgularda klinik yük hafif değildir. Nüks, progresyon riski, tekrarlayan transüretal mesane tümörü rezeksiyonları, sık sistoskopi takipleri ve tedaviye bağlı yaşam kalitesi kaybı bu hasta grubunu üroonkoloji pratiğinin en dikkat gerektiren alanlarından biri haline getirmektedir [1,2].

Bu nedenle yüksek riskli KİOMK yönetiminde hedef yalnızca tümörün endoskopik olarak temizlenmesi değildir. Asıl hedef, mesaneyi korurken kas invaziv hastalığa ilerleme riskini mümkün olduğunca azaltmaktır. İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG), bu yaklaşımın uzun yıllardır temel tedavi omurgasını oluşturmaktadır. Bununla birlikte BCG sonrası nüksler, BCG arzındaki dönmese sorunlar ve radikal sistektominin morbiditesi, yeni mesane koruyucu tedavi arayışlarını hızlandırmıştır. Son dönemde bu arayışın en güncel başlıklarından biri, BCG ile immün kontrol

noktası inhibitörlerinin (immune checkpoint inhibitors, ICI) birlikte kullanımıdır.

BCG'nin güncel yeri

Güncel kılavuzlarda yüksek riskli KİOMK için temel yaklaşım, tam doz BCG indüksiyonu ve uygun hastalarda idame tedavisidir. EAU 2026 kılavuzunda yüksek riskli tümörlerde tam doz BCG'nin 1-3 yıl uygulanması önerilir. Bu şema indüksiyon tedavisini ve 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylardaki idame instilasyonlarını içerir [4]. Çok yüksek riskli hastalarda ise erken radikal sistektomi seçeneği hasta ile açık biçimde tartışılmalıdır [4].

Bu ayırım pratikte önemlidir. BCG, yüksek riskli KİOMK'de mesane koruyucu tedavinin ana omurgasıdır; ancak her hasta için tek başına yeterli olmayaabilir. Özellikle T1 yüksek dereceli hastalık, eşlik eden CIS, multifokalite, büyük tümör yükü, erken nüks veya çok yüksek riskli klinik biyoloji söz konusu olduğunda tedaviyi güçlendirme fikri klinik olarak anlam kazanır. Burada amaç BCG'nin yerine yeni bir ajan koymak değildir. Daha doğru ifade, BCG ile başlatılan antitümör immün yanıtın seçilmiş hastalarda güçlendirilmesidir.

BCG-ICI kombinasyonunun biyolojik temeli

BCG tedavisi mesane mukozasında güçlü bir lokal immün yanıt oluşturur. Doğuştan ve edinilmiş immün mekanizmalar birlikte aktive olur. Antijen sunumu, sitokin salınımı, T hücre yanıtı ve lokal inflamatuvar mikroçevre bu etkinin temel bileşenleridir [1,3].

Buna karşın tümör mikroçevresi bu immün baskıyı her zaman sürdürülebilir bir antitümör yanıtı dönüştürmez. BCG sonrası PD-1/PD-L1 ekseninin devreye girmesi, immün kaçış mekanizmalarından biri olarak kabul edilir [1,3]. Bu nedenle PD-1 veya PD-L1 blokajının BCG'ye eklenmesi biyolojik olarak makul bir yaklaşımdır. Teorik beklenti, BCG'nin başlattığı immün aktivasyonun daha kalıcı ve etkili bir tümör karşıtı yanıtı dönüşmesidir.

Ancak bahsedilen bu biyolojik gerekçe, ICI kullanımı açısından tek başına klinik standart oluşturmaz. Bir tedavinin pratiğe yerleşebilmesi için faz III etkinlik verileri, toksisite profili, yaşam kalitesi etkisi, progresyon ve genel sağkalım sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. CREST ve POTOMAC çalışmalarından gelen pozitif sonuçlar bu alanı güçlendirmiştir. Buna karşılık ALBAN çalışmasının daha temkinli sonuçları, BCG-ICI kombinasyonlarının dikkatli ve ajan bazlı yorumlanması gerektiğini göstermiştir [2,3].

BCG-naif yüksek riskli hastalıkta faz III kanıtlar

BCG-naif yüksek riskli KİOMK'de BCG-ICI kombinasyonunu değerlendiren üç büyük faz III çalışma öne çıkmaktadır: CREST, POTOMAC ve ALBAN. Bu çalışmalar aynı klinik soruya yanıt arar gibi görünse de hasta dağılımı, kullanılan ICI ajanı, uygulama yolu, BCG idame süresi ve sonlanım tanımları açısından farklılık gösterir. Bu nedenle sonuçları tek bir sınıf etkisi olarak okumak doğru değildir [2,3].

CREST çalışmasında subkutan anti-PD-1 ajan sasanlimab, BCG indüksiyon ve idame tedavisine eklenmiştir. BCG indüksiyon ve idame kolu ile karşılaştırıldığında sasanlimab + BCG indüksiyon/idame kolunda olaysız sağkalım (event-free survival, EFS) anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Otuz altıncı ay

EFS oranları sırasıyla %82,1 ve %74,8'dir. Bu sonuç, sasanlimabın özellikle BCG idamesiyle birlikte kullanıldığında hastalık kontrolünü artırabileceğini düşündürmektedir [3,5].

POTOMAC çalışmasında intravenöz anti-PD-L1 ajan durvalumab, BCG indüksiyon ve idame tedavisiyle birlikte değerlendirilmiştir. Final analizde durvalumab + BCG indüksiyon/idame rejimi, BCG indüksiyon/idame rejimine kıyasla hastalıksız sağkalımı (disease-free survival, DFS) anlamlı olarak iyileştirmiştir [2,6]. Tang ve arkadaşlarının güncel derlemesinde POTOMAC için üç yıllık DFS oranları durvalumab + BCG kolunda %81,8, karşılaştırma kolunda %77,4 olarak özetlenmiştir [2]. EAU 2026 kılavuzunda ise iki yıllık DFS oranları durvalumab + tam BCG rejimi için %86,5, kontrol kolu için %81,6 olarak verilmiştir [4]. Bu veriler, durvalumabın BCG idamesi ile birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı bir hastalık kontrolü sağlayabileceğini desteklemektedir.

ALBAN çalışması ise bu tabloya daha dengeli yaklaşılması gerekliliğini göstermiştir. Atezolizumabın BCG'ye eklenmesi EFS üstünlüğü sağlamamıştır. Çalışmada HR 0,98 olarak bildirilmiş ve istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir [3]. Bu nedenle "BCG + ICI" yaklaşımı tüm PD-1/PD-L1 ajanları için otomatik geçerli kabul edilmemelidir. Ajan seçimi, BCG idamesinin süresi, uygulama şeması ve sonlanım tanımı klinik sonucu değiştirebilmektedir.

Scilipoti ve arkadaşlarının European Urology'de yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizi, CREST, POTOMAC ve ALBAN çalışmalarından toplam 2590 BCG-naif yüksek riskli KİOMK hastasını birlikte değerlendirmiştir [3]. Bu analizde BCG idamesi ile birlikte ICI eklenmesi, BCG'ye kıyasla EFS açısından anlamlı üstünlük göstermiştir. Üç çalışmanın birlikte değerlendirildiği analizde, BCG'ye ICI eklenmesi EFS'da iyileşme sağlamıştır. Bildirilen HR 0,77; kombinasyon kolunda olay gelişme riskinin, yalnız BCG tedavisine göre yaklaşık dörtte bir oranında daha düşük olduğunu göstermektedir. ALBAN çalışması dışarıda bırakılarak yalnızca POTOMAC ve CREST değerlendirildiğinde, kombinasyon lehine etki daha belirgin görünmektedir. Bu analizde HR 0,68 olarak bildirilmiş; bu da olay riskinde yaklaşık %32'lik relatif azalmaya işaret etmiştir [3].

Bununla birlikte genel sağkalım açısından henüz gösterilmiş bir üstünlük yoktur [3]. Bu nokta gözden kaçırılmamalıdır. Yüksek riskli KİOMK'de nüksü geciktirmek klinik olarak değerlidir; ancak tedavinin gerçek ağırlığını belirleyen unsurlar progresyon, metastaz, sistektomi gereksinimi, kansere özgü sağkalım ve yaşam kalitesidir. Bu sonuçların daha olgun takiplerle netleşmesi gerekmektedir.

Toksiste de kararın merkezinde olmalıdır. Scilipoti ve arkadaşlarının analizinde grade 3 ve üzeri tedavi ilişkili advers olaylar kombinasyon kollarında daha sık görülmüştür. BCG indüksiyon + idame ile birlikte ICI verilen kollarında ciddi advers olay riskinin BCG'ye göre yaklaşık dört kat arttığı bildirilmiştir [3]. EAU kılavuzunda da sasanlimab + BCG kolunda grade 3 ve üzeri tedavi ilişkili advers olayların BCG'ye göre daha yüksek olduğu, durvalumab + tam BCG rejiminde ise grade 3-4 advers olayların %21 düzeyinde görüldüğü belirtilmektedir [4].

Bu nedenle BCG-ICI kombinasyonu yalnızca "nüksü azaltır mı?" sorusuyla değerlendirilmemelidir. Hastanın immünoterapiye uygunluğu, otoimmün hastalık öyküsü, performans durumu, komorbiditeleri, toksiste geliştiğinde merkezin yönetim kapasitesi, hasta tercihi ve maliyet-etkinlik dengesi birlikte ele alınmalıdır. En doğru yaklaşım, bu tedaviyi seçilmiş ve iyi bilgilendirilmiş hastalarda tartışılabilir bir tedavi yoğunlaştırma seçeneği olarak görmektir.

BCG-naif hastalık ile BCG-unresponsive hastalık ayrımı

Bu alanda sık yapılan kavramsal hatalardan biri, BCG-naif yüksek riskli hastalık ile BCG-unresponsive hastalığı aynı başlık altında değerlendirmektir. Oysa bu iki klinik durumun tedavi hedefi, biyolojisi ve kanıt düzeyi farklıdır. BCG-naif yüksek riskli hastada BCG omurgasına ICI ekleme fikri bir tedavi yoğunlaştırma stratejisidir. BCG-unresponsive hastalıkta ise asıl sorun, yeterli BCG'ye rağmen hastalığın devam etmesi veya erken nüks etmesidir.

BCG-unresponsive hastalıkta radikal sistektomi halen onkolojik referans tedavi seçeneğidir [1,4]. Mesane koruyucu alternatifler özellikle sistektomiye

uygun olmayan, ciddi komorbiditesi bulunan veya sistektomiye kabul etmeyen hastalarda gündeme gelir. Bu grupta sistemik pembrolizumab, intravenöz nadofaragene firadenovec ve nogapendekin alfa-inbakicept gibi seçenekler son yıllarda öne çıkmıştır [1,2]. Ancak bunlar BCG-naif hastada BCG-ICI kombinasyonu ile aynı kanıt başlığı altında değerlendirilmemelidir.

Pembrolizumab bu ayrımın iyi bir örneğidir. KEY-NOTE-057 ile BCG-unresponsive CIS olan veya CIS'e papiller tümörün eşlik ettiği hastalarda sistemik immünoterapinin klinik aktivitesi gösterilmiştir [1,2]. Bu veri KİOMK'de immün kontrol noktası inhibisyonunun etkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Ancak pembrolizumab monoterapisi, BCG-naif hastalarda BCG ile kombinasyon kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Klinik pratik için nasıl yorumlanmalı?

Bugün için en gerçekçi yorum şudur: BCG, yüksek riskli KİOMK'de temel tedavi olmaya devam etmektedir. Sasanlimab ve durvalumab verileri, özellikle BCG idamesiyle birlikte kullanıldığında hastalık kontrolünde ek katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Buna karşılık atezolizumab ile aynı sonuç elde edilmemiştir. Dolayısıyla bu alan, "bütün ICI ajanları BCG ile birlikte etkilidir" şeklinde basitleştirilmemelidir.

Klinikte bu yaklaşım en çok hangi hastalarda anlamlı olabilir? Kanıtlar henüz kesin bir biyobelirteç temelli seçim sunmamakla birlikte, yüksek dereceli T1 hastalık, eşlik eden CIS, çoklu veya büyük tümör yükü, erken nüks eğilimi ve sistektomi kararının zor olduğu hastalar daha dikkatli tartışılabilir gruplardır. Buna karşın düşük progresyon riski olan, BCG'yi tolere edebilen ve standart idameye uygun hastalarda BCG monoterapisinin yerini gereksiz yere zayıflatmak doğru değildir.

EAU 2026 kılavuzu da bu noktada temkinli bir yaklaşım göstermektedir. Sasanlimab ve durvalumab, dikkatle seçilmiş ve iyi bilgilendirilmiş hastalarda BCG'ye eklenebilecek potansiyel seçenekler olarak ele alınmaktadır. Ancak bu verilerin uzun dönem sonuçlarla desteklenmesi gerekliliği devam etmektedir. Bu nedenle olası faydalar ve toksisite riskleri hasta ile açıkça tartışılmalıdır [4].

Tablo 1. BCG-naif yüksek riskli KİOMK'de BCG-ICI kombinasyonlarını değerlendiren başlıca faz III çalışmalar

Çalışma / ajan	Popülasyon ve tedavi kolları	Temel sonuç	Klinik yorum
CREST / sasanlimab	BCG-naif yüksek riskli KİOMK; sasanlimab + BCG indüksiyon/idame vs BCG indüksiyon/idame	36. ay EFS %82,1 vs %74,8; HR 0,68 [3,5]	Pozitif faz III veri. Etki özellikle BCG idamesiyle birlikte görülmektedir. Toksikite ve hasta seçimi dikkate alınmalıdır.
POTOMAC / durvalumab	BCG-naif yüksek riskli KİOMK; durvalumab + BCG indüksiyon/idame vs BCG indüksiyon/idame	DFS üstünlüğü; HR 0,68. İki yıllık DFS %86,5 vs %81,6 [4,6]	Pozitif faz III veri. BCG idamesiyle birlikte kullanıldığında etkinlik sinyali daha tutarlıdır.
ALBAN / atezolizumab	BCG-naif yüksek riskli KİOMK; atezolizumab + BCG vs BCG	EFS üstünlüğü gösterilmedi; HR 0,98 [3]	Sınıf etkisi varsayımı yapılmamalıdır. Ajan, idame süresi ve sonlanım tanımı klinik sonucu etkileyebilir.

Kısaltmalar: BCG: Bacillus Calmette-Guerin; CIS: karsinoma in situ; DFS: hastalısız sağkalım; EFS: olaysız sağkalım; HR: hazard ratio; ICI: immün kontrol noktası inhibitörü; KİOMK: kas invaziv olmayan mesane kanseri.

Sonuç

BCG-ICI kombinasyonları yüksek riskli KİOMK'de önemli ve güncel bir tedavi alanı açmaktadır. CREST ve POTOMAC çalışmaları, BCG idamesiyle birlikte PD-1/PD-L1 inhibisyonunun hastalık kontrolünü iyileştirebileceğini göstermektedir. Buna karşılık ALBAN çalışmasının daha temkinli olan sonucu, bu yaklaşımın ajan bağımlı olduğunu açık ortaya koymuştur.

Bu nedenle BCG-ICI kombinasyonlarını ne gereksiz bir ihtiyatla tamamen dışlamak ne de erken bir coşkuyla tüm yüksek riskli hastalara yaymak doğru olur. Bugünkü kanıtlar, bu tedaviyi seçilmiş BCG-naif yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda, toksisite ve hasta tercihi açıkça konuşularak değerlendirilebilecek bir tedavi yoğunlaştırma seçeneği olarak desteklemektedir. BCG monoterapisi halen temel referans tedavidir. Kombinasyonların gerçek yeri ise daha uzun takip, progresyon ve sağkalım verileri, yaşam kalitesi sonuçları ve biyobelirteç temelli hasta seçimi ile netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Grier AL, Zhong JY, Basourakos S, et al. Recent Advances in Immunotherapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2026;18(4):623. doi:10.3390/cancers18040623.
2. Tang Y, Wang L, Liu H, Zhu Q, Xu C, Zeng H, Chen J. Advances in intravesical therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2026;222:105271. doi:10.1016/j.critrevonc.2026.105271.
3. Scilipoti P, Zaurito P, Longoni M, et al. Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitors Combined with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in BCG-naive High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Synthesis of Evidence from the ALBAN, CREST, and POTOMAC Trials. *Eur Urol*. 2026;89:204-209. doi:10.1016/j.eururo.2025.12.022.
4. Gontero P, Baard J, Birtle A, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guidelines. Update March 2026. European Association of Urology; 2026.
5. Shore ND, Powles TB, Bedke J, et al. Sasanlimab plus BCG in BCG-naive, high-risk non-muscle invasive bladder cancer: the randomized phase 3 CREST trial. *Nat Med*. 2025;31(8):2806-2814. doi:10.1038/s41591-025-03738-z.
6. De Santis M, Palou Redorta J, Nishiyama H, et al. Durvalumab in combination with BCG for BCG-naive, high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer (POTOMAC): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;406:2221-2234. doi:10.1016/S0140-6736(25)01897-5.

İntravezikal Tedavide TAR Teknolojisi: Güncel Yaklaşımlar

Abdullah Gölbaşı¹, Ömer Şahin², Abdullah Demirtaş³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi, Kayseri Şehir Hastanesi.

² Kayseri Şehir Hastanesi

³: Özel Dünyam Hastanesi, Kayseri.

ÖZET

Mesane kanseri yönetiminde, özellikle yüksek riskli invaziv olmayan mesane kanseri (NMIBC) olgularında Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisi standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte yüksek rekürrens oranları, tedaviye bağlı toksisite ve son yıllarda belirginleşen BCG tedarik sorunları, alternatif intravezikal tedavi stratejilerine olan ilgiyi artırmıştır. Geleneksel intravezikal instilasyonların temel farmakokinetik sınırlılığı, terapötik ajanın mesane mukozası ile temas süresinin kısa olmasıdır. Bu amaçla geliştirilen TAR-200 (Targeted Releasing System) sistemi, gempitabinin kontrollü ve sürekli salınımını sağlayan yeni nesil bir intravezikal ilaç iletim platformudur. Sistem yaklaşık 21 gün boyunca sürekli ilaç salınımı sağlamak ve farmakokinetik çalışmalarda sistemik ilaç maruziyetinin düşük düzeylerde kaldığı gösterilmektedir.

Klinik çalışmalarda, özellikle BCG yanıtızsız CIS olgularında TAR-200 monoterapisi ile yüksek tam yanıt oranları bildirilmiştir. Ayrıca kas invaziv mesane kanseri (MIBC) olgularında cisplatin bazlı tedaviye uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kullanım ve FGFR alterasyonu bulunan olgularda TAR-200 siste-

mi ile hedefe yönelik intravezikal tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır. Güncel veriler, TAR teknolojisinin seçilmiş hasta gruplarında mesane koruyucu tedavi stratejileri açısından umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir. Bununla birlikte uzun dönem onkolojik sonuçlar, optimal hasta seçimi ve maliyet etkinliği açısından ileri faz çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç devam etmektedir.

GİRİŞ

Mesane kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen ürolojik maligniteler arasında yer almakta olup, tüm cinsiyetler birlikte değerlendirildiğinde en sık tanı alan malignitelerden biridir(1). Yüksek rekürrens oranları ve uzun süreli takip gereksinimi nedeniyle sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır(2). Tanı anında hastaların yaklaşık %75'i mukoza veya submukoza ile sınırlı kas invaziv olmayan mesane kanseri (NMIBC) grubunda yer almaktadır(3). NMIBC yönetiminde transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TURBT) temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. Ancak özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda rekürrens ve progresyon riski devam ettiğinden, adjuvan intravezikal tedavi-

ler standart tedavi algoritmasının önemli bir parçası haline gelmiştir(4). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre yüksek riskli tümörler ve karsinoma in situ (CIS) varlığında Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immünoterapisi standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir(5). Bu multimodal süreç, mesane koruyucu stratejilerin temelini oluştururken lokal ilaç iletimine yönelik teknolojik gelişmelerin tedavi algoritmalarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(6). Bununla birlikte BCG tedavisine rağmen bazı hastalarda rekürrens veya progresyon gelişebilmekte, özellikle "BCG yanıtı" hasta grubunda tedavi seçenekleri sınırlı kalmaktadır. Ayrıca son yıllarda yaşanan BCG tedarik sorunları ve tedaviye bağlı yan etkiler, alternatif intravezikal tedavi stratejilerine olan ilgiyi artırmıştır(5). Geleneksel sıvı bazlı intravezikal tedavilerin temel sınırlılığı, terapötik ajanın mesane mukozası ile temas süresinin kısa olmasıdır. Standart instilasyon sonrası ilacın önemli kısmı ilk miksiyon ile birlikte mesaneden uzaklaştırılmakta ve intravezikal ilaç konsantrasyonu hızla azalmaktadır(7). Bu sınırlılıkların aşılması amacıyla geliştirilen TAR-200 (Targeted Releasing System) sistemi, gemisitabinin yaklaşık 21 gün boyunca kontrollü şekilde mesane içerisine salınmasını sağlayan yeni nesil bir intravezikal ilaç iletim platformudur(8). Preklinik ve farmakokinetik çalışmalarda sistemik maruziyet düşük düzeylerde kalırken, mesane dokusunda uzun süreli terapötik ilaç konsantrasyonlarının sürdürülebildiği gösterilmiştir(9). Bu özellikleri nedeniyle TAR teknolojisi, özellikle BCG yanıtı hastalarda dikkat çeken alternatif yaklaşımlardan biri olarak değerlendirilmektedir(10).

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Güncel İntravezikal Tedaviler

BCG immünoterapisi, yüksek riskli NMIBC ve CIS yönetiminde temel adjuvan tedavi seçeneğidir. Ancak lokal irritatif semptomlar ve son yıllarda belirginleşen küresel BCG tedarik sorunları, alternatif intravezikal tedavilere olan ilgiyi artırmıştır(5).

Mitomisin C (MMC), özellikle düşük ve orta riskli NMIBC hastalarında kullanılan intravezikal kemoterapötik ajanlardan biridir. Perlis ve arkadaşları, TURBT sonrasında erken dönemde uygulanan tek doz intravezikal kemoterapinin, özellikle düşük ve orta riskli non-kas invaziv mesane kanseri hastalarında tümör hücre implantasyonunu azaltarak rekürrens oranlarını anlamlı düzeyde düşürdüğünü bildirmiştir(11,12).

İntravezikal gemisitabin, özellikle BCG yanıtı hastalarda öne çıkan ajanlardan biridir. Daha düşük lokal toksisite profiline sahip olmakla birlikte, standart sıvı bazlı uygulamalarda ilacın mesane içerisindeki temas süresinin kısa olması terapötik etkinliği sınırlayabilmektedir(12,13).

BCG yanıtı yüksek riskli NMIBC hastalarında aradık gemisitabin ve dosetaksel kombinasyonu, seçilmiş hastalarda mesane koruyucu kurtarma tedavilerinden biri olarak öne çıkmaktadır (9).

Mevcut intravezikal tedavilerin temel sınırlılığı, terapötik ajanların mesane mukozası ile temas süresinin kısa olmasıdır. Bu nedenle kontrollü ve uzun süreli ilaç salınımı sağlayan TAR-200 gibi yeni intravezikal sistemlere yönelik ilgi artmıştır(7).

Güncel intravezikal tedavilerin temel özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Güncel intravezikal tedavilerin karşılaştırılması

Özellik	BCG	Mitomisin C	Gemsitabin	Gem/Doce
Temel kullanım alanı	Yüksek riskli NMIBC / CIS	Düşük-orta riskli NMIBC	Orta riskli / BCG yanıtı NMIBC	BCG yanıtı NMIBC
Rekürrens kontrolü	Yüksek	Orta	Orta	Orta-yüksek
Progresyon üzerine etki	Güçlü kanıt	Sınırlı	Sınırlı	Veriler geliyor
Tolerabilite	Düşük-orta	Orta	Yüksek	Orta
Sistemik toksisite	Nadir ancak ciddi olabilir	Düşük	Düşük	Düşük-orta
Uygulanabilirlik	BCG kıtlığı nedeniyle sınırlı olabilir	Kolay	Kolay	Görece kolay

Veriler ilgili literatürden derlenmiştir [5,12,13].

TAR Teknolojisinin Çalışma Prensibi ve Farmakolojik Temeli

TAR teknolojisi, intravezikal tedavilerde kontrollü ve uzun süreli ilaç salınımı sağlamak amacıyla geliştirilmiş yeni nesil bir ilaç iletim platformudur(9). Klinik kullanım açısından en fazla araştırılan sistem olan TAR-200, gemitabinin mesane içerisine sürekli ve kontrollü şekilde salınmasını hedeflemektedir. Sistem, klasik sıvı bazlı intravezikal instilasyonlarda görülen kısa temas süresi ve düşük intravezikal ilaç maruziyeti sorunlarını azaltmak amacıyla geliştirilmiştir(7). TAR-200, silikon bazlı çift lümenli bir intravezikal ilaç iletim sistemidir. Sistem; 225 mg gemitabin çekirdeği ve cihazın mesane içerisindeki şeklini koruyan süper-elastik nitinol tel yapısından oluşmaktadır. Poliklinik şartlarında özel kateter aracılığıyla uygulanabilen cihaz, mesane içerisinde "pretzel" benzeri bir yapı alarak spontan miksiyonla dışarı atılmayı engellemektedir. Sistem yaklaşık üç hafta boyunca mesane içerisinde kalabilmekte ve kontrollü ilaç salınımı sağlayabilmektedir(13). TAR-200 sistemi, ozmotik pompa mekanizması ile çalışmaktadır. Mesane içerisindeki sıvının yarı geçirgen yapı boyunca sisteme geçmesiyle oluşan ozmotik basınç sayesinde gemitabin kontrollü şekilde salınmaktadır. Bu mekanizma ile klasik intravezikal instilasyonlarda genellikle birkaç saat ile sınırlı kalan ilaç temas süresi yaklaşık 21 güne kadar uzatılabilmektedir. Böylece mesane mukozasında daha uzun süreli ilaç maruziyeti ve daha homojen ilaç dağılımı sağlanması hedeflenmektedir(4).

SunRISe-5 faz III çalışmasına ait farmakokinetik verilerde, TAR-200 sistemi ile gemitabinin mesane

içerisinde uzun süreli ve kontrollü şekilde salınabildiği, buna karşın sistemik gemitabin düzeylerinin oldukça düşük kaldığı gösterilmiştir. Bu durum, intravezikal ilaç maruziyetinin artırılırken sistemik toksitenin minimal düzeyde tutulabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca mesane dokusunda terapötik ilaç konsantrasyonlarının uzun süre sürdürülebildiği bildirilmiştir(14). Daneshmand ve arkadaşlarının TAR-200 geliştirme sürecini değerlendirdikleri erken faz çalışmalarda ise sürekli düşük doz gemitabin maruziyetinin, mesane dokusunda aktif metabolit birikimini artırarak tümör hücreleri üzerinde daha etkin bir antiproliferatif etki oluşturabileceği belirtilmiştir(13).

Klinik etkinlik açısından en dikkat çekici veriler SunRISe programından elde edilmiştir. Özellikle SunRISe-1 faz IIb çalışmasında, BCG yanıtı olmayan CIS hastalarında TAR-200 monoterapisi ile %82,4-83,5 arasında tam yanıt oranları bildirilmiştir. Bu sonuçlar, özellikle radikal sistektomiye uygun olmayan veya cerrahi reddeden yüksek riskli NMIBC hastalarında TAR-200 sisteminin mesane koruyucu bir tedavi alternatifi olabileceğini düşündürmektedir(10). Bunun yanında kas invaziv mesane kanseri (MIBC) olgularında, TAR-200'ün immünoterapi kombinasyonları ile neoadjuvan kullanımına yönelik çalışmalar da devam etmektedir(6). Ayrıca FGFR alterasyonu bulunan hastalarda erdafitinib salınımı sağlayan TAR-210 sistemi ile hedefe yönelik intravezikal tedavi yaklaşımları araştırılmakta olup, TAR teknolojisinin farklı hasta gruplarında kullanım alanının genişleyebileceği öngörülmektedir(15).

TAR teknolojisine ait güncel klinik çalışmalar **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

Tablo 2. TAR teknolojisine ait güncel klinik çalışmaların özeti

Çalışma	Hasta Popülasyonu	Faz	Temel Bulgular
TAR-200-101	Neoadjuvan MIBC	Faz I	%30 tam yanıt
TAR-200-102	Orta riskli NMIBC	Faz Ib	%42 tam yanıt
TAR-200-103	Frail MIBC	Faz I	%31,4 tam yanıt, %40 genel yanıt
SunRISe-1	BCG yanıtı olmayan NMIBC	Faz IIb	%82,4 tam yanıt, medyan yanıt süresi 25,8 ay
SunRISe-4	Neoadjuvan MIBC	Faz II	%37,5 tam yanıt
TAR-210 erken faz çalışmaları	FGFR alterasyonlu NMIBC	Faz I	Düşük toksisite ile klinik aktivite

Veriler ilgili literatürden derlenmiştir [2,3,6,8,9,15]

Klinik Kullanım Alanları

TAR teknolojisi, özellikle standart intravezikal tedavilerin yetersiz kaldığı veya sistemik tedavilerin tolere edilemediği seçilmiş mesane kanseri hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır. Kontrollü ve uzun süreli ilaç salınımı sayesinde özellikle mesane koruyucu tedavi stratejilerinde dikkat çekmektedir.

BCG yanıtı yüksek riskli NMIBC: TAR teknolojinin en yoğun araştırıldığı grup, "BCG yanıtı yüksek riskli NMIBC hastalarıdır(16). Bu grup, yeterli BCG tedavisine rağmen CIS veya yüksek dereceli papiller tümör nüksü gelişen ve progresyon riski yüksek olan hastaları kapsamaktadır(17). Radikal sistektomi standart yaklaşım olsa da, ileri yaş, komorbiditeler veya hasta tercihi nedeniyle birçok olguda mesane koruyucu alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. SunRISe-1 çalışmasında bildirilen yüksek tam yanıt oranları, TAR-200 sisteminin bu hasta grubunda umut verici bir seçenek olabileceğini göstermiştir(10).

Cisplatin kullanamayan ve frail hastalar: MIBC hastalarının önemli bir kısmı böbrek fonksiyon bozukluğu, performans düşüklüğü veya komorbiditeler nedeniyle cisplatin bazlı tedavilere uygun değildir(18). TAR-200 sistemi, neoadjuvan dönemde tek başına veya immünoterapi kombinasyonları ile birlikte bu hasta grubunda araştırılmaktadır. Özellikle sistemik toksisitenin düşük olması, ileri yaş ve frail hastalarda dikkat çekici bir avantaj olarak değerlendirilmektedir(6).

FGFR alterasyonu bulunan hastalar: TAR-210 sistemi, FGFR genetik alterasyonu bulunan hastalarda intravezikal erdafitinib salınımı sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yaklaşım, mesane kanserinde moleküler hedefe yönelik intravezikal tedavi stratejileri açısından yeni bir uygulama alanı oluşturmaktadır. Devam eden çalışmalar ile sistemin etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmektedir(19).

TAR Teknolojisinin Avantajları

TAR teknolojisi, geleneksel sıvı bazlı intravezikal tedavilerin kısa temas süresi sorununu azaltma-

yı amaçlayan yeni nesil bir ilaç iletim yaklaşımıdır.

TAR-200 sistemi, gemsitabini yaklaşık 21 gün boyunca kontrollü şekilde salarak uzun süreli intravezikal ilaç maruziyeti sağlamaktadır. Sürekli kontrollü salınım sayesinde mesane duvarında daha homojen ilaç dağılımı oluşabilmekte ve aktif gemsitabin metabolitleri mesane dokusunda daha uzun süre kalabilmektedir(4).

Farmakokinetik çalışmalarda plazma gemsitabin düzeylerinin çoğu hastada saptanamayacak kadar düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle ileri yaş ve komorbiditesi yüksek hastalarda önemli bir avantaj sağlamaktadır.

TAR-200 sistemi poliklinik şartlarında kısa süreli transüretal kateterizasyon ile uygulanabilmektedir. Sistemin yaklaşık üç hafta boyunca mesane içerisinde kalabilmesi, tekrarlayan intravezikal uygulama ihtiyacını azaltarak hasta uyumuna katkı sağlayabilmektedir(4).

TAR Teknolojisinin Sınırlılıkları ve Komplikasyonları

TAR-200 sistemi uzun süreli ve kontrollü ilaç salınımı sağlayan yenilikçi bir yaklaşım olsa da, bazı teknik zorluklar ve lokal yan etkiler içermektedir.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar pollaküri, dizüri ve urgency gibi irritatif alt üriner sistem semptomlarıdır. Bu semptomlar çoğunlukla Grade 1–2 düzeyindedir ve cihazın mesane içerisindeki mekanik etkisine bağlı geliştiği düşünülmektedir(13). Yerleştirme ve çıkarma işlemleri sırasında uygulanan üriner enstrümantasyon, hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu riskini artırabilmektedir. Hematüri genellikle hafif şiddette bildirilmiştir(20).

Sistemin uygulanması özel ekipman ve sistoskopik işlem gerektirmektedir. Ayrıca uzun dönem onkolojik sonuçlara ilişkin veriler henüz sınırlıdır ve devam eden faz III çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte immünoterapi kombinasyonları, hedefe yönelik tedaviler ve TAR-210 gibi yeni sistemlerle birlikte TAR teknolojisinin gelecekte daha geniş kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

TAR teknolojisi, mesane kanserinde geleneksel intravezikal tedavilerin sınırlı temas süresi ve düşük intravezikal ilaç maruziyeti gibi temel farmakokinetik sorunlarını azaltmayı amaçlayan yeni nesil bir ilaç iletim yaklaşımıdır. Özellikle TAR-200 sistemi ile sağlanan kontrollü ve uzun süreli gemcitabin salınımı, intravezikal tedavilerde farklı bir uygulama modeli ortaya koymaktadır.

Mevcut klinik çalışmalar, özellikle BCG yanıtızsız yüksek riskli NMIBC hastalarında umut verici onkolojik sonuçlar bildirmektedir. Bunun yanında MIBC alanında immünoterapi kombinasyonları ve FGFR alterasyonu bulunan hastalarda hedefe yönelik intravezikal tedavilere yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Uzun dönem onkolojik sonuçlar ve optimal hasta seçimine ilişkin veriler henüz sınırlı olmakla birlikte, TAR teknolojisi düşük sistemik toksisite potansiyeli ve mesane koruyucu tedavi stratejilerine katkı sağlayabilme özelliği nedeniyle mesane kanseri tedavisinde dikkat çekici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234–241.
2. Daneshmand S, Van der Heijden MS, Jacob JM, et al. TAR-200 for Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results From the Phase IIb SunRISe-1 Study. *J Clin Oncol* 2025; 43: 3578–3588.
3. P van Valenberg FJ, van der Heijden AG, Cutie CJ, et al. The Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of a Gemcitabine-releasing Intravesical System (TAR-200) in American Urological Association-defined Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients: A Phase 1b Study. *Eur Urol Open Sci* 2024; 62: 8–15.
4. Apolo AB, Atiq S, Kydd AR, et al. Top advances of the year: Bladder cancer. *Cancer* 2025; 131: e70020.
5. Gabriel P-E, Roumiguié M, Marq G, et al. The Evolving Landscape of Systemic Immunotherapy for Bacillus Calmette-Guérin-naïve High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: At the Edge of a Tsunami? *Eur Urol Oncol* 2025; 8: 1174–1181.
6. Di Lorenzo G, Di Maio M, Buonerba C. Neoadjuvant Therapy in Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recent Progress, Challenges, and Future Directions in the Era of TAR-200 and Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab. *Oncol Ther* 2026; 14: 189–204.
7. AUA 2025: SunRISe-5: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of TAR-200 Compared with Intravesical Chemotherapy

- After Bacillus Calmette-Guérin in Recurrent High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *UroToday*. 2025. Available at: <https://www.urotoday.com>. Accessed May 9, 2026.
8. Tyson MD, Morris D, Palou J, et al. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of TAR-200 in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Refused or Were Unfit for Curative-intent Therapy: A Phase 1 Study. *J Urol* 2023; 209: 890–900.
9. Daneshmand S, Brummelhuis ISG, Pohar KS, et al. The safety, tolerability, and efficacy of a neoadjuvant gemcitabine intravesical drug delivery system (TAR-200) in muscle-invasive bladder cancer patients: a phase I trial. *Urol Oncol* 2022; 40: 344.e1–344.e9.
10. SunRISe-1 Study: TAR-200 vs PD-1 Immunotherapy in BCG-Unresponsive High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *OncoDaily*. 2025. Available at: <https://oncoday.com>. Accessed May 9, 2026.
11. Dunsmore J, Duncan E, Mariappan P, et al. What influences adherence to guidance for postoperative instillation of intravesical chemotherapy to patients with bladder cancer? *BJU Int* 2021; 128: 225–235.
12. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013; 64: 421–430.
13. Daneshmand S, Kamat AM, Shore ND, et al. Development of TAR-200: A novel targeted releasing system designed to provide sustained delivery of gemcitabine for patients with bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2025; 43: 286–296.
14. Bhanvadia S, Najmi S, Sweiti H, et al. SunRISe-5 Trial In Progress: A phase 3, randomized, open-label study of TAR-200 compared with intravesical chemotherapy after Bacillus Calmette-Guérin in recurrent high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.
15. ESMO 2023: TAR-210 Erdafitinib Intravesical Delivery System in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer With Select FGFR Alterations: First Safety and Efficacy Results. *UroToday*. 2023. Available at: <https://www.urotoday.com>. Accessed May 9, 2026.
16. McFadden J, Tachibana I, Adra N, et al. Impact of variant histology on upstaging and survival in patients with nonmuscle invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Urol Oncol* 2024; 42: 69.e11–69.e16.
17. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 164: 685–689.
18. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003 May;169(5): 1706–8.
19. TAR-210 Shows Strong Initial Activity in FGFR-Altered NMIBC. *Urology Times*. Available at: <https://www.urologytimes.com>. Accessed May 9, 2026.
20. Stover AM, Mueller D, Carda-Auten J, et al. Perceived Impact on Patient Routines/Responsibilities for Surgery and a Non-surgical Primary Treatment Option in Recurrent Low-Grade Intermediate-Risk Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: Findings From the ENVISION Phase 3 Trial. *J Urol* 2025; 214: 18–31.

PSMA PET/BT'nin Prostat Kanseri Aktif İzlemindeki Rolü

Umut Elboğa¹, Enes Yerdeş¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi , Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Giriş

Aktif izlem (AI), düşük riskli ve seçilmiş uygun orta riskli prostat kanseri olgularında gereksiz radikal tedaviyi ve buna bağlı morbiditeyi azaltmayı amaçlayan yerleşik bir yönetim stratejisidir. Bu yaklaşımın temel hedefi, klinik olarak indolent hastalığı olan bireylerde cerrahi veya radyoterapiyi ertelemek ya da önlemek; buna karşın klinik olarak anlamlı progresyon gelişen hastalarda küratif tedavi şansını korumaktır.

AI'nin başarısı, başlangıç risk sınıflandırmasının doğruluğuna ve takip sürecinde klinik olarak anlamlı prostat kanserinin zamanında saptanmasına bağlıdır. Güncel uygulamada multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ve MRG hedefli biyopsi, hasta seçiminde ve yeniden sınıflandırmada merkezi rol oynamaktadır. Bununla birlikte mpMRG'nin küçük hacimli veya biyolojik olarak agresif odakları her zaman saptayamaması ve biyopsi örneklemesine bağlı yanlış sınıflandırma riski devam etmektedir.

Bu bağlamda prostat spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), AI adaylarında okült klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamak ve risk sınıf-

landırmasını güçlendirmek amacıyla, anatomik ve morfolojik değerlendirmeye ek moleküler/fonksiyonel bilgi sağlayan potansiyel bir tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu bölümde PSMA PET/BT'nin AI bağlamındaki olası katkıları, mevcut kanıt düzeyi, sınırlılıkları ve gelecekteki araştırma alanları değerlendirilmektedir.

Aktif İzlemin Hasta Seçimindeki Önemi

AI, düşük riskli prostat kanserinde aşırı tedaviyi azaltmayı, buna karşın klinik olarak anlamlı progresyon gelişen hastalarda küratif tedavi şansını korumayı amaçlayan yapılandırılmış bir yönetim stratejisidir. Güncel EAU ve AUA/ASTRO kılavuzlarında AI, düşük riskli lokalize prostat kanseri için tercih edilen ilk yönetim seçeneklerinden biri olarak önerilmektedir. Hasta seçiminde temel belirleyiciler; ISUP GG1 hastalık, klinik evre cT1c–cT2a, PSA <10 ng/mL ve düşük PSA dansitesidir. Bununla birlikte PSA dansitesi için kullanılan <0.15 ng/mL/cc eşiğinin mutlak bir sınır olmadığı ve klinik bağlam içinde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır [1].

Seçilmiş uygun orta riskli hastalar da AI kapsamında değerlendirilebilir. Bu grup genellikle düşük

hacimli ISUP GG2 / Gleason 3+4 hastalığı, sınırlı patern 4 varlığı, PSA <10 ng/mL, düşük PSA dansitesi, düşük tümör yükü ve görüntülemelerde sınırlı hastalık bulguları olan olguları içerir. Buna karşılık kribriform patern, intraduktal karsinom, belirgin tümör hacmi, yüksek PSA dansitesi veya klinik-radyolojik uyumsuzluk varlığı Aİ için uygunluğu azaltan başlıca faktörlerdir [2].

Aİ protokolleri düzenli PSA takibi, dijital rektal muayene, mpMRG ve periyodik re-biyopsiler ile hastalığın biyolojik davranışını izlemeyi hedefler. PSA artışı veya MRG progresyonu tek başına aktif tedaviye geçiş nedeni olarak değerlendirilmemeli; klinik karar mümkün olduğunca histopatolojik progresyon ile desteklenmelidir [1]. Bu yaklaşım cerrahi veya radyoterapiyi ertelerek erektil fonksiyon, üriner kontinans ve yaşam kalitesinin korunmasına katkı sağlayabilir. Nitekim uzun dönem hasta-bildirimli sonuçları değerlendiren sistematik bir derlemede, Aİ altındaki hastalarda yaşam kalitesi ve fonksiyonel sonuçların cerrahi veya radyoterapi uygulanan hastalara benzer ya da daha iyi olduğu ve çoğu çalışmada prostat kanseri olmayan bireylerle karşılaştırılabilir düzeyde seyrettiği bildirilmiştir [3]. Bununla birlikte uzun dönem takipte reklassifikasyon ve aktif tedaviye geçiş riski devam eder. Bu nedenle Aİ, pasif veya kısa süreli bir izlem yöntemi değil, uzun süreli, yapılandırılmış ve risk temelli takip gerektiren dinamik bir yönetim stratejisidir.

Modern Aİ yaklaşımında mpMRG ve MRG hedefli biyopsi, başlangıç risk sınıflamasını güçlendiren temel araçlardır. Ancak klasik uzun dönem Aİ serilerinin önemli bir kısmı modern MRG ve hedefli biyopsi stratejilerini içermediğinden, bu verilerin güncel MRG tabanlı protokollere doğrudan genellenmesi sınırlıdır [4]. Biyobelirteçler ve seçilmiş olgularda PSMA PET gibi ek risk sınıflama yöntemleri umut verici olmakla birlikte, mevcut kanıt düzeyi bu araçların rutin Aİ seçiminde standart olarak kullanılmasını desteklemek için henüz yeterli değildir.

Aktif İzlemden Yanlış Sınıflandırma ve Karar Belirsizliği

Aİ'nin temel kısıtlılıklarından biri, iğne biyopsisine bağlı yetersiz örnekleme ve başlangıç risk sınıflan-

dırmasındaki belirsizliktir. Radikal prostatektomi patolojisi ile karşılaştırıldığında, biyopside düşük dereceli olarak sınıflandırılan tümörlerin yaklaşık dörtte birinde nihai patolojide Gleason skoru 7 veya üzeri hastalık saptanabilmektedir [5]. Benzer şekilde, klinik olarak düşük riskli kabul edilen geniş bir ABD Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veritabanı kohortunda, radikal prostatektomi sonrası olguların %44'ünde patolojik upgrading, %9,7'sinde ise upstaging bildirilmiş; ileri yaş, daha yüksek PSA düzeyi ve pozitif kor yüzdesinin bu riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir [6]. Bu bulgular, Aİ adaylarında biyopsiye dayalı başlangıç sınıflamasının tek başına yeterli olmayabileceğini ve ek risk sınıflama araçlarına ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir.

PRIAS çalışmasında, Aİ'yi sonlandıran hastaların önemli bir kısmının protokol temelli reklassifikasyon dışındaki nedenlerle izlemiden ayrıldığı bildirilmiştir [7]. Ayrıca PRIAS verileri, yalnızca pozitif kor sayısındaki artış veya hızlı PSA yükselişi gibi dolaylı göstergelerin aktif tedaviye doğrudan geçiş için yeterince seçici olmayabileceğini; bu durumlarda daha yüksek riskli hastalığın ek incelemelerle doğrulanması gerektiğini göstermiştir [7]. Seri biyopsiler bu belirsizliği azaltmada rol oynasa da, invaziv yapıları ve hasta üzerindeki izlem yükü nedeniyle Aİ'nin önemli sınırlılıklarından biri olmaya devam etmektedir.

Aktif izlemden aktif tedaviye geçiş kararı yalnızca histopatolojik veya radyolojik progresyon kriterleriyle şekillenmemektedir. Progresyon korkusu, aile baskısı ve gelecekte küratif tedavi şansını kaybetme endişesi gibi kişisel faktörler de karar sürecinde etkili olabilir [8]. Bu nedenle Aİ'de yalnızca biyolojik riskin doğru sınıflandırılması değil, aynı zamanda belirsizliğin azaltılması ve hasta-hekim ortak karar sürecinin desteklenmesi de önem taşır. Bu bağlamda PSMA PET/BT gibi ek risk sınıflama araçları, biyolojik risk değerlendirmesini güçlendirme ve karar sürecindeki belirsizliği azaltma potansiyelleri nedeniyle, gelecekte seçilmiş olgularda tamamlayıcı yöntemler olarak değerlendirilebilir.

mpMRG'nin Katkısı ve Kalan Boşluklar

mpMRG, Aİ adaylarının başlangıç risk sınıflamasında ve takip sürecinde giderek daha merkezi bir rol

üstlenmektedir. mpMRG'nin hedefe yönelik biyopsi stratejileriyle birlikte kullanılması, klinik olarak anlamlı prostat kanserinin daha doğru saptanmasına ve biyopsiye dayalı yanlış sınıflandırma riskinin azaltılmasına katkı sağlamıştır [1-2]. Bu nedenle güncel kılavuzlar, başlangıç değerlendirmesinde MRG yapılmamış hastalarda doğrulayıcı biyopsi öncesinde MRG kullanımını ve Aİ sürecinde risk temelli re-biyopsi stratejilerini desteklemektedir [1-2].

Takip sürecinde seri MRG, radyolojik progresyonu belirleyebilir ve re-biyopsi için tetikleyici bir bulgu olarak kullanılabilir. PRECISE gibi standart raporlama sistemleri, Aİ sırasında lezyon değişikliklerinin daha tutarlı değerlendirilmesine katkı sağlar. Bununla birlikte MRG tek başına tüm histolojik progresyonları ve klinik olarak anlamlı hastalığı dışlayacak duyarlılığa sahip değildir; bu nedenle MRG stabilitesi temelinde seri biyopsilerin rutin olarak tamamen terk edilmesi mevcut kanıtlarla desteklenmemektedir [9]. Ayrıca mpMRG, özellikle küçük görünür lezyonlarda, tümör hacmini nihai patolojik hacme kıyasla olduğundan düşük tahmin edebilir. Sorce ve ark.'nın radikal prostatektomi patolojisiyle karşılaştırmalı çalışmasında, medyan MRG lezyon hacmi 0.67 mL iken medyan patolojik hacim 1.39 mL bulunmuş; hacim küçümsemenin özellikle <2 mL lezyonlarda belirgin olduğu ve tüm PI-RADS alt gruplarında görülebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle MRG'de küçük görünen lezyonlar, biyopsi ve klinik risk parametreleriyle birlikte yorumlanmalıdır [10]. Bunun yanında MRG'nin uygulanabilirliği hasta ve teknik faktörlerden etkilenir: MR uyumsuz implantlar, ciddi klostrofobi veya görüntü kalitesini bozan metalik artefaktlar incelemeyi sınırlandırabilir. İleri böbrek yetmezliği ise esas olarak gadolinyum bazlı kontrast madde kullanımını kısıtlayabilmektedir.

Aİ takip protokollerinde amaç yalnızca tümörü yeniden saptamak değil, zaman içindeki progresyonu değerlendirmektir. Bu nedenle kontrast madde gerektirmeyen biparametrik MRG (bpMRG; T2 ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme), daha kısa, pratik ve potansiyel olarak daha düşük maliyetli bir takip yöntemi olarak ilgi görmektedir. Bununla birlikte bpMRG'nin aktif izlemede mpMRG'nin yerini rutin olarak alabilmesi için mevcut kanıtlar henüz yeterli değildir. Benzer şekilde yapay zeka ve

radyomiks gibi yöntemler, MRG tabanlı progresyon değerlendirmesini geliştirme potansiyeli taşısa da bu yaklaşımlar halen araştırma aşamasındadır [11].

Bu sınırlılıkları destekler nitelikte, PASPoRT çalışması Aİ popülasyonunda mpMRG'nin tanısal yeterliliklerini somut verilerle ortaya koymuştur. PSMA PET/BT ile saptanan 162 intraprostatik lezyonun 51'i (%31) prebiyopsi MRG'de görülmemiş olup bu lezyonların biyopsiyle değerlendirilmesinde GG 2-5 tümörler saptanmıştır. Buna paralel olarak, negatif MRG (PI-RADS 1-2) upgrading için bağımsız bir prediktör olarak belirlenmiş (OR 4.63, %95 CI 1.36-15.4; p=0.012); bir başka deyişle PSMA PET/BT en yüksek katkırı tam da MRG'nin yetersiz kaldığı hastalarda sağlamıştır [12]. Bu bulgular, PSMA PET/BT'nin MRG-negatif yüksek klinik riskli hastalarda kritik bir tamamlayıcı rol üstlenebileceğini desteklemektedir.

PSMA Ekspresyonu ve Aktif İzlemede Biyobelirteç Potansiyeli

PSMA (prostat spesifik membran antijeni; FOLH1 geni tarafından kodlanan folat hidrolaz 1), prostat epitel hücrelerinin yüzeyinde yer alan Tip II transmembran bir glikoproteindir ve folat-glutamat metabolizmasında rol alan folat hidrolaz aktivitesine sahiptir [13]. Bu antijen, primer prostat kanseri ile lenf nodu ve uzak metastazlarda yüksek oranda eksprese edilen, metastatik odakların prostat kökenini göstermede duyarlılığı yüksek bir immünohistokimyasal belirteçtir [14]. Bu artış, tümör agresifliğiyle de ilişkilidir; daha yüksek Gleason derecesi, ileri tümör evresi ve erken nüks ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir [15].

Ahmedi ve ark., Aİ ile yönetilen Gleason 6 veya düşük hacimli Gleason 3+4 tanılı 40 hastanın tanısal biyopsi dokusunda PSMA, GLUT1 ve ACLY ekspresyonunu incelemiştir. Malign bezlerde PSMA aşırı ekspresyonu (H-skor ≥ 200), Aİ'de geçirilen süreyi anlamlı biçimde kısaltmış (p=0,002) ve çok değişkenli analizde erken PCa progresyonunun bağımsız öngörücüsü olarak doğrulanmıştır (p=0,006) [16]. Bu bulgular, PSMA ekspresyonunun PET tabanlı görüntüleme hedefi olmanın ötesinde, aktif izlemede risk sınıflamasını destekleyebilecek potansiyel bir doku biyobelirteci olarak araştırılmaya değer olduğunu göstermektedir.

SUVmax'ın Gleason Derecesi ve Upgrading Öngörüsündeki Rolü

PSMA PET/BT'de intraprostatik maksimum standart tutulum değeri (SUVmax), tümör derecesi ve patolojik upgrading riskiyle ilişkili kantitatif bir parametre olarak araştırılmıştır. Geniş cerrahi serilerde, daha yüksek SUVmax değerlerinin daha yüksek Gleason skoru ve nihai patolojide derece yükseltme olasılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Raveenthiran ve ark.'nın radikal prostatektomi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT bulgularını patolojiyle karşılaştırdığı 1.123 hastalık çalışmada, SUVmax ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Biyopsi sonucuna göre düşük-orta riskli olup Aİ adayları olarak değerlendirilebilecek hastalarda, SUVmax >11 olanların %90'ında nihai patolojide Gleason 4+3 veya üzeri hastalık saptanırken, SUVmax <5 olanlarda bu oran %10 düzeyinde kalmıştır. Bu nedenle yazarlar, biyopside düşük-orta riskli görünmekle birlikte SUVmax >11 saptanan hastalarda Aİ kararı öncesinde PSMA-avoid odağın hedefe yönelik biyopsi ile yeniden değerlendirilmesini önermiştir [17].

Benzer şekilde Xue ve ark., orta riskli 220 prostat kanseri hastasında ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT SUVmax değerinin yüksek Gleason patern 4 oranı için bağımsız bir öngörücü olduğunu göstermiştir. Çalışmada SUVmax için 5,4 eşik değeri, patolojik upgrading'i %91 özgüllük ve %94 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. Bu bulgu, düşük SUVmax değerlerinin agresif hastalık olasılığının düşük olduğu hasta grubunu tanımlamada yardımcı olabileceğini düşündürmektedir [18].

Aktif İzlem Seçiminde PSMA PET/BT Kanıtları: PRIMARY, PRIMARY2 ve I-SELECT

PRIMARY

PRIMARY skoru, PSMA PET/BT'de intraprostatik lezyon tespitini optimize etmeye yönelik 5 puanlık, PI-RADS benzeri yapılandırılmış bir raporlama aracıdır. Odaklılık, zon lokalizasyonu, morfoloji ve SUVmax parametrelerini entegre eder: 1-2 düşük klinik anlamlı hastalık olasılığını, 4-5 ise özellikle

periferik zonda yüksek SUVmax ile fokal tutulumla eşlik eden yüksek klinik anlamlı hastalık olasılığını gösterir; 3 belirsiz bulguyu temsil eder. PRIMARY çalışmasında, mpMRG'ye PSMA PET/BT eklenmesiyle klinik olarak anlamlı prostat kanseri için duyarlılığın %83'ten %97'ye, negatif prediktif değerinin ise %72'den %92'ye yükseldiği bildirilmiştir (p<0,001) [19]. Ancak, PRIMARY skorunun klinik başarısına rağmen bazı önemli sınırlamaları mevcuttur; özellikle 5. derece dışındaki skorlarda düşük ve yüksek riskli hastaların birbirine karışması, sistemin tek başına kesin bir ayırıcı tanı aracı olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Yapılan analizler, PRIMARY 1-2 grubundaki hastaların bir kısmında klinik anlamlı kanser saptanabildiğini, PRIMARY 3-4 grubundaki bazı hastaların ise aslında düşük riskli olduğunu göstermektedir [20-21]. Bu belirsizlikler ve biyopsi örneklemeindeki teknik kısıtlılıklar nedeniyle, EAU gibi temel kılavuzlar invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin henüz doğrulama biyopsilerinin yerini alamayacağını vurgulamaktadır. Bu nedenle, PSMA PET/BT'nin her hastada rutin bir tarama testi olarak kullanılması yerine, özellikle PRIMARY 2 çalışmasında olduğu gibi mpMRG bulguları belirsiz (PI-RADS 1-3) olan veya MRG-okült lezyon şüphesi taşıyan seçilmiş hasta gruplarında kullanılması daha stratejik bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır [22-23].

Carll ve ark. serisinde, PRIMARY skoru Aİ'den ayırılma ile anlamlı biçimde ilişkili bulunurken, SUVmax gruplar arasında farklılık göstermemiştir [24]. Bu bulgu, sayısal SUVmax eşikleri tek başına kullanıldığında belirli klinik yönetim kararları için yeterince ayırıcı olmayabileceğini ve yapılandırılmış kategorik skorlamanın daha güvenilir bir yol haritası sunabileceğini düşündürmektedir.

PRIMARY 2

PRIMARY2, prostat kanseri tanı sürecinde ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT'nin rolünü değerlendiren çok merkezli, faz 3, randomize kontrollü bir non-inferiority çalışmadır. Çalışmaya, biyopsi-naif, mpMRG'de PI-RADS 2 şüpheli olmayan veya PI-RADS 3 eşdeğer bulgusu bulunan, ancak PSA dansitesi yüksekliği, PSA >10 ng/mL, anormal rektal muayene, güçlü aile öyküsü, BRCA mutasyonu veya hızlı PSA kinetiği

gibi ek klinik risk faktörleri taşıyan 660 erkek dahil edilmiştir. Hastalar 1:1 oranında sistematik transperineal biyopsi koluna veya ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT koluna randomize edilmiştir. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT kolunda PRIMARY skoru 1–2 olan hastalarda biyopsiden kaçınılmış, PRIMARY skoru 3–5 olanlarda ise PSMA hedefli transperineal biyopsi yapılmıştır. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri, Gleason 3+4 ve ≥ 10 patern 4 veya daha yüksek hastalık olarak tanımlanmıştır. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT kolu, klinik olarak anlamlı kanser saptama açısından sistematik biyopsiye non-inferior bulunmuş (%12'ye karşı %16; fark $-3,7$) ve hastaların %49'unda biyopsiden kaçınmayı sağlamıştır. Ayrıca klinik olarak anlamsız kanser saptama oranı sistematik biyopsi kolundaki %32'den PSMA PET/BT kolunda %14'e düşmüştür. Bu bulgular, PI-RADS 3 veya klinik riski yüksek PI-RADS 2 hastalarda PSMA PET/BT'nin "hedefli biyopsi veya biyopsiden kaçınma" stratejisi için kullanılabileceğini; bunu klinik olarak anlamlı kanser tanısını azaltmadan, klinik olarak anlamsız kanser tanısını ve biyopsi yükünü düşürerek sağlayabileceğini göstermektedir. Aİ açısından ise çalışma, gereksiz biyopsi ve klinik olarak anlamsız kanser tanısını azaltma potansiyeli nedeniyle önemli dolaylı çıkarımlar sunmaktadır. Bununla birlikte PRIMARY2 Aİ kohortunda değil, tanı aşamasındaki biyopsi-naif popülasyonda yürütülmüştür. Bu nedenle bulguların aktif izlemde re-biyopsi kararlarına doğrudan uygulanabilmesi için uzun dönem takip, hasta kaygısı, kanser endişesi, maliyet-etkinlik analizleri ve prospektif Aİ verileri-ne ihtiyaç vardır [23].

İstanbul PSMA PET/BT Kriterleri (IPPC)

IPPC, biyopsi ile ISUP GG1–2 prostat kanseri tanısı almış ve Aİ açısından değerlendirilen erkeklerde non-invaziv risk sınıflandırmasını desteklemek amacıyla İstanbul'da multidisipliner bir uzman paneli tarafından geliştirilmiştir. Sistem, SUVmax'ı tek başına kullanmak yerine PSMA tutulum morfolojisi, anatomik lokalizasyon ve tutulum yoğunluğunu entegre ederek üç kategoride değerlendirme yapmaktadır:

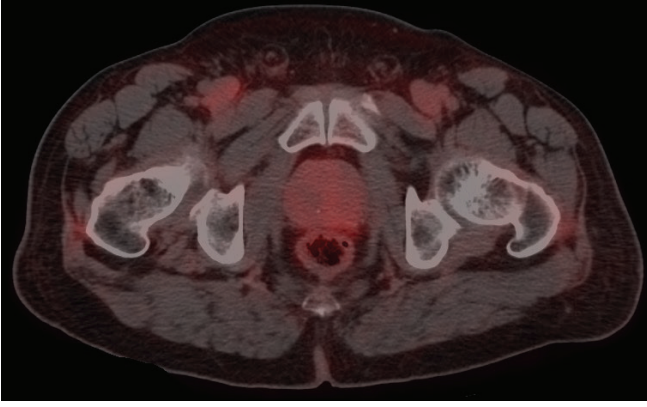
- **IPPC 1**, intraprostatik PSMA tutulumunun izlenmediği veya gland genelinde homojen-diffüz

düşük düzey tutulumun bulunduğu, indolent hastalıkla uyumlu paterni temsil eder.

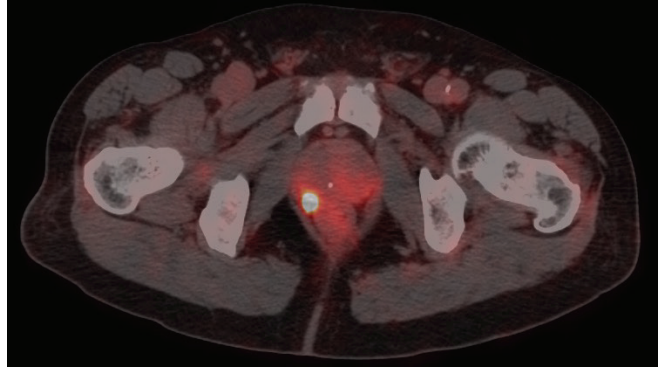
- **IPPC 2**, SUVmax <12 olan, iyi sınırlı/lentiform morfoloji göstermeyen, fokal veya belirsiz PSMA tutulum paternlerini kapsayan gri zon kategorisidir; bu grupta Aİ dahil tüm yönetim stratejileri klinik bağlama göre değerlendirilebilir.
- **IPPC 3**, özellikle periferik zonda yerleşen, iyi sınırlı, ayırık, sıklıkla lentiform morfoloji gösteren yüksek yoğunluklu PSMA-avid odaklarla karakterizedir; SUVmax sıklıkla $>12,0$ 'dır ve retrospektif prostatektomi korelasyonunda IPPC 3 kategorisindeki tüm olgular ISUP GG ≥ 2 tümör taşımaktadır.

Toplam 163 hastalık retrospektif proof-of-concept kohortunda genel patolojik yükseltme oranı %40 olarak bildirilmiş; bu oran biyopside GG1 olan hastalarda %74'e, IPPC tekrarlanabilirlik analizine alınan GG1 alt grubunda ise %76'ya ulaşmıştır. ROC analizinde SUVmax için AUC 0,76 bulunmuş ve 8,21 optimal eşik değer olarak hesaplanmıştır; ancak SUVmax değerleri arasında belirgin örtüşme bulunduğundan, SUVmax'ın tek başına ayırt ettirici bir kriter olarak kullanılamayacağı vurgulanmıştır. Buna karşın SUVmax $\geq 12,0$ olan tüm lezyonların klinik olarak anlamlı prostat kanseri ile ilişkili bulunması, bu değer için IPPC içinde yüksek özgüllüklü, konservatif bir belirteç olarak kullanılmasını desteklemiştir. Gözlemciler arası uyum yüksek bulunmuş ($\kappa=0,70-0,74$), gözlemci içi uyum ise güçlü düzeydedir ($\kappa=0,80-0,90$). Bu bulgular, sistemin ön yapılandırılmış eğitim olmaksızın bile uygulanabilir ve tekrarlanabilir olduğunu göstermektedir. Teknik olarak IPPC, gecikmiş pelvik görüntülemeyi temel veri seti olarak kullanarak lezyon morfolojisinin daha güvenilir değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca yalancı pozitifliği azaltmak için görüntülemenin biyopsiden en az 4–6 hafta sonra yapılması ve hematüri, enfeksiyon veya inflamasyon bulgularının dışlanması önerilmektedir.

IPPC çerçevesi evreleme amacıyla değil, biyopsi sonrası biyolojik riskin yeniden sınıflandırılması amacıyla geliştirilmiştir. Bu nedenle sistem, tedaviye yönlendiren mutlak bir karar kuralı olmaktan çok, Aİ adayları arasında gerçek risk taşıyan hastaları işaret



Şekil 1. 7/14 kadran Gleason 3+3 (ISUP GG1) prostat adenokarsinomu saptanan, PSA değeri 8 ng/mL olan hastada prostat bezinde anlamlı fokal PSMA tutulumu izlenmedi ve görüntüleme IPPC 1 olarak sınıflandırıldı.



Şekil 2. 2/10 kadran Gleason 3+3 (ISUP GG1) prostat adenokarsinomu saptanan hastada, geç faz görüntülemesinde SUVmax >12 olan fokal tutulum IPPC 3 olarak sınıflandırıldı. Prostatektomi patolojisi Gleason 3+4 (ISUP GG2) olarak sonuçlandı.

eden yapılandırılmış bir karar destek aracı olarak yorumlanmalıdır. IPPC tüm klinik olarak anlamlı prostat kanserlerini mutlak biçimde saptama iddiasında değildir; ancak morfoloji, lokalizasyon ve SUVmax'ı birlikte değerlendirerek özellikle IPPC 3 paternindeki hastalarda AI açısından klinik belirsizliği azaltabilecek önemli bir katkı sunmaktadır [22].

Aktif İzlemden PSMA PET/BT'yi Değerlendiren Tamamlanmış Klinik Çalışmalar

PASPoRT Çalışması; AI başlangıcında PSMA PET/BT'nin rolünü prospektif olarak değerlendiren PASPoRT çalışması, MRG ve hedefe yönelik biyopsi sonrasında AI'ye alınan düşük riskli veya elverişli orta riskli prostat kanseri bulunan 141 hastayı kapsamaktadır. Hastalara ek olarak ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT yapılmış; SUVmax ≥ 4 olan veya daha önce biyopsi alınmamış PSMA aktif lezyonlara hedefli re-biyopsi uygulanmıştır. Hastaların %32'sinde ek PSMA hedefli biyopsi gerekmiş ve 13 hastada (%9) ISUP GG yükselmesi saptanmıştır. Bir hastada upgrading tespit etmek için taranması gereken hasta sayısı (NNS) 11 olarak hesaplanmıştır. Kritik bir bulgu olarak, upgrading en sık negatif MRG (PI-RADS 1–2) olan hastalarda gözlemlenmiş; PSA yoğunluğu ≥ 0.15 ng/mL/ml ile negatif MRG kombinasyonunda NNS 2.8'e gerilemiştir [12]. Bu bulgular, PSMA PET/BT'nin MRG'nin yetersiz kaldığı durumlarda AI hasta seçimini iyileştirebileceğine işaret etmektedir. Çalışmanın sınırlı-

lıkları arasında pre-biyopsi MRG'nin merkezi okuma yapılmaması ve hastaların yalnızca %32'sinde PSMA PET/BT'ye dayalı ikinci biyopsi gerçekleştirilmesi sayılabilir.

Jain ve ark. Çalışması; Yeni tanı almış düşük riskli veya uygun orta riskli prostat kanseri olan 30 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya hem ISUP GG1 hem de düşük hacimli GG2 hastalar dahil edilmiştir. Toplam 15 hastada (%50) PSMA PET/BT'de risk düşündüren bulgular saptanmıştır; bunlar MRG-okült lezyon, orta-belirgin PSMA ekspresyonu veya ekstraprostatik uzanım şüphesi olarak tanımlanmıştır. Bu gruptaki hastaların 9'unda (%60) nihai patolojide grade yükselmesi, cribriform/intraduktal patern veya ekstrakapsüler uzanım gibi olumsuz patolojik özellikler izlenmiştir. İlk biyopside GG1 olan ve aktif izleme alınan 7 hastanın tamamında PSMA PET'te yalnızca hafif ekspresyon saptanmış; ekstraprostatik uzanım veya seminal vezikül invazyonu izlenmemiştir. Buna karşılık, başlangıçta GG1 olup prostatektomide GG3'e yükselen bir hastada PSMA PET'te MRG-okült lezyon mevcuttu ve nihai patolojide ekstrakapsüler uzanım ile cribriform patern saptandı. Yazarlar, PSMA PET/BT'nin AI için uygun görünen hastalarda risk sınıflandırmasını etkileyebileceğini ve yönetim kararlarını değiştirme potansiyeli taşıdığını belirtmiştir. Bununla birlikte, çalışma küçük örneklemlili, retrospektif ve tek merkezli olduğundan, bu bulguların prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir [25].

Pepe ve ark. Çalışması; AI programındaki çok düşük riskli prostat kanserli 40 hastada ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin tanısal performansını prospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya cT1c, PSA <10 ng/mL, PSA dansitesi <0,20, ≤ 2 unilateral pozitif kor, ISUP GG1 ve maksimum kor kanser yüzdesi ≤ 50 olan hastalar dahil edilmiştir. Beş yıllık takip sonrasında planlı tekrar biyopsi öncesinde tüm hastalara mpMRG ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT uygulanmış; PI-RADS ≥ 3 lezyonlar ve SUVmax ≥ 5 olan PSMA-avid odaklar hedefli biyopsiyle değerlendirilmiş, buna transperineal satürasyon biyopsisi eklenmiştir. mpMRG ve PSMA PET/BT sırasıyla 18/40 (%45) ve 9/40 (%22,5) hastada şüpheli lezyon göstermiştir. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri 3 hastada (%7,5) saptanmış; mpMRG ve PSMA hedefli biyopsi bu olguların 2/3'ünü, satürasyon biyopsisi ise tamamını tanımıştır. PSMA PET/BT, satürasyon biyopsisi-ne üstünlük sağlamamakla birlikte mpMRG'ye göre daha düşük yanlış pozitif oranı (%17,5'e karşı %40) ve daha yüksek tanısal doğruluk (%83,3'e karşı %70,2) göstermiştir. Yanlış negatif oranı her iki yöntem için aynıydı (%33,3). Yazarlar, PSMA PET/BT'nin planlı re-biyopsilerin 31/40'ını (%77,5) teorik olarak önleyebileceğini bildirmiştir. Ancak düşük hasta sayısı ve prostatektomi spesimeniyle doğrulama yapılmaması nedeniyle, PSMA PET/BT bu aşamada re-biyopsinin yerine geçecek bir yöntemden çok, klinik olarak anlamlı prostat kanseri şüpheli hedef lezyonların belirlenmesini destekleyen tamamlayıcı bir araç olarak yorumlanmalıdır [26].

Carll ve ark. Retrospektif Serisi; AI sürecinde Multidisipliner Toplantı önerisiyle PSMA PET/BT çekilen 45 düşük riskli veya uygun orta riskli prostat kanseri hastasını çok merkezli retrospektif bir kohortta değerlendirmiştir. PSMA PET/BT endikasyonları; ISUP GG2 hastalık, GG1 hastalıkta PSA >10 ng/mL veya MRG'de PI-RADS 4–5 lezyon varlığı olarak tanımlanmıştır. İzlem sürecinde 31/45 hasta aktif izlem-den ayrılarak kesin tedaviye veya bekle-gör yaklaşımına yönlendirilmiştir; bu hastaların 20'sinde re-biyopside derece artışı veya patern 4 hacminde artış, 4'ünde PSA progresyonu ve 3'ünde radyolojik progresyon bildirilmiştir. AI'den ayrılanlarla izleme devam edenler arasında PRIMARY skoru dağılımı

anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,01$). Ayrıca negatif MRG'si olan veya MRG yapılamayan 16 hastanın 11'inde (%69) PRIMARY ≥ 3 lezyon saptanmış ve bu grup içinde 6 hastada re-biyopside patolojik yükseltme izlenmiştir. Yazarlar, PSMA PET/BT'nin özellikle risk faktörü taşıyan AI hastalarında doğrulayıcı biyopsiyi hedeflendirmeye yardımcı olabileceğini, ancak küçük ve retrospektif kohort nedeniyle kesin sonuç için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir [24].

Sistemik Derleme Bulguları; Dondi ve ark. sistematik derlemesi, AI bağlamında PSMA PET görüntülemeyi değerlendiren sekiz çalışmayı kapsamaktadır. Derlemede, PSMA PET'in düşük-orta riskli prostat kanserinde risk sınıflandırmasına katkı sağlayabileceği, özellikle intraprostatik SUVmax değerlerinin Gleason skoru, Gleason patern 4 oranı ve patolojik yükseltme riskiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bazı çalışmalarda PSMA PET bulgularının klinik yönetimi etkilediği; tedavi stratejisinde değişiklik oranlarının yaklaşık %28,7–39,3 arasında bildirildiği görülmüştür. AI açısından özellikle yüksek PSMA tutulumu veya MRG-okült PSMA-avid lezyonların hedefli biyopsiyle değerlendirilmesi, daha yüksek dereceli hastalığın dışlanması ve aktif tedavi gerektirebilecek hastaların belirlenmesi açısından önemli bulunmuştur. Buna karşılık, negatif PSMA PET bulguları bazı çalışmalarda biyopsiden kaçınma veya aktif izlemin sürdürülmesi açısından destekleyici bir düşük risk göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, derlemede çalışmaların heterojenliği, bazı kohortların küçük olması ve sınırlı prospektif veri nedeniyle PSMA PET'in AI algoritmalarındaki kesin rolünün henüz netleşmediği ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [27].

Süregelen Prospektif Çalışmalar

CONFIRM Çalışması

Avustralya merkezli yürütülen CONFIRM çalışması; prostat kanseri yönetiminde AI protokolüne alınan hastaların risk stratifikasyonunda PSMA PET/BT'nin tanısal katkısını inceleyen prospektif, çok merkezli ve kohort tasarımlı bir araştırmadır. Çalışma, özellikle

le standart kriterlere göre Aİ için uygun görülen ancak "yüksek riskli" klinik özellikler (PI-RADS 4-5 lezyon, yüksek PSA dansitesi veya düşük hacimli Patern 4 içeren GG2 hastalık gibi) taşıyan hastaları odağına almıştır.

Çalışmanın metodolojik olarak en ayırt edici özelliği, iki aşamalı Multidisipliner Toplantı tasarımıdır. Bu modelde klinik kararlar önce standart bakım verilerine (mpMRG ve standart biyopsi) göre alınmış; ikinci aşamada ise PSMA PET/BT bulguları eklenerek kararlardaki değişimler kaydedilmiştir. Bu yaklaşım, PSMA PET/BT'nin tek başına bir direktif olmaktan ziyade, multidisipliner değerlendirme sürecinde karar destekleyici bir veri seti olarak işlevini ortaya koymuştur.

Temel Bulgular ve Klinik Veriler; Kasım 2021 - Eylül 2023 tarihleri arasında, yaş ortalaması 62,5 olan 60 hastanın katılımıyla yürütülen CONFIRM çalışmasından elde edilen erken sonuçlar, PSMA PET/BT'nin Aİ sürecindeki klinik faydasına dair önemli veriler sunmaktadır:

- **Hastalık Saptama Oranı:** Katılımcıların %73,3'ünde PSMA-avid lezyon saptanmış; bu lezyonların %61,4'ünde histopatolojik olarak klinik önemli prostat kanseri (GG $\geq$ 2) doğrulanmıştır.
- **MRG-Okült Odaklar:** Tespit edilen PSMA-avid lezyonların %45,5'i mpMRG izlenemeyen lezyonlardır. Bu veri, PSMA PET/BT'nin standart görüntüleme yöntemlerinin hassasiyet sınırlarını aşan tanısal kapasitesini kanıtlamaktadır.
- **Tedavi Yönetimine Etki:** MDT kararları sonucunda hastaların %40'ı için aktif tedaviye geçiş önerilmiştir. PSMA PET/BT bulgularının bu tedavi kararlarındaki doğrudan belirleyici etkisi %20 olarak kaydedilmiştir.
- **İzlem Güvenilirliği:** Görüntüleme yöntemi sadece progresyonu saptamakla kalmamış; vakaların %38,9'unda PSMA-avid lezyonları, %11,1'inde ise multifokaliteyi dışlayarak Aİ protokolünün güvenle sürdürülmesini sağlayan güçlü bir klinik kanıt sunmuştur.

Sonuç ve Klinik Çıkarımlar ; Küçük örneklem hacmi ve sınırlı takip süresi gibi kısıtlılıklarına rağmen CONFIRM çalışması, PSMA PET/BT'nin klinik olarak anlamlı prostat kanseri lezyonlarını ve özellikle MRG

ile saptanamayan odakları belirlemede umut verici bir araç olduğunu göstermiştir. Elde edilen kanıtlar, bu modalitenin Aİ protokollerinde risk sınıflamasını iyileştirmek, gereksiz biyopsileri azaltmak ve tedavi zamanlamasını daha hassas bir şekilde optimize etmek amacıyla kullanılabileceğini desteklemektedir [28-29].

BIPASS Çalışması

BIPASS çalışması (NCT07052214), ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET ile MRG hedefli biyopsi kombinasyonunun prostat kanseri tespitindeki tanısal performansını histopatolojik doğrulamayı referans standart olarak kabul ederek değerlendiren faz 3, çok merkezli, prospektif bir çalışmadır. PI-RADS 3 lezyonlu hastalarda PRIMARY skoru $\geq$ 4 eşiğinin uygulanmasıyla hastaların %83,3'ünde gereksiz biyopsiden kaçınılabileceğini gösteren ön verilerden hareketle tasarlanan çalışma, biyopsi-naif 204 hastayı kapsamakta ve ko-primer sonlanım noktası olarak kombine görüntülemenin duyarlılık ve özgüllüğünü ölçmektedir. Çalışmanın klinik önemi yalnızca tanısal doğrulukla sınırlı kalmayıp; biyopsi sayısının azaltılması, prosedürel risk ve maliyet yükünün düşürülmesi ile seçilmiş hasta gruplarında biyopsinin tamamen önlenebilmesi gibi hasta merkezli hedefleri de kapsamaktadır. Sonuçların, PSMA PET/BT'nin erken prostat kanseri tanı algoritmalarına entegrasyonunu şekillendirecek kritik kanıtları sağlaması beklenmektedir [30].

PIAS Çalışması

PIAS çalışması, yüksek risk özellikleri taşıyan ISUP GG1 veya uygun orta riskli prostat kanserli 225 yeni tanı almış hastayı dahil etmeyi amaçlayan prospektif, kısmen kör, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmada tüm hastalara 3 aylık zaman penceresi içinde PSMA PET/BT ve mpMRG uygulanması planlanmakta; temel amaç, PSMA PET/BT'nin re-biyopside klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptama veya dışlama gücünü değerlendirmektir. Aktif izlemi sürdüren hastalarda 3-4. yılda görüntülemelerin tekrarlanacak olması, PSMA PET/BT'nin uzun dönem aktif izlemedeki potansiyel katkısını da araştırmaya olanak sağlayacaktır [31].

I-SELECT Çalışması

I-SELECT çalışması (NCT07168616), Aİ için uygun biyopsi kanıtlı ISUP GG1 hastalık tanılı erkeklerde IPPC kriterlerini prospektif olarak doğrulamayı amaçlamaktadır [32]. Prospektif kohort tasarımıdaki çalışmaya, sistematik ve/veya hedefe yönelik biyopsiyle ISUP GG1 hastalığı doğrulanan ve mpMRG ile değerlendirilen hastalar dâhil edilmektedir. Katılımcılara, 60. dakikada tüm vücut görüntülemesi ve diüretik uygulaması ile mesane boşaltımı sonrasında 120. dakikada geç pelvik görüntüleme içeren çift zamanlı [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT uygulanmaktadır. İşleme bağlı yanlış pozitif tutulumları azaltmak için biyopsi ile PET/BT arasında en az 4–6 hafta bırakılmakta; hematüri, enfeksiyon ve inflamatuvar aktivite laboratuvar incelemeleriyle dışlanmaktadır.

Çalışmanın birincil amacı, IPPC kategorileri ile klinik olarak anlamlı prostat kanseri arasındaki ilişkiyi prospektif olarak belirlemektir. Referans değerlendirme, mevcut olduğunda prostatektomi patolojisine; aksi durumda PSA kinetiği, mpMRG değişiklikleri ve gerektiğinde re-biyopsiyi içeren uzun dönem klinik izleme dayanmaktadır. Bu kapsamda IPPC 3'ün yüksek dereceli tümörleri belirleme, IPPC 1'in ise klinik olarak anlamlı prostat kanserini gözden kaçırma-dan Aİ'nin sürdürülmesini destekleme performansı araştırılmaktadır. IPPC 2'nin gri bölge kategorisi olarak öngörü değeri ve klinik yönetime etkisi de çalışmanın temel değerlendirme alanlarından biridir.

İkincil amaçlar; IPPC'nin mpMRG ve başlangıç biyopsisine ek tanısal katkısını, görüntüleme-histopatoloji uyumunu ve onkolojik güvenliği bozmadan gereksiz re-biyopsileri azaltma potansiyelini belirlemektir.

Sonuç ve Gelecek Yönelimler

Lokalize prostat kanserinde doğru risk sınıflandırması, özellikle Aİ adaylarının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. mpMRG ve hedefe yönelik biyopsiler tanısal doğruluğu artırmış olsa da ISUP GG1 hastaların yaklaşık üçte birinde tümör derecesinin düşük tahmin edilmesi, mpMRG'nin değişken öngörü performansı ve re-biyopsilerin neden olduğu morbidite önemli sorunlar olmaya devam etmektedir. Bu sınırlılıklar, klinik olarak anlamlı prostat kanserini

rini daha güvenilir biçimde belirleyebilecek minimal invaziv yöntemlere duyulan gereksinimi artırmaktadır.

PSMA PET/BT, tümörün biyolojik özelliklerini yansıtarak mpMRG ve biyopsiyi tamamlayabilecek bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. PSMA ekspresyonunun tümör derecesiyle ilişkisi, mpMRG'de saptanamayan lezyonları gösterebilmesi ve SUVmax ile PRIMARY/IPCC gibi değerlendirme sistemlerinin olumsuz patolojik özelliklerle bağlantısı, yöntemin risk sınıflandırmasında kullanılabileceğine ilişkin biyolojik temel oluşturmaktadır. Jain ve ark. serisi, PASPoRT, PRIMARY ve CONFIRM'ın erken sonuçları, PSMA PET/BT'nin özellikle yüksek risk özellikleri taşıyan Aİ adaylarında ve mpMRG-okült lezyonların hedeflenmesinde klinik karar sürecine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte mevcut kanıtların çoğu küçük, geriye dönük ve seçilmiş hasta gruplarına dayanmaktadır. Çalışma popülasyonlarının rutin Aİ kohortlarından çok yüksek riskli özelliklere sahip hastaları içermesi, sonuçların genel Aİ pratiğine aktarılabilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca radyasyon maruziyeti, PSMA PET/BT'nin tekrarlanan izlem protokollerinde kullanımını kısıtlarken mpMRG bu açıdan avantajını korumaktadır. Uzun dönem onkolojik sonuçlara ilişkin verilerin yetersiz olması da yöntemin rutin kullanımı önündeki temel belirsizliklerden biridir.

IPPC gibi yapılandırılmış sınıflandırma sistemleri, PSMA tutulum paternlerini klinik olarak yorumlanabilir risk kategorilerine dönüştürme açısından önemli bir adımdır. IPPC'nin biyopsi sonrası Aİ seçimine yönelik prospektif doğrulamasını amaçlayan I-SELECT çalışması, bu yaklaşımın tekrarlanabilirliğini, klinik olarak anlamlı prostat kanserini öngörme performansını ve gereksiz re-biyopsileri azaltma potansiyelini değerlendirecektir. PRIMARY2, CONFIRM, PIAS ve BiPASS gibi devam eden çalışmalar da PSMA PET/BT'nin biyopsi kararı, Aİ sırasında yeniden değerlendirme ve tanısal yolların iyileştirilmesindeki yerini daha açık biçimde ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak PSMA PET/BT, mevcut kanıt düzeyi ve kılavuzlardaki konumu bakımından henüz mpMRG veya biyopsinin alternatifi değildir. Yöntemin en olası rolü, tedaviyi tek başına belirlemekten

çok biyolojik belirsizlik alanlarını görünür hâle getiren, mpMRG ve biyopsi bulgularını tamamlayan bir karar destek aracı olmaktadır. Devam eden prospektif çalışmalar ve uzun dönem takip sonuçları, PSMA PET/BT'nin rutin aktif izlem algoritmalarına hangi hasta grubunda ve hangi aşamada dâhil edilebileceğini belirleyecektir.

KAYNAKLAR

- Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Eberli D, Fonteyne V, Gandaglia G, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Guidelines. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026.
- Eastham JA, Barocas DA, Chu CE, Morgans AK, Rodrigues G, Kirkby E, Pak LJ, Patel S. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline Amendment (2026). *J Urol*. 2026 Jul;216(1):2-11. doi: 10.1097/JU.0000000000005060. Epub 2026 Apr 16. PMID: 41988960.
- Thompson D, Bensley JG, Tempo J, Ehdaie B, Carlsson S, Eastham J, Bolton D, Perera M, Papa N. Long-term Health-related Quality of Life in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2023 Feb;6(1):4-15. doi: 10.1016/j.euo.2022.09.001. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36156268; PMCID: PMC9908828.
- Palmstedt E, Månsson M, Hugosson J, Arnsrud Godtman R. Active Surveillance for Screen-detected Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer: Extended Follow-up up to 25 Years in the GÖTEBORG-1 Trial. *Eur Urol*. 2025 Oct;88(4):373-380.
- Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):1019-24.
- Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Muralidhar V, Chen YW, Viswanathan VB, Nezelosky MD, Beard CJ, Choueiri TK, Martin NE, Orio PF, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2015 Aug;194(2):343-9.
- Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ; PRIAS study group. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):954-960.
- McIntosh M, Opozda MJ, O'Callaghan M, Vincent AD, Galvão DA, Short CE. Why do men with prostate cancer discontinue active surveillance for definitive treatment? A mixed methods investigation. *Psychooncology*. 2022 Aug;31(8):1420-1430.
- Ploussard G, Rouvière O, Roupêt M, et al. The current role of MRI for guiding active surveillance in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 19, 357–365 (2022).
- Sorce G, Stabile A, Lucianò R, Motterle G, Scuderi S, Barletta F, Pellegrino F, Cucchiara V, Gandaglia G, Fossati N, De Cobelli F, Montorsi F, Jeffrey Karnes R, Guccini I, Briganti A. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate underestimates tumour volume of small visible lesions. *BJU Int*. 2022 Feb;129(2):201-207.
- Caglic I, Sushentsev N, Syer T, Lee KL, Barrett T. Biparametric MRI in prostate cancer during active surveillance: is it safe? *Eur Radiol*. 2024 Oct;34(10):6217-6226. doi: 10.1007/s00330-024-10770-z. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38656709; PMCID: PMC11399179.
- Heetman JG, Lavalaye J, Polm PD, Soeterik TFW, Wever L, Paulino Pereira LJ, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography in active surveillance for prostate cancer trial (PAS-PoRT). *Eur Urol Oncol*. 2024;7(2):204-210.
- Noss KR, Wolfe SA, Grimes SR. Upregulation of prostate specific membrane antigen/folate hydrolase transcription by an enhancer. *Gene*. 2002 Feb 20;285(1-2):247-56.
- Queisser A, Hagedorn SA, Braun M, Vogel W, Duensing S, Perner S. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. *Mod Pathol*. 2015 Jan;28(1):138-45.
- Hu MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, Joerg V, Duensing S, Lubczyk VH, Kirfel J, Sailer V, Kuefer R, Merseburger AS, Perner S, Offermann A. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol*. 2018 Dec 20;8:623.
- Ahmadi E, Wang S, Gouran-Savadkoobi M, Douvi G, Isfahani N, Tsakiridis N, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Predicts Need for Early Treatment in Prostate Cancer Patients Managed with Active Surveillance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16022.
- Raveenthiran S, Yaxley WJ, Franklin T, et al. Findings in 1,123 Men with Preoperative (68)Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computerized Tomography. *J Urol*. 2022;207(3):573-580.
- Xue AL, Kalapara AA, Ballok ZE, Levy SM, Sivaratnam D, Ryan A, et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Maximum Standardized Uptake Value as a Predictor of Gleason Pattern 4 and Pathological Upgrading in Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology [Internet]*. 2022 Feb 1 [cited 2026 May 26];207(2):341-9.
- Emmett L, Papa N, Buteau J, Ho B, Liu V, Roberts M, Thompson J, Moon D, Sheehan-Dare G, Alghazo O, Agrawal S, Murphy D, Stricker P, Hope TA, Hofman MS. The PRIMARY Score: Using Intraprostatic 68Ga-PSMA PET/CT Patterns to Optimize Prostate Cancer Diagnosis. *J Nucl Med*. 2022 Nov;63(11):1644-1650.
- Mutevelizade G, Bozdemir BC, Aydin N, Sayit E. An innovative approach with [68Ga]Ga-PSMA PET/CT: the relationship between PRIMARY scores and clinical and histopathological findings. *Diagnostics*. 2025;15(14):1779.
- Akçay K, Beydağı G, Şahin OE, Akyel R, Akgün E, Ekmekçiöğlu Ö, Alan Selçuk N, Toklu T, et al. Improved accuracy and reliability of PRIMARY scoring using delayed [68Ga] Ga-PSMA PET/CT imaging. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2025;34(1):1-9.
- Kabasakal L, Akçay K, Selçuk AN, Beydağı G, Akgün E, Akyel R, Toklu T, Türkay R, Eskiçorapçı S, Akkaş BE, Elboğa U, Kömek H, Özdemir EÇ, Şahin OE, Kural AR. Istanbul PSMA PET/CT criteria (IPPC): an imaging-based approach to patient selection for active surveillance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2026 Apr;53(5):3042-3055.
- Buteau JP, Moon D, Fahey MT, Roberts MJ, Ayati N, Papa N, et al. Effect of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET-CT in the diagnosis of prostate cancer in men with equivocal or clinically high-risk non-suspicious findings on multiparametric MRI (PRIMARY2): a multicentre, non-inferiority, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2026;27(7):839-848.
- Carl J, Santucci J, Whitty S, Bonaddio J, Perera M, Woon DTS, Frydenberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET in Active Surve-

- illance: Initial Experiences and Future Directions. *Cancers*. 2026; 18(9):1376.
25. Jain A, Nassour AJ, Dean T, Patterson I, Tarlinton L, Kim L, Woo H. Expanding the role of PSMA PET in active surveillance. *BMC Urol*. 2023;23:77.
 26. Pepe P, Pepe L, Tamburo M, Marletta G, Savoca F, Pennisi M, Fraggetta F. 68Ga-PSMA PET/CT evaluation in men enrolled in prostate cancer Active Surveillance. *Arch Ital Urol Androl*. 2023 May 22;95(2):11322.
 27. Dondi F, Antonelli A, Suardi N, Treglia G, Bertagna F. The Role of PSMA PET Imaging in the Classification of the Risk of Prostate Cancer Patients: A Systematic Review on the Insights to Guide an Active Surveillance Approach. *Cancers*. 2024;16(6):1122.
 28. Liu J, Harewood L, Bagguley D et al. Early Results from the CONFIRM Trial: Utility of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2025 Aug;8(4):1118-1125. doi: 10.1016/j.euo.2025.02.010. Epub 2025 May 6. PMID: 40335400.
 29. Bagguley D, Harewood L, McKenzie D et al. The CONFIRM trial protocol: the utility of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int*. 2024 Apr;133 Suppl 4:27-36.
 30. Bahler CD, Calais J, Emmett L, McClure TD, Punnen S, Sprenkle P, et al. Phase 3 study of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET combined with MRI for the detection of prostate cancer (BIPASS). *J Clin Oncol*. 2026;44(7 Suppl):TPS406.
 31. Gondoputro W, Doan P, Katelaris A et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in addition to mpMRI in men undergoing biopsy during active surveillance for low- to intermediate-risk prostate cancer: study protocol for a prospective cross-sectional study. *Transl Androl Urol*. 2023 Oct 31;12(10):1598-1606. doi: 10.21037/tau-22-708. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37969779; PMCID: PMC10643393.
 32. ClinicalTrials.gov. Prospective Evaluation of Istanbul PSMA PET/CT Criteria for Selecting Candidates for Active Surveillance in Low-Risk Prostate Cancer (I-SELECT). NCT07168616. Updated September 15, 2025. Accessed July 31, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07168616>

İleri Evre Prostat Kanserinde Depresyon, Anksiyete ve Diğer Psikiyatrik Sorunların Prognoz Üzerine Etkisi

Süleyman Sağır¹, İlker Gökçedağ²

¹Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

²Mardin Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prostat kanseri (PCa), dünya çapında erkeklerde en sık görülen ikinci malignitedir ve sağkalım oranları yıllar içinde artsa da hastalığın fiziksel semptomlarının ötesinde yarattığı psikososyal yük giderek daha fazla dikkat çekmektedir (1,2). Bununla birlikte, depresif semptomların sağkalım üzerindeki doğrudan etkisi ile hastalık progresyonunu işaret eden bir belirteç olma durumu arasındaki ayırım, klinik literatürde halen netleşmeyi bekleyen bir tartışma konusudur (3). Bu derlemenin amacı; ileri evre prostat kanseri hastalarında depresyon, anksiyete ve diğer psikiyatrik sorunların prevalansını, risk faktörlerini, tümör progresyonuna yol açan biyolojik mekanizmaları ve bu psikopatolojilerin sağkalım ve prognoz üzerindeki doğrudan etkilerini güncel literatür ışığında incelemektir.

Literatürde; ileri evre (lokal ileri veya metastatik) prostat kanseri hastalarını kohortuna dahil eden klinik araştırmalar ile depresyon, anksiyete ve maskülinite kaybı gibi psikiyatrik semptomların prognoz, mortalite (HR değerleri) ve klinik sonuçlarla ilişkisini boylamsal olarak irdeleyen prospektif/retrospektif kohort çalışmaları ve meta-analizler mevcuttur. Buna ek olarak, psikolojik stresin tümör progresyonu üzerindeki etkisini norepinefrin, NPY, IL-6 ve STAT3

gibi sinyal yolları aracılığıyla açıklayan in vivo fare modelleri ve in vitro prelinik mekanizma çalışmaları da yapılmıştır.

Psikiyatrik Sorunların Prevalansı ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri hastalarında psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı oldukça yüksektir; çalışmalar hastaların yaklaşık %17 ile %40'ının klinik olarak prostat kanser tanılı hastaların depresyon veya anksiyete yaşadığını bildirmektedir (4-6).

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), depresyon riskini önemli ölçüde artıran kritik bir faktördür (7). ADT uygulanan hastalarda testosteron seviyelerindeki düşüş ve vücut kitle indeksindeki artış, depresif semptomların şiddetlenmesiyle doğrudan ilişkilidir (8).

Genç yaşta tanı konulan hastaların daha yüksek depresyon riski taşıdığı gözlemlenirken; bekar, boşanmış veya dul olmanın hem depresyon hem de anksiyete gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmektedir (2,9).

Ayrıca, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili fiziksel semptomların şiddeti ile ruhsal iyilik halinin bozulması arasında doğrusal bir korelasyon mevcuttur

(10). Özellikle ileri evredeki hastalarda gözlemlenen PSA değerlerindeki yükselme, de novo anksiyete gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilirken, psikiyatrik semptomların sadece tedavi yan etkileriyle değil, aynı zamanda hastalığın biyolojik progresyonu ile de karmaşık bir etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir (11). Psikiyatrik patolojisi olan hastaların daha sık hastaneye yattığı, acil servis kullanımının arttığı ve cerrahi sonrası komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (12).

Prognoz ve Sağkalım Üzerine Etkiler

Psikiyatrik morbidite, prostat kanserinde sadece yaşam kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda sağkalım sürelerini de kısaltır (3). 2025 yılına ait geniş kapsamlı bir meta-analiz, depresyonun prostat kanserine özgü mortalite riskini %74 oranında artırdığını (HR 1.74) ortaya koymuştur (5). Öte yandan, kanser tanısı sonrası gelişen anksiyete, hastaların yaklaşık %10'unun yaşam kalitesini doğrudan kısıtlamakta ve tedavi süreci boyunca devam eden ciddi bir psikososyal engel teşkil etmektedir (13). Özellikle metastatik prostat kanseri olan ve depresyon tanısı alan hastaların, depresyonu olmayan aynı evredeki hastalara göre ölüm riski %49 daha fazladır (14).

Biyolojik Mekanizmalar: Zihin-Vücut Bağlantısı

Depresyon ve stresin tümör büyümesini hızlandırdığına dair güçlü biyolojik kanıtlar mevcuttur (15,16). Depresyon, sempatik sinir sistemini aktive ederek norepinefrin (NE) salınımını tetikler (17). NE, tümör hücrelerinden Nöropeptid Y (NPY) salgılanmasına neden olur; bu peptid, miyeloid türevli süpresör hücreleri (MDSC) tümör mikroçevresine çekerek IL-6 salınımını artırır ve STAT3 sinyal yolunu aktive ederek tümör büyümesini doğrudan teşvik eder (17). Kronik stres, antitümör immün yanıtı baskılayarak kanserin ilerlemesi için uygun bir ortam yaratır (18). Bu biyolojik mekanizmalar, kronik stresin sempatik sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenindeki kalıcı aktivasyonu yoluyla glukokortikoid salınımını tetikleyerek, kanser hücrelerinin yayılımı için elverişli bir immünsüpresif mikroçevre oluş-

turduğunu göstermektedir (19). Fare modellerinde izolasyon ve kısıtlama stresinin, tümör hücre proliferasyonunu artırdığı ve apoptozu (hücre ölümü) azalttığı gösterilmiştir (20).

Diğer Psikiyatrik Boyutlar: Maskülinite ve Vücut İmajı

İleri evre hastalarda klinik gidişat ve psikososyal uyum süreçlerini şekillendiren kritik faktörler arasında kanser nüksü korkusu, vücut imajı bozukluğu ve maskülinite kaybı öne çıkmaktadır (21-23). Tedaviye bağlı gelişen cinsel disfonksiyon ve üriner inkontinans, hastaların erkeklik algısını ve özgüvenini zedelererek psikolojik distressi derinleştirir (24). Özellikle üriner inkontinans, anksiyete bozukluklarının gelişimini öngörme konusunda erektil disfonksiyona kıyasla daha güçlü bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır (25,26).

Sonuç

Güncel veriler, psikiyatrik sağlığın prostat kanseri yönetiminin ayrılmaz bir parçası olması gerektiğini göstermektedir (2, 5, 27). Tüm prostat kanseri hastaları, özellikle ADT alanlar ve metastatik evrede olanlar, rutin olarak depresyon ve anksiyete açısından taranmalıdır (27). Bu tarama süreçleri, sadece semptom yönetimini iyileştirmekle kalmayıp, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyum süreçlerini destekleyen multidisipliner bir yaklaşımın temelini oluşturmaktadır (28). Onkolojik bakıma bilişsel davranışçı terapiler, farkındalık temelli müdahaleler ve gerekirse farmakolojik destek entegre edilmelidir (5). Bu tür özelleştirilmiş klinik müdahalelerin, özellikle androjen yoksunluğu tedavisi gören hastalarda gözlemlenen depresif semptomları hafiflettiği ve genel tedavi sonuçlarını iyileştirdiği bildirilmektedir (29,30). NPY inhibisyonu ve beta-blokör kullanımı gibi sempatik sinir sistemi odaklı yeni stratejiler, depresyonu olan prostat kanseri hastalarında sağkalımı iyileştirmek için potansiyel vaat etmektedir (17,31).

Sonuç olarak, psikiyatrik sorunların sadece bir "yan etki" değil, hastalığın ilerlemesini hızlandıran ve sağkalımı doğrudan etkileyen prognostik bir faktör olduğu net bir şekilde ifade edilebilir (32).

KAYNAKLAR

1. Rawla, P., Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*, 2019. **10**(2): p. 63.
2. Vyas, N., et al., Prognostic factors for mental wellbeing in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 2023. **32**(11): p. 1644-1659.
3. Tran, E., et al., Prognostic significance of depressive symptoms in men with advance prostate cancer (PC): Results from the IRONMAN registry. 2026, American Society of Clinical Oncology.
4. Brunckhorst, O., et al., Mental wellbeing and quality of life in prostate cancer (MIND-P): Protocol for a multi-institutional prospective cohort study. *PLoS One*, 2023. **18**(4): p. e0284727.
5. Ungvari, Z., et al., Depression increases cancer mortality by 23–83%: a meta-analysis of 65 studies across five major cancer types. *GeroScience*, 2026. **48**(1): p. 293-309.
6. Adesina, O.E., et al., Examining the prevalence and predictors of anxiety and depression across treatment stages in prostate cancer: a systematic review. 2025.
7. Niedzwiedz, C.L., et al., Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority. *BMC cancer*, 2019. **19**(1): p. 943.
8. Dinh, K.T., et al., Association of androgen deprivation therapy with depression in localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(16): p. 1905-1912.
9. Ravi, P., et al. Mental health outcomes in elderly men with prostate cancer. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014. Elsevier.
10. Wilding, S., et al., Cancer-related symptoms, mental wellbeing, and psychological distress in men diagnosed with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Quality of Life Research*, 2019. **28**(10): p. 2741-2751.
11. DiBlasio, C.J., et al., Prevalence and predictive factors for the development of de novo psychiatric illness in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Can J Urol*, 2008. **15**(5): p. 4249-4256.
12. Porter, G., et al., Association of psychiatric illness with acute outcomes following emergency general surgery. *Surgery Open Science*, 2025.
13. Cózar-Ortiz, J., et al., Impacto de la patología psiquiátrica en el pronóstico y supervivencia de los varones con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical. *Actas Urológicas Españolas*, 2022. **46**(10): p. 646-652.
14. Lin, P.-H., et al., Depression negatively impacts survival of patients with metastatic prostate cancer. *International journal of environmental research and public health*, 2018. **15**(10): p. 2148.
15. Richey, A., et al., The role of hostile attributions in the associations between child maltreatment and reactive and proactive aggression. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, 2016. **25**(10): p. 1043-1057.
16. Bortolato, B., et al., Depression in cancer: the many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer treatment reviews*, 2017. **52**: p. 58-70.
17. Cheng, Y., et al., Depression-induced neuropeptide Y secretion promotes prostate cancer growth by recruiting myeloid cells. *Clinical Cancer Research*, 2019. **25**(8): p. 2621-2632.
18. He, Y., et al., The crosstalk between nerves and immunity: chronic stress as a driver of tumor progression. *Frontiers in Immunology*, 2026. **17**: p. 1758894.
19. Zeng, Y., et al., Association between pretreatment emotional distress and immune checkpoint inhibitor response in non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine*, 2024. **30**(6): p. 1680-1688.
20. Hassan, S., et al., Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2013. **123**(2).
21. Bergerot, C.D., et al. Fear of cancer recurrence or progression: what is it and what can we do about it? in *American Society of Clinical Oncology educational book*. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting. 2022.
22. Assadı, M. and N. Aydın, Sosyal Hizmet Perspektifinden Kanseri Hastalarının Yaşadığı Sorunlar ve Başa Çıkma Mekanizmalarının Değerlendirilmesi. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*, 2024. **12**(23): p. 55-73.
23. Zaider, T., et al., Loss of masculine identity, marital affection, and sexual bother in men with localized prostate cancer. *The journal of sexual medicine*, 2012. **9**(10): p. 2724-2732.
24. Matheson, L., et al. A qualitative exploration of prostate cancer survivors experiencing psychological distress: loss of self, function, connection, and control. in *Oncology Nursing Forum*. 2020. Oncology Nursing Society.
25. Langston, D., et al., (089) Uncovering the Mental Health Toll of Erectile Dysfunction and Urinary Incontinence Across the Prostate Cancer Care Continuum. *The Journal of Sexual Medicine*, 2025. **22**(Supplement_4): p. qdaf320. 089.
26. Druten, E.J., et al., The clinical impact of depression and anxiety on complications after prostate cancer treatment: a retrospective cohort study. *J Urol Oncol*, 2025. **23**(23): p. 14-9.
27. Korfage, I., et al., Anxiety and depression after prostate cancer diagnosis and treatment: 5-year follow-up. *British journal of cancer*, 2006. **94**(8): p. 1093-1098.
28. Saini, A., et al. Psychological distress in men with prostate cancer receiving adjuvant androgen-deprivation therapy. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013. Elsevier.
29. Shin, D., S.R. Shim, and C.H. Kim, Changes in Beck Depression Inventory scores in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy or prostatectomy. *PLoS One*, 2020. **15**(6): p. e0234264.
30. Lee, M., et al., Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Psycho-oncology*, 2015. **24**(4): p. 472-477.
31. Mohammadpour, H., et al., Depression stresses the immune response and promotes prostate cancer growth. *Clinical Cancer Research*, 2019. **25**(8): p. 2363-2365.
32. Cózar-Ortiz, J., et al., The impact of psychiatric pathology on the prognosis and survival of men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 2022. **46**(10): p. 646-652.

Üreteroileal Anastomoz Darlıklarında Güncel Tedaviler

Sedat Soyupek

Isparta Özel

Radikal sistektomi, kas invaziv mesane kanseri için altın standart tedavi yöntemidir. Gelişen cerrahi teknikler ve vaka serilerindeki artışlara rağmen radikal sistektomi (RS), yüksek riskli bir ürolojik girişim olmayı sürdürmektedir. Hem rezeksiyon hem de rekonstrüksiyon basamaklarını içeren RS'de ileum kullanılarak ileal loop veya ortotopik neomesane yapılır. Erken komplikasyon oranı %25-64, mortalite riski %5,7 civarında olan bu cerrahide zaman içinde komplikasyon gelişme ihtimali de artabilmektedir. Bu komplikasyonlar ağırlıklı olarak üriner diversiyon (ÜD) ile ilişkilidir. ÜD'un en ciddi uzun dönem komplikasyonu hastaların %20-35'inde olan renal fonksiyonlarda bozulmadır. Hasta yaşı, kronik hipertansiyon, diyabet, bazal böbrek fonksiyonunun kötü olması ve diversiyonla ilişkili faktörler renal fonksiyon bozukluğuyla ilgili risk faktörleridir. Gilbert ve ark., farklı diversiyon türleri yapılan 1.565 hastanın verilerini derlemiş, 5 yıllık takipte renal fonksiyonda bozulma insidansını %16, Üreteroileal anastomoz darlık (ÜAD) oranını da %13 olarak bildirdiler (1). 1631 hasta verisinin incelendiği başka bir çalışmada multivaryan analizde, renal fonksiyon bozukluğuna neden olan risk faktörleri; hastanın yaşı, ameliyat öncesi böbrek fonksiyonu, kronik hipertansiyon,

postoperatif hidronefroz, piyelonefrit ve en önemli faktör olarak ÜAD olduğu bildirildi (2). ÜAD insidansı literatürde %1,3 - %25 olarak bildirilmektedir. RS ve ÜD yapılan 5.816 hastayı içeren yakın tarihli bir çalışmada, 17 yıllık takipte girişim gerektiren ÜAD insidansı %19,7 bulundu. Bu vakalar değerlendirildiğinde, darlıkların çoğunluğunun postoperatif ilk 2 yıl içinde ortaya çıktığı gözlemlendi. Uzun takipte darlıkların %5 kadarının ameliyattan on yıl sonra bile ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (3).

Etiyoloji ve risk faktörleri

ÜAD'nin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Kesin patofizyoloji belirsizliğini korusa da en önemli etken anastomozda doku iskemisi ve bunun sonucunda gelişen fibrozis ve darlıktır. İskemi teorisinin araştırıldığı çalışmalarda, anastomoz sırasında üreter perfüzyonunu değerlendirmek için indosiyanın yeşili (ICG) anjiyografisi ve SPY floresan görüntüleme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle kanlanmayan doku rezeke edilerek iyi kanlanan üreter alt ucu anastomozda kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada SPY kullanımının ÜAD insidansını %7,5'ten %0'a düşürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada SPY grubunda hastaların üçte

birinde zayıf distal üreter perfüzyonu olduğu gösterildi ve bu gruptaki hastalarda ilgili segment rezeke edildi. Ortalama takip süresinin 12 ay olması bu çalışmanın handikapıdır (4). Bu konuda yapılan prospektif bir çalışmada açık radikal sistektomi yapılan 332 hastada floresan kullanılan grupta %1.8 (55 hastada 1), kullanılmayan hastalarda %11.1 (277 hastada 31) ÜAD geliştiği gösterildi (5). Üç hastanın 1' inde daha proksimalden üreter kesisi yapıldı.

Postoperatif dönemde anastomozdan idrar kaçığı olması da ÜAD için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu kaçık anastomotik bölgede artan lokal inflamasyona ve fibrozise neden olabilir. Diğer risk faktörleri arasında; yüksek vücut kitle indeksine sahip olmak, önceden geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü (risk 5 kat artıyor), postop İYE öyküsü, postoperatif Clavien > 2 komplikasyonlara maruziyet, ASA > 2 anestezi riski olması, erkek cinsiyet ve lenf nodu pozitif hastalığıdır (6). Radyasyonun inflamatuvar etkisi nedeniyle, abdominal radyoterapi geçirmiş olmak bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ancak bir etkisi olmadığını gösteren yayınlarda vardır. Cerrah deneyimi ve vaka sayısı ile ÜAD riski ters orantılıdır. Sol tarafta ÜAD daha sık gözlenmiştir. Bunun nedeninin sol üreterin sağdaki loop a ulaşması için daha uzun bir diseksiyona ihtiyaç duyması ve sigmoid kolon mezosunun altından geçerken oluşan angulasyon olduğu ileri sürülmüştür.

Cerrahi teknikle ilgili riskler

Üreterin rezeksiyon uzunluğu: Distal üreteral rezeksiyon uzunluğunun ÜAD oluşumu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterildi. Rezeke edilen üreterin uzunluğuyla ilgili olarak, Richards ve ark. 463 hastalık seride, anastomozdan önce distal üreter segmentinin rezeke edilmesinin ve rezeksiyon uzunluğunun darlık oluşumuna etkisi olmadığını gösterdiler. Aynı zamanda ameliyat sonrası anastomozdan idrar kaçığının ÜAD oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu da gösterdiler (7).

Anastomoz sütürasyon tekniği: Üreterointestinal anastomoz tek tek veya continue sütürasyonla yapılabilir. Devamlı sütürle bir anastomozun klasik olarak "su geçirmez" olma olasılığı daha yüksektir dolayısı

ile idrar kaçağıyla ilişkili darlık oluşturan enflamasyon daha az olmalıdır, ancak bu tip anastomozla ilişkili teorik bir iskemi riski de vardır. Large ve ark. 258 hastada devamlı dikişler kullanılanlarda %12,7 tek tek dikiş grupta %8,5 darlık oranı bildirdiler (8). Devamlı ile tek tek sütürlü anastomozun darlığa etkisi net değildir. Geniş üreter anastomozlarında devamlı sütür tercih edilir.

Reflülü veya reflüsüz anastomoz: Reflülü anastomozlarda piyelonefrit, azotemi ve taş oluşumu açısından teorik risk artarken anti-reflü yöntemlerde darlık gelişme riskinin artması ve bunun da renal fonksiyon üzerinde olumsuz etkiler yaratması potansiyeli vardır. Zhang ve ark. yaptığı bir meta analizde anti-reflü anastomozlarda, direkt anastomozla göre ÜAD insidansının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuş, alt grup analizinde özellikle üreteral stentin 14 günden önce alındığı vakalarda, anti-reflü anastomozun direkt anastomozdan daha fazla ÜAD ile sonuçlandığı gösterildi (9).

Preoperatif dilate üreterler: Dilate üreter anastomozu sanılanın aksine darlık gelişim riskini artırır. 953 hastalık seride yapılan bir çalışmada dilate üreterlerde Wallace ve Le Duc anastomoz sonuçları değerlendirildi. 10 yıllık takipte dilate üreter anastomozunda %19,3 darlık gelişirken non dilate üreterde bu oran %6,4 bulundu. Anastomoz tipine göre de sonuçlar değişmedi (10).

Anastomoz tipi (Bricker vs Wallace): Davis ve ark. tarafından 2015'te yapılan bir meta-analizde, Bricker ve Wallace teknikleri arasında ÜAD oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bricker'de darlık %2.9 iken Wallace'de bu oran %1.9 bulundu (11).

Stentli vs Stensiz Anastomoz: Klasik olarak idrar kaçağı riskini azaltmak için stent kullanır ancak anastomozda inflamasyon ve fibrozis yaratma potansiyeli vardır. Birçok çalışmada üreter stentlerinin diversiyon sonrası kullanımının ÜAD oluşumunu etkileyip etkilemediğini araştırmıştır ve bu "dogma" sorgulanmıştır. Donat ve ark., stentli ve stentsiz hastalarda 30 günlük perioperatif komplikasyonları

değerlendirdikleri 283 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada stentli grupta anastomoz komplikasyonlarında (darlık, kaçak ve enfeksiyon) anlamlı derecede artış olduğunu gösterdiler (12). Peng ve ark. tarafından yapılan ve 11 çalışmayı ve 853 hastayı kapsayan 2021 tarihli bir metaanalizde, stent kullanımının daha yüksek ÜAD oranlarıyla sonuçlandığı ve idrar sızıntısını azaltmadığı bildirildi (13). Stentlerin faydaları konusunda belirsizlik olsa da, rutinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tanı

ÜAD tanısının net bir kriteri ve tanımlaması yoktur. Cerrahi sonrasında neomesanenin doluluğuna ve reflüsüz anastomoza bağlı değişik derecelerde hidronefroz hastalarda görülebilir. Ancak böbrek fonksiyonlarında bozukluk, yeni ortaya çıkan hidronefroz, açıklanamayan yan ağrısı veya üriner enfeksiyon atakları gibi nedenlerin olması durumunda hastaya görüntüleme yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri; Retrograd/antegrad kontrastlı görüntüleme, BT, MR ve diüretikli renal sintigrafidir (MAG3 renografi). Darlıkların çoğu malignite için daha önce yapılmış cerrahi müdahale sonrasında ortaya çıktığından, tümör tekrarlama olasılığının dışlanması son derece önemlidir. Bu; idrar sitolojisi, fırça biyopsisi, doğrudan görüntüleme ve/veya endoskopik biyopsi kombinasyonu yoluyla gerçekleştirilebilir. Hastadaki darlığın benign bir nedenden olduğu netleştirilmelidir. Hidronefroz durumunda 4-6 haftalık üreteral dinlenme sonrası antegrad görüntüleme ile darlık değerlendirilmelidir (üreteral rest). Bu sayede darlığın yeri ve uzunluğu daha net olarak anlaşılabilir.

TEDAVİ

Endoürolojik Yaklaşım

ÜAD için endoürolojik tedavi seçenekleri arasında darlığın balonla dilatasyonu, elektrokoter soğuk bıçak veya lazerle endoüreterotomi ve kalıcı stentler yer alır.

Balon Dilatasyonu: Balon dilatasyonu antegrad veya retrograd yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Literatürde balon boyutu, dilatasyon basıncı, dilatasyon

süresi veya dilatasyon sayısı konusunda net bir fikir birliği yoktur ancak genel olarak başarı ihtimali düşüktür. DiMarco ve ark., ÜAD olan 40 hastanın uzun dönem sonuçlarını incelediklerinde, balon dilatasyonunun 1, 2 ve 3 yıllık takipte başarı oranlarının sırasıyla %15, %15 ve %5 olduğunu gösterdiler (14). 1 cm'den büyük darlıkların tekrarlama olasılığı daha yüksek bulundu. Genel başarı oranları %15 ila %30 arasında olup, birden fazla dilatasyon ve/veya sonunda cerrahi rekonstrüksiyon gerekmektedir.

Endoüreterotomi: Endoüreterotomi elektrocerrahi prob, lazer (genellikle Ho: YAG) veya soğuk bıçakla gerçekleştirilebilir. Darlığın konumuna ve hasta anatomisine bağlı olarak fleksible/semirijid üreteroskopi kullanılarak antegrad, retrograd veya kombinasyon yöntemleri kullanılır. Teknik olarak dar segment üreter boyunca retroperitoneal yağa ulaşana kadar tam kat bir kesi ile darlığın proksimalde ve distalde en az 1 cm'e uzanacak şekilde endoüreterotomi yapılmalıdır. Genellikle balon dilatasyonu ve/veya stentleme ile birlikte kombine edilerek doğrudan görüş altında işlem gerçekleştirilir. Düşük basınçlı bir balon üzerinde monopolar elektrokoter olan Acucise endoureterotomi balonu gibi kombinasyon cihazlarının başarı oranları düşüktür. 1 cm'den büyük darlıklarda daha düşük başarı oranları gösterilmiştir. Lazer kullanımının başlaması ile lazer endoüreterotomi kullanım oranları artmıştır.

Lazer Endoüreterotomi: Lazer endoüreterotomi, yüksek hassasiyeti, hemostatik özellikleri ve üreterin herhangi bir bölümünde kullanılabilme kabiliyeti nedeniyle tercih edilir. İşlem genellikle Holmium YAG lazerle gerçekleştirilir. Lazerle yapılan çalışmaların standardizasyonunun olmaması ve kullanılan tedavilerin kombinasyonu nedeniyle gerçek tek modalite başarı oranlarını bildirmek zordur. Tek modalite lazer endoüreterotomi sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada, 22 aylık ortanca takipte %71'lik bildirilen en yüksek başarı oranı gösterildi, ancak çalışmanın retrospektif olması ve küçük örneklem sayısı nedeniyle değeri sınırlıdır (15).

Anastomozun komplet obstrüksiyonu durumunda eş zamanlı antegrad ve retrograd endoskopik kombinasyon ile 'cut the light-ışığa doğru kesme'

yaklaşımı da kullanılabilir. Hu ve ark., antegrad lazer kesisi ve balon dilatasyonu yaptıkları 32 hastada, 22 aylık medyan takipte %69'luk genel bir başarı oranı bildirdiler. Bu oranlar komplet ve parsiyel darlıklar için sırasıyla %33,3 ve %85 idi (16).

Steroid enjeksiyonu: Steroid enjeksiyonu yapıldığı sırada fibroblast kollajen sentezinin azalması hipotezine dayanarak üretra darlığının tedavisinde kullanılmıştır. Katims ve ark., lazer ve triamsinolon enjeksiyonu + sonrası balon dilatasyonu kombinasyonu ile ÜAD'nin antegrad üreteroskopik tedavisinin sonuçlarını bildirdiler (17). Değişik UAD tiplerinde (ileal loop, neobladder, Indiana) yapılan 21 hastada 24 ÜAD'yi tedavi ettiler. 30 aylık medyan takipte %83,3'lük başarı oranı gösterdiler. Paklitaksel, tip 3 kolajen sentezini engelleyerek fibrozisi azaltan bir ilaçtır. Üretra darlıklarında etkinliği gösterilen bu ilaçla ilgili yapılan prospektif çalışmada, 13'ü ÜAD olan 25 benign üreter darlığı hastasında 12 ayda UAD'da %85 (11/13) başarı oranı elde edildi (18).

Kalıcı Metalik Stentler: Kalıcı stentler, harici sıkıştırmaya karşı direnç sağlarlar. Sık değişim ihtiyacını ortadan kaldırdıkları ve daha yüksek mukavemetleri olması nedeniyle klasik DJ stentlemeye tercih edilirler. Bunlar antegrad, retrograd veya kombine yaklaşımla yerleştirilebilir.

Metalik stent çeşitleri; Resonance stent (Cook Medical, ABD), Silhouette stent (Applied Medical, ABD), Memokath 051 stent (PNN Medical A/S, Danimarka), Allium stent (Allium Medical Solutions Ltd., İsrail), UVENTA stent (Taewoong Medical Co., Ltd., Güney Kore), Resonance ve Wallstent tir. Wallstent, doğrudan dar üreteral segmente yerleştirilen bir stenttir. Çıkarılması son derece zordur ve genellikle ürotelyal hiperplazi, içe doğru büyüme, enkrustasyon ve stent migrasyonu nedeniyle başarısız olurlar. Literatürdeki en büyük seride 49 hastaya 56 adet Wallstent yerleştirilmiş ve ortalama 37,7 aylık takipte %41 anastomoz açıklık oranı bildirilmiştir (19).

Memokath 051, termal genleşme özelliğine sahip bir nikel-titanyum alaşımından oluşur. 10°'de yumuşayan ve gevşeyen stent 55°'de önceden şekillendirilmiş haline geri dönecek şekilde tasarlanmıştır. Bu durum yerleştirme ve çıkarma işlemleri-

ne yardımcı olur. Stent üreterin kıvrımlarına uyum sağlayarak üreterdeki travma sınırlandırır ve peristaltik hareket korunur. Üreter darlıklarında genel olarak açıklık oranlarının %70-80 arasında olduğu bildirilmiştir ve en yaygın komplikasyon stent migrasyonudur (20).

Allium stentler; klasik stentlerden daha az komplikatif ve daha uzun kalabilseler de, stent dislokasyonu ve taş oluşumu sorunları yapabilirler. Kronik üreteral obstrüksiyonlu hastalarda Allium, Memokath-051 ve Resonance metalik üreter stentlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bu üç stentinde etkili olduğu bulundu ancak rezonance stent kalıcılığı ve fonksiyonelliğinin daha iyi olduğu vurgulandı (21).

Sonuç olarak endoürolojik tedavi seçeneklerinin uzun vadeli başarısı çok iyi değildir. Lu ve ark. yaptığı, onsekiz retrospektif çalışmayı içeren ve toplam 697 hastanın dahil edildiği 2021 tarihli bir metaanalizde, endoürolojik yaklaşımların başarı oranları değerlendirildi (22). ÜAD'nin endoürolojik tedavisi için genel başarı oranının %46 olduğu bildirildi. Lazer endoüreterotomi (%48) ve stent yerleştirme (%47), balon dilatasyonuna göre (%35) belirgin şekilde daha yüksek başarı oranlarına sahip bulundu. Endoürolojik girişimlerdeki başarı sağ taraftaki darlıklarda ve < 1 cm darlıklarda daha yüksek bulundu. Clavien-Dindo ≥ 3 komplikasyon oranı %3,8 idi. Bu oranın düşük olması endoürolojik yaklaşımların avantajıdır.

Rekonstrüktif Tedavi

Üreter rekonstrüksiyonu geleneksel olarak açık cerrahi yöntemle gerçekleştirilir ve %90'a yaklaşan başarı oranlarıyla tedavinin altın standardı olarak kabul edilir. Hastalıklı üreterin sınırının belirlenmesi, hastalıklı segmentin çıkarılması ve sağlıklı distal üreterin yeniden anastomozu prensibi uygulanır. Rekonstrüktif tedavi öncesi perkütan nefrostomi katateri takılması ve ardından 4-6 haftalık üreteral dinlenmeden sonra antegrad görüntüleme yapılması, darlığın uzunluğunu ve yerini en doğru şekilde tanımlayacaktır ve tedavi başarı oranı artıracaktır. Ameliyat sırasında, sağlıklı üreterden hastalıklı üretere geçiş noktasının kesin yerinin bilinmesi önemli bir avantajdır. Bu sayede iyi kanlanan bir anastomoz

yapılabilir. İndosiyanin kullanımının faydası gösterilmiştir ve ulaşılabilirse kullanılmalıdır.

Açık cerrahide kullanılan teknikler

Detour tekniği: Yan yol anlamına gelir. Eğer üreter boş neomesaneye ulaşmak için yeterli uzunlukta değilse ve üreterin kesilmesi gerilimsiz anastomoz yapılmasına izin vermiyorsa bu teknik kullanılır. Dar segment kesilmez. Dar segmentin daha yukarısından, neomesanede anastomoz planlanan alana bakan taraftan üretere 1-2 cm kesi yapılır. Neomesanede, üreter kesisine karşılık gelen alanda da aynı çapta bir kesi yapılarak çift dj veya üreter stenti üzerinden anastomoz yapılır ve bu sayede darlık by pass edilir.

Dipping Tekniği: Daldırma tekniği de denilen bu teknikte dilate üreter stenotik bölgeye kadar takip edilir. Üreter, boşken neomesaneye ulaşacak kadar yeterli uzunlukta ise üreter dar segment üzerinden kesilir. Üreterin neomesanede boyunun yettiği yeni bir alana üreter çapı kadar kesi yapılır. Üreter bu açıklığa yaklaştırılır (daldırma) ve 4-6 adet 3/0 poliglikolik asit dikişlerle kateter üzerinden sabitletılır.

İleal Mesane Flebi Tekniği: Uzun üreteral segment darlıklarında bu teknik uygulanır. Üreter stenotik segmente kadar diseke edilir. Neomesane serum fizyolojik ile doldurulur ve stenotik segmentin uzunluğu ölçülür. Dar segmentin 4-5 cm veya daha uzun olduğu durumlarda bu teknik uygulanır. İleal neomesanenin lateral kısmından bir flep hazırlanır. Flebin serbest ucunun genişliği dilate üreter çevre uzunluğuna eşit olmalıdır. Tek tek dikişlerle flap bir tüp haline getirilir ve üreter bu tüpün ağzına katater üzerinden anastomoz edilir. Flap hazırlanırken mezenterik damarlara dikkat edilmelidir.

Wishahi ve ark. bu tekniklerin uygulandığı toplam 157 darlık hastasının sonuçlarını yayınladılar (23). 12-36 aylık takipte vakaların %91,7'sinde başarı sağlandı. On üç hastada (%8,3) anterograd dilatasyon ve çift J stent yerleştirme şeklinde ikinci bir işleme ihtiyaç duyuldu ancak bu vakalarda anastomoz bölgesinde kalıcı obstrüksiyon gelişmedi ve ikinci bir ameliyata gerek duyulmadı.

Bu cerrahi teknikler laparoskopik/robotik yöntemlerle de yapılabilir. Robotik ameliyatlarda da üreter anastomozu intra veya ekstrakorporeal yapılabilir.

Ameliyat yöntemi olarak açık, robotik ekstrakorporeal üreterointestinal anastomoz-REKA, robotik intrakorporeal üreterointestinal anastomoz anastomoz-RİKA operasyon tipleri ile ÜAD oluşumu arasında ilişkiyle ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Robotik sistektomi daha hızlı postoperatif iyileşme, daha az kan kaybı ve daha az postoperatif ağrı gibi avantajlar nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmekte ve buna paralel olarak intrakorporeal teknikler poş hazırlama ve üreter anastomozunda daha sık yapılmaktadır. Açık sistektomi için bildirilen ÜAD oranları %3-10 iken, robotik cerrahide bu aralık daha geniştir (%0-25). 20 yılda 2185 hastanın verilerinin irdelendiği bir derlemede ÜAD oranları açık RS'de %9,6, REKA'da % 12,4, RİKA'da %15 olarak bulundu (24). Derlemede en sık yapılan anastomoz tekniğinin Bricker olduğu tespiti yapıldı. Açık cerrahideki oranların düşük olması robotik öğrenme eğrisi ile açıklanabilir. Robotik serilerde cerrahin ameliyat sayısı arttıkça darlık ihtimalinin azaldığı gösterilmiştir. Huang ve arkadaşları 118 hastada yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında, 60 hastada RECA, 58 hastada açık RS uyguladılar. Açık cerrahi grubunda darlık oranının %8,6, RARC grubunda ise %0 olduğunu bildirdiler (25). ÜAD vakalarında robotik reimplantasyonla ilgili yapılan bir meta analizde; 244 robotik ve 33 açık reimplantasyon vakası kıyaslanmış. Robotik kolda %91,7 başarı saptanmış ve vakaların %7,1 de darlık rekürrensi gözlenmiş. İntraoperatif komplikasyonlar, Clavien-Dindo ≥ 3 komplikasyonlar, açık cerrahiye geçiş ve hastaneye yeniden yatış oranları sırasıyla %2,3, %9,5, %2,5 ve %7,8 idi. Açıkla benzer başarı oranları saptanırken, komplikasyon ve yatış süresi robotik kolda daha düşük, operasyon süreleri ise açıkla benzer bulundu (26). Genel olarak 1-3 cm arası darlıklarda robotik cerrahi yapılması önerilmektedir. Görüldüğü gibi darlık anlamında açık/robotik yaklaşımlarda farklı sonuçlar bildirmekle beraber robotik serilerde artan deneyimle beraber ÜAD ihtimali de azalmaktadır. İntra/ekstra korporeal robotik yaklaşımdaki darlık oranlarındaki farklılıklar konusunda hala bir

fikir birliği yoktur ancak artan deneyim ile birlikte RİKA da görülen ÜAD oranlarının daha da azalması beklenmektedir.

Endoürolojik ve rekonstrüktif yaklaşımlar da kendi aralarında kıyaslanmışlardır. Endoürolojik tedavi seçenekleri, daha düşük maliyet, daha düşük perioperatif morbidite ve daha kısa hastanede kalış süresi nedeniyle cazip görünse de açık/laparoskopik veya robotik yöntemlerle yapılan revizyon cerrahilerinin başarı oranları daha iyidir. Albisinni ve ark., çeşitli endoürolojik, açık ve robotik yaklaşımların dahil edildiği 41 retrospektif çalışmayı içeren ÜAD'nin güncel yönetiminin sistematik bir incelemesini gerçekleştirdiler (27). Açık cerrahi revizyona bakıldığında, başarı oranının %78-100 ve tekrarlama oranının sadece %6-8 olduğu, ancak önemli oranda komplikasyon (Clavien-Dindo 3+ %12,1-48,4) görüldüğü vurgulandı. Endoürolojik yaklaşımların başarı oranları daha düşük (%15-50), tekrarlama oranları daha yüksek (%62-91), daha az komplikasyon ve daha düşük perioperatif morbiditeye sahip olduğu tespit edildi. Robotik yaklaşımların başarı oranları açık revizyona benzer (%80-100) bulundu.

ÜAD radikal sistektomi sonrası yaklaşık 10 hastadan 1'inde görülen bir komplikasyondur. Semptom vermeyebilir veya uzun dönemde ortaya çıkabilir. Bu yüzden uzun takip gözardı edilmemelidir. Tekrarlayan endoskopik müdahaleler ve/veya rekonstrüksiyon gerektirmesi nedeni ile hastanın yaşam kalitesi bozulur. ÜAD yönetimi halen zorlu bir süreçtir. Açık cerrahi yüksek başarı oranı nedeniyle, önemli bir morbidite pahasına da olsa değerini korumaktadır. Endoürolojik prosedürler düşük komplikasyon riski nedeniyle uygulansa da uzun vadeli başarı oranı düşüktür. Robotik destekli cerrahi, açık yaklaşıma benzer başarı oranları sunarken cerrahi morbiditeyi azaltması avantajına sahiptir. Robotik revizyon, sınırlı üreter mobilizasyonu gerektiren daha kısa darlıklar için daha uygun gözükmektedir. Ciddi intraabdominal adezyonları olan ve daha uzun darlık segmenti olan hastalarda açık yaklaşım tercihi daha doğru gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- Gilbert SM, Lai J, Saigal CS, et al. Downstream complications following urinary diversion. *J Urol.* 2013;190 (3):916–922. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.026
- Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol.* 2014;191(3):619–625. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.011
- Magnusson J, Hagberg O, Aljabery F, Hosseini A, Jahnson S et al. Cumulative incidence of ureteroenteric strictures after radical cystectomy in a population-based Swedish cohort. *Scand J Urol.* 2021 Oct;55(5):361–365
- Shen JK, Jamnagerwalla J, Yuh BE, Bassett MR, Chenam A et al. Real-time indocyanine green angiography with the SPY fluorescence imaging platform decreases benign ureteroenteric strictures in urinary diversions performed during radical cystectomy *Ther Adv Urol.* 2019 Apr 4;11:1–7.
- Yeaman C, Ignozzi G, Kazeem A, Isharwal S, Krupski TL, Culp SH. Impact of SPY Fluorescence Angiography on Incidence of Ureteroenteric Stricture After Urinary Diversion. *Clinical Trial J Urol.* 2024 Dec;212(6):844–850
- Amin KA, Vertosick EA, Stearns G, Fathollahi A, Sjoberg DD, Donat MS et al. Predictors of Benign Ureteroenteric Anastomotic Strictures After Radical Cystectomy and Urinary Diversion. *Urology.* 2020 Oct;144:225–229
- Richards KA, Cohn JA, Large MC, Bales GT, Smith ND, Steinberg GD. The effect of length of ureteral resection on benign ureterointestinal stricture rate in ileal conduit or ileal neobladder urinary diversion following radical cystectomy. *Urol Oncol.* 33, 2, pp. 65.e1–65.e8, 2015.
- Large MC, Cohn JA, Kiriluk KJ, Dangle P, Richards KA et al. The impact of running versus interrupted anastomosis on Ureterointestinal stricture rate after Radical Cystectomy. *J Urol.* 2013;190(3):923–7.
- Zhang Y, Ding H, Zhang Y, Tian J, Yang L et al. Is Anti-Reflux Anastomosis an Advantage in an Orthotopic Ileal Neobladder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* 2023;107(1):1–14.
- Hautmann RE, de Petriconi R, Kahlmeyer A, Enders M, Volkmer B. Preoperatively Dilated Ureters are a Specific Risk Factor for the Development of Ureteroenteric Strictures after Open Radical Cystectomy and Ileal Neobladder. *J Urol.* 2017 Nov;198(5):1098–1106.
- Davis NF, Burke JP, McDermott T, Flynn R, Manecksha RP, Thornhill JA. Bricker versus Wallace anastomosis: a meta-analysis of ureteroenteric stricture rates after ileal conduit urinary diversion. *Can Urol Assoc J.* 2015;9:E284–90.
- Donat SM, Tan KS, Jibara G, Dalbagni G, Carlon VA, Sandhu J. Intraoperative Ureteral Stent Use at Radical Cystectomy is Associated with higher 30-Day complication rates. *J Urol.* 2021;205(2):483–90.
- Peng YL, Ning K, Wu Z, Li Z, Deng M et al. Ureteral stents cannot decrease the incidence of ureteroileal anastomotic stricture and leakage: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 93, 2021.
- DiMarco DS, LeRoy AJ, Thieling S, Bergstralh EJ, Segura JW. Long-term results of treatment for ureteroenteric strictures. *Urology.* 2001;58(6):909–13.
- Watterson JD, Sofer M, Wollin TA, Nott L, Denstedt JD et al. Holmium: Yag Laser Endoureterotomy for Ureterointestinal strictures. *J Urol.* 2002;167(4):1692–5
- Hu W, Su B, Xiao B, Zhang X, Chen S, et al. Simultaneous antegrade and retrograde endoscopic treatment of non-malignant ureterointestinal anastomotic strictures following urinary diversion. *BMC Urol.* 17, 1, 2017.
- Katims AB, Edelblute BT, Tam AW, Zampini AM, Mehrzad R, Gupta M. Long-term outcomes of laser incision and triamcinolone injection for the management of Ureteroenteric Anastomotic strictures. *J Endourol.* 2021;35(1):21–4.

18. Kallidonis P, Spiliopoulos S, Papadimatos P, Katsanos C, Liourdi D et al. Long-term outcomes of paclitaxel-coated balloons for non-malignant ureteral strictures. *World J Urol.* 2022;40(5):1231–8.
19. Campschroer T, Lock MTWT, Lo RTH, Bosch JLHR. The Wall-stent: long-term follow-up of metal stent placement for the treatment of benign ureteroileal anastomotic strictures after Bricker urinary diversion. *BJU Int.* 2014;114(6):910–5.
20. Rako D. Indications, complications and Side effects of Metallic Ureteral stents. *Urin Stents Curr State Futur Perspect*, pp. 5–20, 2022.
21. Khoo CC, Ho C, Palaniappan V, Ting A, Forster L et al. Single-Center Experience with Three Metallic Ureteral Stents (Allium® URS, Memokath™-051, and Resonance®) for Chronic Ureteral Obstruction. *J Endourol.* 2021 Dec;35(12):1829-1837.
22. X. Lu Y, Wang Q, Chen D, Xia H, Zhang, Chen M. Endoscopic Procedures in the Treatment of Ureteroenteric Anastomotic Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front. Surg.*, vol. 8, 2021. *Front Surg.* 2021 Apr 14;8:626939
23. Wishahi M, Elganzoury M, Elkhoully A. Detour technique, Dipping technique, or Ileal bladder flap technique for surgical correction of uretero-ileal anastomotic stricture in orthotopic ileal neobladder. *Int Braz J Urol.* 2015 Jul-Aug;41(4):796-803.
24. McNicholas DP, El-Taji O, Siddiqui Z, Hanchanale V. Systematic review comparing uretero-enteric stricture rates between open cystectomy with ileal conduit, robotic cystectomy with extra-corporeal ileal conduit and robotic cystectomy with intra corporeal ileal conduit formation. *J Robot Surg.* 2024 Feb 28;18(1):100.
25. Huang C, Assel M, Beech BB, Benfante NE, Sjoberg DD et al. Uretero-enteric stricture outcomes: secondary analysis of a randomised controlled trial comparing open versus robot-assisted radical cystectomy. *BJU Int.* 2022;130(6):809–14.
26. Ramadan R, Tharwat M, Hashem A, Taha DE. Robotic-assisted ureteroenteric reimplantation for ureteroenteric stricture after radical cystectomy: a systematic review and dual meta-analysis. *J Robot Surg.* 2025 Jul 6;19(1):356.
27. Albisinni S, Aoun F, Mjaess G, Zahr RA, Diamand R et al. Contemporary management of benign uretero-enteric strictures after cystectomy: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol.* 2021 Dec;73(6):724-730.

Oligorekürren Prostat Kanserinde Optimal Tedavi

Ahmet Boylu¹, Alper Ötünçtemur¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı alan ikinci malignite ve kansere bağlı ölümlerin beşinci önde gelen nedeni olup, önemli bir küresel sağlık yükü oluşturmaktadır. Demografik yaşlanma ve nüfus artışına paralel olarak, 2040 yılına kadar hastalığa bağlı yeni vaka ve ölüm sayılarında belirgin bir artış beklenmektedir (1). Lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi (RP) ve definitif radyoterapi (RT) birçok hastada küratif tedavi seçenekleri olmakla birlikte, son yıllarda her iki tedavi modalitesinde kaydedilen teknolojik gelişmelere rağmen prostat spesifik antijen (PSA) artışı ile karakterize biyokimyasal rekürrens (BCR) önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Definitif lokal tedavi sonrası hastaların %27–53'ünde BCR gelişebilmektedir; 10 yıllık izlemde bu oran RP sonrası %20–40, RT sonrası ise %30–50 olarak bildirilmektedir (2).

BCR gelişen hastalarda klinik seyir heterojen olmakla birlikte, BCR'nin lokal rekürrens, uzak metastaz ve artmış mortalite gibi olumsuz onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Bu bağlamda prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PSMA

PET/BT), rekürren prostat kanserinin saptanması ve evrelenmesinde yüksek etkinliğe sahip bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmış; düşük PSA düzeylerinde, konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle çoğu zaman saptanamayan hastalık odaklarının belirlenmesine olanak sağlamıştır (4).

Oligorekürren Prostat Kanseri

Oligometastaz kavramı ilk kez 1995 yılında Hellman ve Weichselbaum tarafından, metastatik hastalığın yalnızca bir veya birkaç anatomik bölgede sınırlı sayıda lezyonla seyrettiği ara bir klinik durum olarak tanımlanmıştır (5). Klinik oligometastatik hastalık kavramının kesin tanımı halen tartışmakla birlikte, güncel klinik çalışmalar ve derlemelerin birçoğu bu durumu $\leq 3-5$ metastatik lezyon varlığı olarak sınırlandırmaktadır. Bu hastalık tablosu, ilk tanı anında senkron metastazlar ile birlikte saptandığında de novo oligometastatik hastalık; primer küratif tedavi sonrası rekürren dönemde metakron metastazlar ile ortaya çıktığında ise oligorekürren hastalık olarak adlandırılır (6). Oligorekürren prostat kanseri, primer küratif tedavi sonrası BCR gelişen hastalarda, modern görüntüleme yöntemleriyle en fazla beş rekür-

ren/metastatik lezyonun saptandığı klinik durumu ifade eder (7).

PET/BT ve özellikle PSMA PET/BT gibi duyarlı görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması, BCR döneminde düşük hacimli metastatik hastalık odaklarının daha sık saptanmasına olanak sağlamış ve oligorekürren prostat kanseri kavramının klinik pratikte daha belirgin hale gelmesine neden olmuştur (8). Bu klinik durumun tanımlanması yalnızca terminolojik bir ayrım değil, aynı zamanda tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır. Çünkü oligorekürren prostat kanseri, yaygın metastatik hastalıktan farklı olarak sınırlı tümör yükü ile karakterizedir ve bu nedenle seçilmiş hastalarda sistemik tedavinin hemen başlanması yerine hastalık odaklarına yönelik lokal tedavi yaklaşımlarından fayda görebilecek bir hastalık modeli olarak değerlendirilmektedir. Söz konusu hasta grubunda, oligorekürren odakların metastaza-yönelik tedavi (MDT) ile eradike edilmesinin ek metastatik yayılımı önleyebileceği, hastalık progresyonunu yavaşlatabileceği ve sağkalım sonuçlarını iyileştirebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Çeşitli retrospektif çalışmalar ve az sayıdaki prospektif çalışma, MDT'nin hem klinik progresyonu hem de androjen deprivasyon tedavisine (ADT) başlanma zamanını geciktirebileceğini göstermiştir (7).

Bu nedenle oligorekürren prostat kanserinde tedavi yaklaşımı, yalnızca sistemik tedavinin zamanlamasına odaklanan geleneksel anlayışın ötesine geçmekte; görüntüleme ile saptanan sınırlı sayıdaki lezyonlara yönelik lokal tedavi seçeneklerinin rolünü de gündeme getirmektedir.

Oligorekürren Prostat Kanseriinde Tedavi Yaklaşımları

Prostat kanserinin evreleme ve yeniden evrelemede yeni nesil görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı, oligometastatik/oligorekürren hastalık tanısı alan hasta sayısında belirgin bir artışa yol açmıştır. Bu hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT), tek başına ya da androjen reseptör yolağı inhibitörleri (ARPI) ile birlikte, sistemik tedavinin temelini oluşturmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, oligorekürren prostat kanserinin sınırlı metastatik

yük ile seyretmesi ve seçilmiş hastalarda daha olumlu onkolojik sonuçlarla ilişkili olabilmesi nedeniyle, metastaza-yönelik tedavi (MDT) yaklaşımları progresyonsuz sağkalımı iyileştirmek ve/veya sistemik tedavi gereksinimini geciktirmek amacıyla giderek daha fazla araştırılmaktadır (9).

Başlıca tedavi yaklaşımları arasında MDT, sistemik tedavi ve kombine tedavi stratejileri yer almaktadır.

1. Metastaza Yönelik Tedavi (MDT)

MDT, modern görüntüleme yöntemleriyle saptanan sınırlı sayıdaki rekürren/metastatik odakların doğrudan hedeflenerek cerrahi veya radyoterapötik lokal ablatif yöntemlerle tedavi edilmesini ifade eder. Bu yaklaşımın temel amacı, yalnızca görüntüleme ile belirlenen lezyonlarda lokal kontrol sağlamak değil, aynı zamanda ek metastatik yayılımı önlemek, hastalık progresyonunu geciktirmek ve sistemik tedavi gereksinimini mümkün olduğunca ertelemektir.

Oligorekürren prostat kanserinde MDT'nin klinik etkinliğini değerlendiren başlıca randomize faz II çalışmalar STOMP ve ORIOLE çalışmalarıdır. STOMP çalışmasında cerrahi veya stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ile izlem karşılaştırılırken, ORIOLE çalışmasında SBRT ile izlem karşılaştırılmıştır. Oligorekürrens STOMP çalışmasında kolin PET/BT'de saptanan <3 lezyon varlığı olarak tanımlanmış; ORIOLE çalışmasında ise konvansiyonel görüntüleme yöntemleri olan MRG/BT ve/veya kemik sintigrafisi esas alınmıştır (10,11). Her iki çalışmada da örneklem büyüklüğü sınırlıdır ve sırasıyla 62 ve 54 hasta değerlendirilmiştir. STOMP çalışmasında primer sonlanım noktası olan ADT'siz sağkalım MDT kolunda izlem koluna göre daha uzun bulunmuştur. ORIOLE çalışmasında ise altıncı ayda progresyon oranı SBRT kolunda izlem koluna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bildirilmiştir (%19'a karşı %61; $p=0,005$). Bu iki çalışmanın kombine analizinde de MDT'nin progresyonsuz sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (HR: 0,44; $p<0,001$) (12).

Nodal tutulum varlığında MDT'nin uygulanma biçimi, yalnızca saptanan lezyonun hedeflenmesi ile daha geniş pelvik nodal alanların ışınlanması ara-

sında önemli bir tedavi hacmi tartışmasını gündeme getirmektedir. Bu konuda De Bleser ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada, hormona duyarlı nodal oligorekürren prostat kanserli 506 hastada fokal SBRT ile elektif nodal radyoterapi (ENRT) karşılaştırılmıştır. Çalışmada ENRT'nin, özellikle tek nodal rekürrensi olan hastalarda, SBRT'ye kıyasla daha uzun düzeltilmiş metastazsız sağkalım ve daha düşük nodal rekürrens oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte ENRT sonrası erken ve geç toksisite oranları SBRT'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle ENRT, mikroskobik nodal hastalığı kapsama potansiyeli nedeniyle onkolojik avantaj sağlayabilecek bir yaklaşım olarak değerlendirilse, bu veriler retrospektif nitelikte olduğundan hasta seçimi ve toksisite dengesi gözetilerek yorumlanmalıdır (13).

Bu retrospektif bulguların ardından, aynı klinik soruyu prospektif olarak değerlendiren en önemli çalışma PEACE V-STORM çalışmasıdır. Bu faz II, açık etiketli, randomize kontrollü çalışmada, PET/BT ile saptanan pelvik nodal oligorekürrensi olan hastalarda MDT ile ENRT karşılaştırılmıştır. MDT kolunda SBRT veya salvage lenf nodu diseksiyonu uygulanırken, ENRT kolunda pelvik nodal alan radyoterapi ve PET-pozitif nodlara boost uygulanmış; her iki kolda da 6 ay ADT verilmiştir. Median 50 aylık takip sonunda dört yıllık metastazsız sağkalım MDT kolunda %63, ENRT kolunda ise %76 olarak bildirilmiştir. ENRT ayrıca biyokimyasal relapsız sağkalım, lokal-bölgesel relapsız sağkalım ve ADT'siz sağkalım açısından da daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, pelvik nodal oligorekürren hastalıkta yalnızca görüntüleme ile saptanan nodların hedeflenmesinin mikroskobik nodal hastalığı kontrol etmekte yetersiz kalabileceğini ve ENRT'nin seçilmiş hastalarda daha kapsamlı bir metastaz-yönelimli yaklaşım olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, çalışma faz II düzeyinde olduğundan ENRT'nin standart tedavi olarak konumlandırılabilmesi için faz III çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (14).

MDT kapsamında cerrahi yaklaşımlar da seçilmiş hastalarda uygulanabilmektedir. Bu kapsamda salvage lenf nodu diseksiyonu (SLND), özellikle modern fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle yalnızca no-

dal rekürrens saptanan hastalarda kullanılan cerrahi bir MDT seçeneğidir. Ploussard ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede, primer kütatif tedavi sonrası PET/BT veya PET/MRG ile nodal rekürrens saptanan 1370 hastayı içeren 27 SLND serisi değerlendirilmiştir. SLND sonrası tam biyokimyasal yanıt oranları geniş bir aralıkta değişmekle birlikte ortalama yaklaşık %44 olarak bildirilmiş; iki ve beş yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranlarının ise sırasıyla %23-64 ve %6-31 arasında değiştiği gösterilmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %84 olarak saptanmıştır. Cerrahi morbidite genel olarak kabul edilebilir düzeyde olup grade ≥ 3 komplikasyon oranları çoğu seride %10'un altında bildirilmiştir. Bununla birlikte, çalışmaların çoğunun retrospektif ve tek kollu olması, hasta seçimi, görüntüleme yöntemi, cerrahi sınırlar ve adjuvan tedavi kullanımındaki heterojenlik nedeniyle SLND'nin uzun dönem onkolojik katkısı halen belirsizdir. Bu nedenle SLND, nodal oligorekürren prostat kanserinde seçilmiş hastalarda uygulanabilecek bir MDT seçeneği olarak değerlendirilmekle birlikte, standart tedavi içindeki yerinin belirlenmesi için prospektif randomize verilere ihtiyaç vardır (15).

PSMA PET/BT'nin yaygınlaşmasıyla birlikte, nodal veya yumuşak doku oligorekürrenlerinde cerrahi MDT yaklaşımları daha hassas hale gelmiştir. Knipper ve ark. tarafından yapılan iki merkezli kohort çalışmada, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens gelişen ve PSMA PET ile oligorekürren lezyonları saptanan 364 hastada PSMA radyokılavuzlu salvage cerrahi (PSMA-RGS) değerlendirilmiştir. Cerrahi sırasında metastatik lezyonlar hastaların %94'ünde çıkarılabilmiş; 2-16 hafta içinde 165 hastada PSA $<0,2$ ng/mL düzeyine ulaşılmıştır. İki yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım %32, tedavisiz sağkalım ise %58 olarak bildirilmiştir. Daha düşük PSA düzeyi, az sayıda PSMA-avid lezyon ve lezyonların pelvik bölge ile sınırlı olması daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, PSMA-RGS'nin seçilmiş oligorekürren hastalarda sistemik tedaviyi geciktirebilecek bir cerrahi MDT seçeneği olabileceğini göstermektedir; ancak kontrol kolunun bulunmaması ve yöntemin hâlen deneysel kabul edilmesi nedeniyle dikkatli hasta seçimi gereklidir (16).

2. Sistemik Tedavi ve Kombine Yaklaşımlar

Oligorekürren prostat kanserinde sistemik tedavinin temelini ADT oluşturmaktadır. ADT hastalık kontrolü açısından etkili olmakla birlikte, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen metabolik, kardiyovasküler, kemik ve cinsel fonksiyon ilişkili yan etkilerle ilişkilidir. Bu nedenle sınırlı metastatik yükü olan oligorekürren hastalarda temel klinik sorunlardan biri, sistemik tedavinin ne zaman başlanacağı ve MDT ile kombine edilip edilmeyeceğidir. PSMA PET/BT'nin yaygınlaşmasıyla birlikte, görüntüleme ile saptanan sınırlı sayıda lezyonlara yönelik MDT'nin ADT ihtiyacını geciktirebileceği gösterilmiş olmakla birlikte, mikroskopik hastalık varlığı ve progresyon riski nedeniyle seçilmiş hastalarda MDT'ye ADT eklenmesi biyokimyasal hastalık kontrolünü artırabilecek bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Bu konuda Kroeze ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada, PSMA PET ile oligorekürren hastalık saptanan 305 hastada MDT'ye eş zamanlı ADT eklenmesinin etkisi değerlendirilmiştir. Tüm PSMA-pozitif lezyonlara radyoterapi uygulanmış ve hastaların %37,8'i eş zamanlı ADT almıştır. Çalışmada MDT + ADT uygulanan hastalarda iki yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım yalnız MDT uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur (%78'e karşı %53). Eş zamanlı ADT, çok değişkenli analizde biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımı iyileştiren bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, yalnız MDT uygulanan hastalarda iki yıllık ADT'siz sağkalım %83 olarak bildirilmiş; bu da seçilmiş hastalarda MDT'nin ADT başlangıcını geciktirebileceğini göstermiştir. Ancak yalnız MDT alan hastalarda progresyon ve ek kurtarma tedavisi ihtiyacı daha sık görülmüştür. Bu bulgular, oligorekürren prostat kanserinde MDT'nin tek başına veya ADT ile kombine kullanımının hasta seçimi, PSA kinetiği, metastaz lokalizasyonu ve progresyon riski dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gerektiğini desteklemektedir (17).

Kombine yaklaşımı destekleyen en güçlü güncel randomize verilerden biri RADIOSA çalışmasından elde edilmiştir. Bu faz II, açık etiketli randomize çalışmada, metakron oligorekürren hormona duyarlı

prostat kanserli hastalarda yalnız SBRT ile SBRT'ye eklenen 6 aylık ADT karşılaştırılmıştır. En fazla üç nodal veya kemik lezyonu bulunan hastalarda tüm metastatik odaklara SBRT uygulanmış; kombinasyon kolunda buna kısa süreli ADT eklenmiştir. Median 31 aylık takip sonunda median klinik progresyonsuz sağkalım yalnız SBRT kolunda 15,1 ay iken, SBRT + ADT kolunda 32,2 ay olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde biyokimyasal progresyonsuz sağkalım da kombinasyon kolunda daha uzun bulunmuştur. Ayrıca SBRT + ADT, polimetastatik progresyon ve kemik metastazı gelişme riskini azaltmış görünmektedir. Toksisite profili kabul edilebilir düzeyde olup tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir. Bu bulgular, oligorekürren hormona duyarlı prostat kanserinde SBRT'ye kısa süreli ADT eklenmesinin hastalık kontrolünü artırabileceğini desteklemektedir; ancak hangi hastalarda SBRT'nin tek başına yeterli olabileceğini belirlemek için daha iyi hasta seçimi ve biyobelirteç çalışmalarına ihtiyaç vardır (18).

Gelecekteki tedavi stratejileri açısından, MDT'nin daha yoğun kısa süreli sistemik tedavilerle kombinasyonu da araştırılmaktadır. SATURN çalışması, bu yaklaşımı değerlendiren tek kollu faz II bir çalışma olup, radikal prostatektomi sonrası PSMA PET/BT ile 1–5 non-visseral ekstrapelvik metastatik lezyon saptanan oligorekürren hormona duyarlı prostat kanserli hastaları içermektedir. Çalışmada hastalara 6 ay süreyle leuprolid, abirateron asetat/prednizon ve apalutamidden oluşan androjen annihilasyon tedavisi uygulanmış ve tüm PSMA PET/BT pozitif metastatik odaklara SBRT verilmiştir. Testosteron toparlanmasından 6 ay sonra hastaların %50'sinde PSA <0,05 ng/mL düzeyinde kalmış; median progresyonsuz sağkalım 19,3 ay olarak bildirilmiştir. SBRT'ye bağlı ciddi toksisite izlenmezken, yoğun sistemik tedaviye bağlı grade 3 toksisite %21 oranında görülmüştür. Bu bulgular, seçilmiş oligorekürren hastalarda kısa süreli yoğun androjen reseptör yolağı baskılaması ile MDT kombinasyonunun gelecekte araştırılabilir umut verici bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmanın tek kollu, küçük örneklemli ve heterojen hasta popülasyonuna sahip olması nedeniyle, bu stratejinin standart tedaviye dönüşebilmesi için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

SONUÇ

Oligorekürren prostat kanserinde optimal tedavi yaklaşımı, tüm hastalar için geçerli olan tek bir standart yöntemden oluşmamaktadır. MDT, sistemik tedavi gereksinimini geciktirme, progresyonu yavaşlatma ve seçilmiş hastalarda hastalık kontrolünü artırma potansiyeli taşıyan umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, MDT'nin her hasta için standart ve tek başına yeterli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmesi için henüz yeterli değildir. Bu nedenle tedavi kararı; lezyon sayısı, metastaz lokalizasyonu, PSA kinetiği, önceki tedaviler, hastanın performans durumu, komorbiditeleri, yaşam beklentisi ve hasta tercihleri dikkate alınarak multidisipliner yaklaşımla bireyselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, Soerjomataram I, Briganti A, Dahut W et al. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. *Eur Urol*. 2025 Mar;87(3):302-313.
2. Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urol Int*. 2018;100(3):251-262.
3. Wang Y, Zhu H, Ren J, Ren M. Integrative machine learning models predict prostate cancer diagnosis and biochemical recurrence risk: Advancing precision oncology. *NPJ Digit Med*. 2025 Aug 16;8(1):524.
4. Mazzone E, Thomson A, Chen DC, Cannoletta D, Quarta L, Pellegrino A et al. The Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Assessment of Local Recurrence and Distant Metastases in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Definitive Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2025 Aug;88(2):129-141.
5. Stefan A Koerber, Katharina Sprute, Clemens Kratochwil, Erik Winter, Matthias F Haefner, Sonja Katayama et al. Clinical outcome of PSMA-guided radiotherapy for patients with oligorecurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jan;48(1):143-151.
6. Yaney A, Stevens A, Monk P, Martin D, Diaz DA, Wang SJ. Radiotherapy in Oligometastatic, Oligorecurrent and Oligoprogressive Prostate Cancer: A Mini-Review. *Front Oncol*. 2022 Jun 8;12:932637.
7. Devos G, Berghen C, Van Eecke H, Stichele AV, Van Poppel H, Goffin K et al. Oncological Outcomes of Metastasis-Directed Therapy in Oligorecurrent Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 13;12(8):2271.
8. Boeri L, Sharma V, Kwon E, Stish BJ, Davis BJ, Karnes RJ. Oligorecurrent prostate cancer treated with metastases-directed therapy or standard of care: a single-center experience. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021 Jun;24(2):514-523.
9. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, Schmidt-Hegemann N, Jereczek-Fossa BA, Lancia A et al. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiother Oncol*. 2022 Nov;176:199-207.
10. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):446-453.
11. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):650-659.
12. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3377-3382.
13. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, Zilli T, Van As N, Siva S et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):732-739.
14. Ost P, Siva S, Brabrand S, Dirix P, Liefhooghe N, Otte FX et al. Salvage metastasis-directed therapy versus elective nodal radiotherapy for oligorecurrent nodal prostate cancer metastases (PEACE V-STORM): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2025 Jun;26(6):695-706.
15. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer et al. EAU-YAU Prostate Cancer Working Group. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019 Oct;76(4):493-504.
16. Knipper S, Mehdi Irai M, Simon R, Koehler D, Rauscher I, Eiber M et al. Cohort Study of Oligorecurrent Prostate Cancer Patients: Oncological Outcomes of Patients Treated with Salvage Lymph Node Dissection via Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery. *Eur Urol*. 2023 Jan;83(1):62-69.
17. Kroeze SGC, Henkenberens C, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-detected Oligorecurrent Prostate Cancer Treated with Metastases-directed Radiotherapy: Role of Addition and Duration of Androgen Deprivation. *Eur Urol Focus*. 2021 Mar;7(2):309-316.
18. Marvaso G, Corrao G, Zaffaroni M, Vincini MG, Lorubbio C, Gandini S et al. ADT with SBRT versus SBRT alone for hormone-sensitive oligorecurrent prostate cancer (RADIOA): a randomised, open-label, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2025 Mar;26(3):300-311.
19. Nikitas J, Rettig M, Shen J, Reiter R, Lee A, Steinberg ML et al. Systemic and Tumor-directed Therapy for Oligorecurrent Metastatic Prostate Cancer (SATURN): Primary Endpoint Results from a Phase 2 Clinical Trial. *Eur Urol*. 2024 Jun;85(6):517-520.

Metastatik Ürotelyal Kanserlerde 2026 Güncel Tedavi Yaklaşımları

Mustafa Yıldırım

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

1. GİRİŞ

Ürotelyal karsinomlar mesane kanserlerinin baskın tipini oluştururlar. Mesane ile aynı embriyolojik kökenden gelişen renal pelvis ve üreter tümörleri çok daha nadirdir ve tüm ürotelyal kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur¹. Metastatik ürotelyal kanserlerde (mÜK) tedavi hedefi çoğunlukla palyatiftir; ancak seçilmiş oligometastatik olgularda veya çok yüksek riskli lokorejyonel hastalıkta küratif potansiyel taşıyan multimodal yaklaşımlar tanımlanmıştır.

Metastatik evrede sistemik hastalık tedavisinin omurgasını Sisplatin'in oluşturduğu MVAC (Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin, Sisplatin) ve Gemcitabin + Sisplatin (GemCis) rejimleri oluşturmuştur. Bu rejimlerle medyan genel sağkalım (OS) 12-15 ay sınırını geçememiştir². Sisplatine uyumsuz (unfit) olgularda ise Karboplatin bazlı rejimlerle bu süre 8-9 aylara gerilemiştir³.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (anti-PD-1 / anti-PD-L1) idame ve 2. basamakta kullanıma girmesi belirli bir hasta grubunda kalıcı yanıtlar sağlasa da birincil direnç oranlarının yüksekliği yeni kombinasyon arayışlarını zorunlu kılmıştır. Moleküler biyoloji ile immün-onkolojinin kesişim noktası olan

Antikor-İlaç Konjugatlarının (ADC) 2026 yılı itibarıyla mÜK yönetiminde kullanıma girmesi sitotoksik kemoterapi dominasyonunu sonlandırmış ve "Hassas Onkoloji" dönemini başlatmıştır⁴.

2. Birinci Basamak Tedavi Algoritması ve Platin Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Metastatik ÜK'de tedavi seçimini yönlendiren temel değerlendirme, hastanın "fit" veya "frajil" olarak değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme üç ana eksen üzerinden yapılır. Birincisi klinik prognostik faktörlerdir⁵. Bu faktörler şunlardır:

1. Karnofsky performans durumu <%80
2. Viseral (akciğer, karaciğer) ve/veya kemik metastazı varlığı
3. Düşük hemoglobin düzeyi
4. Tedavi basamakları arasındaki sürenin kısalığı

İkinci önemli değerlendirme sisplatin bazlı tedaviye uygun olup olmamasıdır. Sisplatin uygun demek için **Tablo 1**'deki kriterlerin tümünün karşılanması gerekir⁶. Akılda tutulması gereken önemli bir klinik nokta: kreatinin klirensi <60 mL/dk olması du-

Tablo 1. Sisplatin Bazlı Tedaviye Uygunluk Kriterleri

Parametre	Eşik Değer
ECOG performans durumu	< 2 (veya Karnofsky > %70)
Kreatinin klirensi	≥ 60 mL/dk
İşitme kaybı	Yok (25 dB'de 2 komşu frekansta anlamlı kayıp olmamalı)
Periferik nöropati	< Grad 2 (günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen)
Kalp yetmezliği	NYHA sınıf III veya üzeri bulgu olmamalı

rumunda eğer bu tümör kaynaklı üriner obstrüksiyona bağlıysa sisplatin için mutlak kontrendikasyon oluşturmaz. Obstrüksiyon giderildikten sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

Diğer değerlendirme Enfortumab Vedotin Uygunluğun belirlenmesidir. Bunun için tam deri muayenesi, oftalmolojik değerlendirme, nörolojik muayene, böbrek fonksiyonu ve glukoz düzeyi ölçümü gerektirir. Ağır dermatolojik hastalığı veya grad ≥2 nöropatisi olanlar bu ajan için zayıf adaylardır⁷.

2.1 Birinci Basamak Tedavi: Paradigma Değişimi, Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Yeni Standart

Nectin-4, ürotelyal karsinom hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilen bir hücre yapışma molekülüdür. Enfortumab Vedotin (EV); Nectin-4'e özgül monoklonal antikor ile mikrotübül yıkıcı ajan monometil auristatin E (MMAE) yükünün bağlandığı bir ADC'dir. EV, reseptöre bağlandıktan sonra hücre içine alınır ve serbestleşen MMAE hücre siklusunu durdurur. MMAE kaynaklı hücre ölümü, İmmünojenik Hücre Ölümünü (ICD) tetikleyerek Pembrolizumab'ın (anti-PD-1) sağladığı T-hücre aktivasyonu ile güçlü bir sinerji yaratır⁸.

Faz III EV-302 çalışması, tedavi almamış 886 lokal ileri/metastatik ürotelyal kanserli hastayı EV + Pembrolizumab vs Standart Platin (Sisplatin/Karboplatin) + Gemsitabin kollarına randomize etmiştir⁴. EV + Pembrolizumab kombinasyonu, kemoterapi koluna kıyasla ölüm riskini %53 oranında azaltmıştır (HR: 0.47; %95 CI: 0.38–0.58). Medyan OS ve PFS: Medyan OS kombinasyon kolunda 32 ay (uzatılmış takiplerde 33,6 ay), kemoterapi kolunda 16 ay; medyan PFS ise

sırasıyla 13 ay ve 6 ay (HR: 0.45) olarak gerçekleşmiştir. Objektif Yanıt Oranı (ORR) %68; Tam Yanıt (CR) oranı %29-30 civarındadır. Sağkalım avantajı; PD-L1 ekspresyonundan, karaciğer/viseral metastaz varlığından ve sisplatin uygunluğundan bağımsızdır. ASCO 2026'da sunulan 3,5 yıllık güncellenmiş takip analizinde 33,6 aylık medyan OS değerine ulaşılmıştır.

2.2 EV+Pembrolizumab'a Uygun Olmayan Veya Erişemeyen Hastalar

Bu grup hastada sisplatine uygun olup olmasına göre tedavi planlanır. Bu tedavilerden ilki Nivolumab + Gemsitabin + Sisplatin kombinasyonudur⁹. Sisplatin alması uygun olan ve ADC kontrendikasyonu bulunan olgularda 6 siklus eşzamanlı kemo-immünoterapi ve ardından Nivolumab idamesi medyan OS'yi 22 aya taşımış (HR: 0.72) ve %22 CR oranı sağlamıştır. Gemsitabin + Karboplatin ve Avelumab idamesi diğer bir tedavi seçeneğidir. Kemoterapi alan ve 4-6 siklus sonunda progresyon göstermeyen hastalarda Avelumab Switch-Maintenance medyan 24 ay OS ile standart bir opsiyondur¹⁰.

Hiçbir platin rejimini tolere edemeyen hastalarda tek ajan Pembrolizumab monoterapisi uygulanır. KEYNOTE-052, daha önce sistemik tedavi almamış ve Sisplatine uyumsuz 370 evre IV/metastatik ürotelyal karsinomlu hastada birinci basamak anti-PD-1 monoterapisi olarak Pembrolizumab'ın etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren açık etiketli, tek kollu bir Faz II klinik araştırmadır¹¹. Çalışmada tüm popülasyonda %29 nesnel yanıt oranı (ORR) ve %9 tam yanıt (CR) elde edilmiş, PD-L1 ekspresyonu yüksek olan grupta (CPS ≥10) ise ORR %47'ye ve medyan genel sağkalım (OS) 18.5 aya ulaşmıştır. Sisplatine unfit ve kırılğan

hasta popülasyonunda yönetilebilir bir güvenlik profili (%21 Grade ≥ 3 tedaviye bağlı yan etki) ile kalıcı yanıtlar sağlayan bu çalışma, Pembrolizumab'ın mÜK birinci basamak tedavisinde hızlandırılmış FDA onayı almasına temel oluşturmuştur.

Ssiplatin uygun olmayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri Gemsitabin + karboplatin kombinasyonu ve tek ajan kemoterapi rejimleridir³. Karboplatin, gemsitabin, vinflunin, antrasiklinler, metotreksat, taksanlar veya ifosfamid objektif yanıt sağlasa da OS avantajı göstermemiştir.

3. İkinci ve Sonraki Basamak Tedaviler

3.1 Önceden EV+Pembrolizumab Alanlar

Bu popülasyonda standart bir yaklaşım tanımlı değildir; veri sınırlıdır ve klinik rasyonele dayalı karar verilir. Hastalar mümkünse klinik çalışmalara yönlendirilmeli veya genomik profilemeye (NGS / IHC) göre yönlendirilmelidir¹². FGFR3 Mutasyon/Füzyon olanlara Erdafitinib, HER2 Overekspresyon olanlara Trastuzumab Deruxtecane verilebilir. Biyobelirteç negatif olanlarda ise platin tabanlı kemoterapi planlanabilir.

THOR çalışması, daha önce platin bazlı kemoterapi ve immün kontrol noktası inhibitörü (anti-PD-1/PD-L1) almış, duyarlı FGFR3/2 genetik alterasyonu (mutasyon veya füzyon) taşıyan metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda oral pan-FGFR inhibitörü Erdafitinib'i araştıran rastgele kontrollü bir Faz III araştırmadır¹³. Çalışmada Erdafitinib, hekim seçimi kemoterapiye (doketaksel veya vinflunin) kıyasla medyan genel sağkalımı (OS) 7,8 aydan 12,1 aya belirgin şekilde yükselterek ölüm riskini %36 oranında azaltmış (HR: 0.64; p=0.005) ve nesnel yanıt oranını (ORR) %45,6'ya karşılık %11.5 olarak doğrulamıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler açısından Erdafitinib kolunda hiperfosfatemi, palmar-plantar eritrodizes-tezi, tırnak değişiklikleri (onikoliz) ve santral seröz retinopati gibi sınıf özgü toksisiteler öne çıkmış; bu sonuçlarla Erdafitinib, FGFR alterasyonlu dirençli mÜK hastalarında standart bakım seçeneği olarak klinik yerini sağlamlaştırmıştır.

DESTINY-PanTumor02 çalışması, daha önce en az

bir basamak sistemik tedavi almış, HER2 ekspresyonu gösteren (IHC 3+ veya IHC 2+) ileri evre/metastatik solid tümörlü hastalarda—lokal tedavisi bulunmayan mÜK olguları dahil—HER2 hedefli bir topoiso-meraz I inhibitörü yükü taşıyan antikor-ilaç konjugatı (ADC) olan Fam-Trastuzumab Deruxtecane'nin (T-DXd) etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren açık etiketli, çok merkezli bir Faz II araştırmadır¹⁴. Çalışmanın ürotelyal kanser kohortunda, özellikle yüksek HER2 ekspresyonuna sahip (IHC 3+) refrakter mÜK hastalarında %56,3 gibi yüksek bir nesnel yanıt oranı (ORR) ve 12.8 aylık medyan yanıt süresi (DoR) elde edilmiştir. Tedavi yönetimi açısından en kritik spesifik toksisite ise hastaların yakın takibini gerektiren ve %10,5 oranında (tüm kohortta) bildirilen ilaçla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı / pnömoni (ILD) tablosudur.

TROPiCS-04 çalışması, daha önce platin bazlı kemoterapi ve immün kontrol noktası inhibitörü (anti-PD-1/PD-L1) almış lokal ileri/metastatik ürotelyal karsinomlu (mÜK) 711 hastada Trop-2 hedefli antikor-ilaç konjugatı Sacituzumab Govitecan'ı (SG) hekim seçimi tek ajan kemoterapi (doketaksel, paklitaxel veya vinflunin) ile karşılaştıran faz III doğrulayıcı araştırmadır¹⁵. Çalışmada SG kolunda sayısal bir sağkalım eğilimi ve daha yüksek nesnel yanıt oranı (%23 vs %14) gözlense de, birincil sonlanım noktası olan medyan genel sağkalımda (OS: 10,3 aya karşılık 9,0 ay; HR: 0.86; p=0.087) ve Progresyonsuz sağkalımda (PFS) kemoterapiye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sağlanamamıştır.

3.2 Platin Sonrası, İmmünoterapi-Naif Hastalar

KEYNOTE-045, platin bazlı kemoterapi altında veya sonrasında progresyon gösteren lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomlu 542 hastada anti-PD-1 antikor Pembrolizumab'ı hekim seçimi tek ajan kemoterapi (doketaksel, paklitaksel veya vinflunin) ile karşılaştıran açık etiketli, randomize bir Faz III araştırmadır¹⁶. Çalışmada Pembrolizumab, PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak medyan genel sağkalımı (OS) kemoterapiye kıyasla belirgin şekilde uzatmış (10.1–10.3 aya karşılık 7,2–7,4 ay; HR: 0.73; p=0.002) ve nesnel yanıt oranını (ORR) %21,1'e karşılık %7,4 olarak iki katına çıkarmıştır. Kemoterapi-

piye kıyasla çok daha düşük Grade ≥ 3 tedaviye bağlı toksisite profili (%16,5 vs %50,2) ve daha uzun yanıt süresi sunan bu çalışma, platin-refrakter mÜK hastalarının ikinci basamak tedavisinde Pembrolizumab'a tam FDA onayı kazandıran ve immünoterapinin bu alandaki standart bakım rolünü kesinleştiren bir araştırmadır.

CheckMate 275 ve JAVELIN Solid Tumor çalışmaları, platin bazlı kemoterapi sonrasında ilerleme gösteren metastatik ürotelyal karsinomlu (mÜK) hastalarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin ikinci basamaktaki etkinliğini kanıtlayan temel araştırmalardır^{17,18}. Çok merkezli, tek kollu bir Faz II çalışma olan CheckMate 275'te anti-PD-1 antikoru Nivolumab, tüm hasta grubunda %19.6 (yaklaşık %20) nesnel yanıt oranı (ORR) sağlamış ve PD-L1 ekspresyonu yüksek (≥ 1) olan olgularda bu yanıt %23.8'e yükselmiştir. Birinci basamak idame tedavisiyle öne çıkan Avelumab'ın (anti-PD-L1) ilk etkinlik verilerini sunan JAVELIN Solid Tumor araştırmasının havuzlanmış analizinde ise, platin-refrakter mÜK hastalarında genel popülasyonda %17 (17.4), PD-L1 pozitif (≥ 5) grupta ise %24 (24.0) ORR elde edilmiştir. Yönetilebilir güvenlik profilleri ve sağlanan kalıcı yanıtlar sayesinde her iki ajan da platin sonrası refrakter mÜK yönetiminde geçerli ikinci basamak tedavi alternatifleri olarak kılavuzlardaki yerini almıştır.

3.3 Platin + İmmünoterapi Sonrası (Later-Line)

Bu basamakta tedavi seçimi büyük ölçüde tümörün moleküler profiline göre yönlendirilir. Bu grup hastada tedavi önceden EV+Pembrolizumab alan hastalarda olduğu gibi yönetilir.

4. İkinci basamak sonrası tedavi seçenekleri

Metastatik ürotelyal karsinomda (mÜK) hedefe yönelik ajanlar veya immünoterapiler sonrası ileri basamaklarda (ikinci basamak ve sonrası), uygun hastalar için sitotoksik salvaj (kurtarma) kemoterapileri birer seçenek oluşturmaktadır. Bu grupta Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayına sahip tek ajan olan Vinflunin, platin dirençli hastalarda yürütülen faz III çalışmada

en iyi destek tedavisine (BSC) kıyasla medyan genel sağkalımı (OS) 4,6 aydan 6,9 aya yükselterek anlamlı bir sağkalım katkısı sağlamıştır¹⁹. Pemetreksed faz II verilerde %28'e ulaşan nesnel yanıt oranları (ORR) sunarken; taksanlar (paklitaksel, nab-paklitaksel, doketaksel), gemsitabin, ifosfamid ve oksaliplatin gibi diğer sitotoksik ajanlar %10–28 arasında değişen mütevazı yanıt oranlarına sahiptir²⁰. İleri basamak kemoterapi seçiminde net bir üstünlük sıralaması bulunmadığından, klinik karar hastanın performans durumuna, komorbiditelerine, organ fonksiyonlarına ve daha önce aldığı tedavilerin toksisite profiline göre bireyselleştirilmektedir.

5. Metastatik Hastalıkta Lokal Tedavilerin (Sistektomi, Metastazektomi ve Radyoterapi) Rolü

Metastatik ürotelyal karsinomda (mÜK) sistemik tedaviler ana omurgayı oluşturmakla birlikte, özellikle Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gibi yeni nesil rejimlerle ulaşılan %29-30 seviyesindeki yüksek tam yanıt (CR) oranları, konsolidatif lokal tedavilerin klinik değerini belirgin şekilde artırmıştır⁴. Tanı anında veya sistemik tedaviye yanıt sonrasında sınırlı sayıda (en fazla 3) rezeke edilebilir/lokal ablasyona uygun metastatik odağı bulunan oligometastatik mÜK hastalarında; primer tümöre yönelik konsolidatif sistektomi ile metastatik odaklara uygulanan metastazektomi veya stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), hastalıksız ve genel sağkalıma katkı sağlayan bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır²¹. Diğer taraftan, sistemik tedaviye uygun olmayan ya da tedaviye dirençli refrakter olgularda ortaya çıkan kontrolsüz makroskobik hematüri, şiddetli pelvik ağrı veya üriner obstrüksiyon gibi semptomların yönetiminde ise hipofraksiyone palyatif mesane radyoterapisi, hızlı ve etkili bir semptom kontrolü sağlayarak hastaların yaşam kalitesini korumaktadır²².

6. Üst Üriner Sistem Ürotelyal Kanseri (UTUC)

Böbrek pelvisi ve üreter kaynaklı üst üriner sistem ürotelyal kanserleri (UTUC), tüm ürotelyal tümörlerin yaklaşık %5–10'unu oluşturmakta ve biyolojik/

klinik açıdan mesane kanserinden belirgin ayrılmaktadır. Sigara ve kimyasal kanserojenlerin yanı sıra Balkan Endemik Nefropatisi, Aristolohik asit maruziyeti ve DNA mismatch repair kusurları ile karakterize Lynch Sendromu (yaşam boyu ürolojik kanser riski yakl. %5–10) etiyolojide kritik rol oynar²³. Hastalarda obstrüksiyona veya radikal nefroureterektomi cerrahisine bağlı olarak sıklıkla Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) gelişmekte; bu durum adjuvant ve metastatik evrede Sisplatin kullanımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır²⁴. Buna karşın metastatik evrede UTUC ve mesane ürotelyal karsinomu, birinci basamakta Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gibi aynı güncel sistemik tedavi algoritmalarını paylaşmaktadır⁴.

7. SONUÇ

Metastatik ürotelyal kanser tedavisi 2026 itibarıyla, antikor-ilaç konjugatları ve immünoterapinin öne çıktığı, klasik kombine kemoterapinin ikinci plana kaydığı bir döneme girmiştir. Enfortumab vedotin + pembrolizumab kombinasyonu, cisplatin uygunluğundan bağımsız olarak yeni birinci basamak standardıdır ve klinisyenlerin bu ajanların spesifik toksisite profillerine (hiperglisemi, nöropati, kütanöz reaksiyonlar, oküler ve pulmoner toksisite) aşına olmasını gerektirir. FGFR3 ve HER2 gibi moleküler biyobelirteçlerin rutin değerlendirilmesi, özellikle ikinci basamak tedavi seçiminde giderek daha belirleyici hale gelmektedir; bu nedenle tanı anında veya progresyonda moleküler test altyapısına erişim, günümüz onkoloji pratiğinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Önümüzdeki dönemin ana hedefleri; direnç gelişen olgularda akılcı tedavi sıralamasını oluşturmak, likit biyopsi (ctDNA) ile moleküler minimal rezidüel hastalık (MRD) takibini rutin pratiğe entegre etmek ve bu yüksek maliyetli yenilikçi ajanlara küresel erişilebilirliği artırmaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compeyat EM, Cowan NC, Dominguez-Escrig JL, Gontero P, Hugh Mostafid A, Palou J, Peyronnet B, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ, Rhijn BWGV, Zigeuner R, Shariat SF. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):62-79.

- 2 von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. 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 Sep;18(17):3068-77.
- 3 De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):191-9.
- 4 Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Lorient Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS; EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):875-888.
- 5 Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, Culine S, von der Maase H, Vaughn DJ, Rosenberg JE. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1850-5.
- 6 Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, Dreicer R, Vogelzang N, Sternberg CN, Bajorin DF, Bellmunt J. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2432-8.
- 7 Brower B, McCoy A, Ahmad H, Eitman C, Bowman IA, Rembisz J, Milowsky MI. Managing potential adverse events during treatment with enfortumab vedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol*. 2024 Apr 22;14:1326715.
- 8 Taylor C, Patterson KM, Friedman D, Bacot SM, Feldman GM, Wang T. Mechanistic Insights into the Successful Development of Combination Therapy of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 Sep 4;16(17):3071.
- 9 van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, Sade JP, Bamias A, Beuzeboc P, Bedke J, Oldenburg J, Chatta G, Ürün Y, Ye D, He Z, Valderrama BP, Ku JH, Tomita Y, Filian J, Wang L, Purcea D, Patel MY, Nasroulah F, Galsky MD; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Nov 9;389(19):1778-1789.
- 10 Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Lorient Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230.
- 11 Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and

- unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1483-1492.
- 12 Brown JR, Koshkin VS. Therapies After Progression on Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab: Navigating Second-line Options for Metastatic Urothelial Carcinoma in the New Treatment Landscape. *Eur Urol Focus.* 2024 Mar;10(2):231-233.
 - 13 Lorient Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1961-1971
 - 14 Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, Jung KH, Ługowska I, Manso L, Manzano A, Melichar B, Siena S, Stroyakovskiy D, Fielding A, Ma Y, Puvvada S, Shire N, Lee JY. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 1;42(1):47-58.
 - 15 Powles T, Tagawa S, Vulsteke C, Gross-Goupil M, Park SH, Necchi A, De Santis M, Duran I, Morales-Barrera R, Guo J, Sternberg CN, Bellmunt J, Goebell PJ, Kovalenko M, Boateng F, Sierecki M, Wang L, Sima CS, Waldes J, Lorient Y, Grivas P. Sacituzumab govitecan in advanced urothelial carcinoma: TROPICS-04, a phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2025 May;36(5):561-571. doi: 10.1016/j.annonc.2025.01.011.
 - 16 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
 - 17 Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Ohyama C, Sazi A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):312-322.
 - 18 Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, Britten CD, Dirix L, Lee KW, Taylor M, Schöffski P, Wang D, Ravaud A, Gelb AB, Xiong J, Rosen G, Gulley JL, Apolo AB. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):51-64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2. Epub 2017 Dec 5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):e335.
 - 19 Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Grusfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4454-61.
 - 20 Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, Nicol SJ, Kaufman DS. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20;24(21):3451-7.
 - 21 Ghoreifi A, Hoimes CJ, Ramalingam S, McManus HD, Kaye DR, Inman BA, Abern MR, Shah AM. Outcomes of consolidative surgery following enfortumab vedotin plus pembrolizumab for advanced urothelial cancer: A real-world experience. *Urol Oncol.* 2026 Jun;44(6):80-85.
 - 22 Tey J, Ho F, Koh WY, Chia D, Ooi KH, Tuan JKL, Vellayappan B, Soon YY. Palliative radiotherapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2021 May;60(5):635-644.
 - 23 Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Gürses Andersson I, Liedberg F, Mariappan P, Hugh Mostafid A, Pradere B, van Rhijn BWG, Shariat SF, Rai BP, Soria F, Soukup V, Wood RG, Xylinas EN, Masson-Lecomte A, Gontero P. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023 Jul;84(1):49-64.
 - 24 Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaldone MC, Hrebinko RL, Raman JD, Bochner B, Dalbagni G, Stifelman MD, Taneja SS, Huang WC. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):581-7.

Lokalize ve Yüksek Riskli Böbrek Kanserinde İmmünoterapinin Yeri

Fatih Teker

Gaziantep Liv Hospital Med Onkoloji

Özet

Böbrek hücreli karsinom (RCC), ürolojik maligniteler arasında mortalitesi yüksek tümörlerden biridir. Cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek riskli hastalarda nüks oranları %30–70 arasında değişmektedir. Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin metastatik RCC'deki başarısı, adjuvan ve perioperatif kullanım alanlarının araştırılmasına yol açmıştır. Özellikle KEYNOTE-564 çalışması ile adjuvan pembrolizumab, yüksek riskli berrak hücreli RCC'de hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) avantajı gösteren ilk immünoterapi olarak klinik pratiğe girmiştir. Buna karşılık atezolizumab, nivolumab ve nivolumab-ipilimumab kombinasyonlarını değerlendiren diğer randomize çalışmalar benzer başarıyı gösterememiştir. Bu derlemede lokal ileri ve yüksek riskli RCC'de immünoterapinin biyolojik temelleri, önemli randomize çalışmalar, meta-analizler ve güncel uluslararası kılavuz önerileri incelenmiştir.

Giriş

Renal hücreli karsinom, erişkin malignitelerinin yaklaşık %3–5'ini oluşturmaktadır. En sık histolojik

alt tip berrak hücreli RCC'dir ve olguların yaklaşık %75–80'ini temsil eder. Lokalize hastalıkta parsiyel veya radikal nefrektomi küratif tedavinin temelini oluştursa da; pT3–4 tümörler, lenf nodu pozitif hastalık, sarkomatoid diferansiyasyon, metastazektomi sonrası NED (M1 NED) gruplarında nüks riski oldukça yüksektir. VEGF-TKI temelli adjuvan tedavilerin sınırlı başarısı nedeniyle immünoterapi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

RCC'de İmmünoterapinin Biyolojik Temeli

RCC immünojenik bir tümördür. Tümör mikroçevresinde: CD8+ T lenfosit infiltrasyonu PD-1 ekspresyonu, PD-L1 pozitifliği, Treg birikimi ve myeloid-derived suppressor hücreleri gözlenmektedir. PD-1/PD-L1 etkileşimi T-hücre fonksiyonlarını baskılayarak tümör kaçışına neden olur. Pembrolizumab ve nivolumab gibi PD-1 inhibitörleri bu baskıyı ortadan kaldırarak antitümör immüniteyi yeniden aktive etmektedir. Metastatik RCC'de elde edilen başarılar adjuvan kullanımının araştırılmasına yol açmıştır.

Adjuvan İmmünoterapi Çalışmaları

KEYNOTE-564: Çalışma Tasarımı; Faz III, çift kör, randomize çalışma, n = 994, yüksek riskli berrak hücreli RCC: pT2 Grade 4, pT3, pT4, N+, M1 NED hastalara pembrolizumab 200 mg q3w × 1 yıl ve plasebo olarak randomize edildi. Primer sonlanım noktası hastalıksız sağkalım (Disease free survival=DFS) idi. DFS açısından HR 0.72, genel sağkalım (Overall survival=OS) açısından HR 0.62 bulundu. 4 yıllık DFS: Pembrolizumab kolunda %65–70 iken plasebo kolunda %55–60 idi (1). Güncel sonuçların 2024–2025 güncellemeleri gerçekleştirildi. 4 yıllık OS; Pembrolizumab kolunda %91 iken, plasebo kolunda %86 olarak bulundu. Bu çalışmayla RCC tedavisinde ilk kez bir adjuvan immünoterapi çalışmasında anlamlı OS yararı gösterilmiştir (2). Bu nedenle günümüzde standart yaklaşım haline gelmiştir

IMmotion010: Çalışma tasarımı; Faz III, n=778. Atezolizumab ve plasebo karşılaştırıldı. Sonuçta DFS açısından anlamlı fark saptanmadı (HR=0.93). OS avantajı gösterilemedi (3).

CheckMate 914: PD-L1 inhibisyonunun tek başına adjuvan kullanımının yeterli olmayabileceğini düşüncesiyle planlandı. Tasarımında ikili immünoterapi Nivolumab + İpilimumab ile plasebo karşılaştırıldı. Sonuçta primer DFS sonlanımına ulaşılamadı (HR=0.92). Güvenlik verilerinde tedavi kolunda toksisite belirgin olarak daha yüksekti. Günümüzde metastatik hastalıkta orta ve yüksek riskli hasta grubunda ilk basamak standart tedavilerin arasında yer alan CTLA-4 + PD-L1 kombinasyonunun adjuvan dönemde metastatik hastalıktaki kadar etkili olmadığı görülmüştür (4).

PROSPER RCC: Tasarım perioperatif Nivolumab uygulaması. Yani neoadjuvan nivolumab sonrası cerrahi ve ardından adjuvan nivolumab verilmesi esasına uygun protokol araştırıldı. Sonuçta primer sonlanım noktası DFS avantajı gösterilemedi (HR=0.97). Bu nedenle çalışma erken sonlandırıldı (5).

RAMPART: PD-L1 ve CTLA-4 kombinasyonlarını değerlendiren çalışma halen takip aşamasındadır. Nüks riski yüksek veya orta düzeyde olan (Leibo-

vich Skoru) doğrulanmış RCC'li hastalar veya tamamen rezeke edilmiş eş zamanlı ipsilateral adrenal metastazları veya tamamen rezeke edilmiş tek bir yumuşak doku metastazı olan hastalar çalışmaya alındı. Uygun hastalar 3:2:2 oranında rastgele olarak; aktif izlem, durvalumab 1 yıl boyunca ve durvalumab 1 yıl boyunca ve tremelimumab 4 hafta uygulanacak şekilde gruplara ayrıldı. Çalışmanın ilk sonuçları Almanya'nın Berlin kentinde düzenlenen 2025 Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) Yıllık Kongresinde sunuldu. ITT popülasyonunda, ortalama üç yıllık takip süresinde, durvalumab + tremelimumab kombinasyonu, aktif izlemeye kıyasla hastalıksız sağkalımı (DFS) anlamlı derecede uzattı (3 yıllık DFS: %81'e karşı %73; HR: 0,65, %95 CI: 0,45–0,93, p<0,01). Grup analizleri DFS faydasının yalnızca nüks riski daha yüksek olan hastalarla sınırlı olduğunu gösterdi (6).

İmmünoterapi etki mekanizmasının tümör varlığında daha aktif olması ve tümöre yapılan cerrahi ve radyoterapi gibi müdahalelerin tümörün mikroyerini etkileyerek mutant hücreleri azaltması sonucu immünoterapi etkinliğinde azalma görülmesi son yıllarda perioperatif yaklaşım stratejilerine ilgiyi artırmıştır. Perioperatif yaklaşım neoadjuvant tedaviyle başlayıp vücudun immün yanıtını harekete geçirdikten sonra operasyonun gerçekleştirilmesi ardından adjuvant olarak tedaviye devam edilmesi esasına dayanmaktadır. Tedavilerin perioperatif stratejiye kayması bir takım teorik avantajlar sağlayabilir. Bunların başında; primer tümörün antijen kaynağı olarak korunması, hala güçlü T hücre aktivasyonu ve mikrometastatik hastalığın erken eradikasyonu gelmektedir. Ancak RCC de günümüze kadar perioperatif stratejilerden yalnızca adjuvan pembrolizumab pozitif sonuç vermiştir.

Wang ve ark. tarafından 2024 yılında yayınlanan meta-analizde 7 randomize çalışma ve 6.000'den fazla hasta değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında DFS yararının esas olarak KEYNOTE-564 kaynaklı olduğu (HR=0.84), OS yararının yalnızca pembrolizumab ile belirgin olduğu (HR=0.86), atezolizumab ve nivolumab çalışmalarının negatif olduğu ancak

bu metanalizde heterojenitenin yüksek olduğu rapor edilmiştir (7). Xu ve ark. tarafından 2025 yılında yayınlanan adjuvan immünoterapi meta-analizinde benzer şekilde en güçlü kanıt pembrolizumab lehine bulunmuş, diğer ajanlarla rutin kullanım desteklenmemiştir. M1 NED alt grubunda yarar daha belirgin olabilir (8).

Onkolojinin en önemli klavuzlarından National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Klavuzunda yüksek riskli berrak hücreli RCC' de T3-T4, N+ ve M1 NED hastalarda 1 yıl adjuvan pembrolizumab uygulaması kategori 1 öneri olarak yer almaktadır. Diğer immünoterapi ajanlarından; atezolizumab, nivolumab ve nivolumab + ipilimumab tedavisi NCCN klavuzunda önerilmemektedir (9).

European Society for Medical Oncology (ESMO) klavuzu 2025 önerilerine göre yüksek riskli hastalarda adjuvan pembrolizumab önerilmektedir. Adjuvant tedavi kararı hasta ile paylaşılmalıdır. Mutlak yararın sınırları hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. 2026 onkoloji klavuzlarına göre adjuvant tedavi düşük riskli hastalarda önerilmez (10).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) klavuzu güncel önerilerinde yüksek riskli berrak hücreli RCC'de adjuvan pembrolizumab teklif edilmesi önerilmektedir. OS yararı gösteren tek yaklaşım budur. Hastalar immün toksisiteler açısından bilgilendirilmelidir (11).

Hasta seçiminde adjuvan pembrolizumab için en uygun adaylar; T4, N+ hastalık, patolojide sarkomatoid özellik ve M1 NED hastalıktır. Hasta bazlı seçim yapılması önerilen grup; pT2 Grade 4 ve pT3a düşük hacimli hastalardır. Bu grupta aşırı tedavi riski dikkate alınmalıdır.

Tedavi Toksisitesi:

KEYNOTE-564 çalışmasında grade ≥ 3 yan etki pembrolizumab alanlarda %32 görülürken plasebo kolunda %18 görülmüştür. Kalıcı endokrinopatilerden hipotiroidi, hipofizit ve adrenal yetmezlik uzun dönem takip gerektirir.

Gelecek Perspektifler

Araştırılan stratejiler arasında perioperatif immünoterapi, ctDNA rehberli tedavi, MRD temelli hasta seçimi, HIF-2 α inhibitörleri, immünoterapi + TKI kombinasyonları ve biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş yaklaşımlar yer almaktadır. Özellikle minimal rezidüel hastalık (MRD) ve ctDNA analizleri gelecekte hangi hastaların gerçekten adjuvan tedaviden yararlanacağını belirleyebilir.

Sonuç

Yüksek riskli lokal ileri berrak hücreli RCC'de adjuvan immünoterapi alanında en güçlü kanıt KEYNOTE-564 çalışmasından gelmektedir. Pembrolizumab, hem DFS hem de OS yararı gösteren ilk ve halen tek immün kontrol noktası inhibitörüdür. IMmotion 010, CheckMate 914 ve PROSPER RCC gibi diğer randomize çalışmalar negatif sonuçlanmıştır. Bu nedenle NCCN, ESMO ve ASCO klavuzları yalnızca adjuvan pembrolizumabı standart yaklaşım olarak önermektedir. Gelecekte ctDNA ve biyobelirteç temelli yaklaşımlar, tedavinin daha doğru hasta gruplarına yönlendirilmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:683–694.
2. Choueiri TK, et al. Overall Survival Results from KEYNOTE-564. *Lancet Oncology*. 2024.
3. Pal SK, et al. IMmotion010 Trial. *Lancet*. 2023.
4. Motzer RJ, et al. CheckMate 914 Trial. *New England Journal of Medicine*. 2023.
5. Allaf ME, et al. PROSPER RCC Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023.
6. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2025/esmo-2025-kidney-cancer/164070-esmo-2025-lba93-first-results-from-rampart-an-international-phase-3-randomized-controlled-trial-of-adjuvant-durvalumab-mono-therapy-or-combined-with-tremelimumab-for-resected-primary-renal-cell-carcinoma-rcc.html>
7. Wang Y, et al. Meta-analysis of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitors in RCC. 2024.
8. Xu H, et al. Adjuvant Immunotherapy for Localized RCC: Systematic Review and Meta-analysis. 2025.
9. NCCN Kidney Cancer Guidelines Version 2025.
10. ESMO Clinical Practice Guideline for Renal Cell Carcinoma 2025.
11. ASCO Guideline Update for Adjuvant Therapy in RCC 2025.

Modern Wilms Tümörü Tedavilerinin Uzun Dönem Yan Etkileri: İzlem Açısından Güncel Yaklaşımlar

Çeviri: Kerem Bursalı

Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi

Long-term adverse effects of modern Wilms tumour therapies: implications for monitoring. Nature Reviews Urology, 2026.

Özet

Wilms tümörü çocuklarda görülen en yaygın böbrek tümörüdür. Küresel iş birliği ve klinik bakım alanındaki ilerlemeler sayesinde, metastatik hastalığı olanlar da dahil olmak üzere etkilenen çocukların %90'ı artık tedavi edilebilmektedir. Bu olağanüstü sonucun daha da iyileştirilmesi, tedaviye bağlı mortaliteyi önlemeye yönelik stratejilerin uygulanmasına ve Wilms tümörünün moleküler ve klinik belirleyicilerinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır; böylece kişiselleştirilmiş tedaviler geliştirilebilecektir. Wilms tümörünün temel tedavileri nefrektomi ve kemoterapi olup, radyoterapi seçilmiş olgular da kullanılmaktadır. Terapötik etkinlik ile toksisite arasındaki dengeyi optimize etmek amacıyla risk uyarlanmış protokoller kullanılmasına rağmen, Wilms tümörü tedavileri kronik böbrek hastalığı,

infertilite, ikinci primer neoplazmlar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun dönemli kronik sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Tedavinin azaltılmasına (de-eskalasyonuna) yönelik araştırmalar, belirli Wilms tümörü tedavileriyle ilişkili kronik sağlık sorunlarını inceleyen sağkalım kohortu çalışmaları sayesinde güç kazanmıştır. Bu ilişkilerin ve hangi hastaların belirli toksik etkilere daha yatkın olduğunun anlaşılması, Wilms tümörü sağ kalanlarına ve onların sağlık hizmeti sunucularına yaşam boyu takip planlaması konusunda danışmanlık verebilmek açısından kritik öneme sahiptir. Bir sınıflandırma çerçevesi, sağ kalan hastaları tedaviye bağlı uzun dönem morbidite risklerine göre tabakalandırabilir; böylece uzun dönem izlem ve bakım programları bireyselleştirilebilir.

Makalenin Önemi

Wilms tümörü çocukluk çağının en sık böbrek tümörü olup günümüzde hastaların %90'dan fazlasında kür sağlanabilmektedir. Sağkalımdaki bu başarı, tedaviye bağlı uzun dönem komplikasyonların önemi artırmıştır. Bu derleme, modern Wilms tümörü tedavilerinin geç dönem yan etkilerini güncel veriler

ışığında değerlendirmekte ve risk temelli bir izlem modeli önermektedir.

Güncel Tedavi Yaklaşımlarındaki Değişim

Yazarlar, son 20 yılda Wilms tümörü tedavisinde belirgin bir tedavi de-eskalasyonu yaşandığını vurgulamaktadır. Düşük riskli hastalarda radyoterapi ve antrasiklin kullanımının azaltılması, uzun dönem morbiditeyi azaltmayı amaçlamaktadır. Buna karşın yüksek riskli veya nüks olgularda alkileyici ajanlar, platin türevleri ve yoğun kemoterapi rejimleri kullanılmaya devam etmektedir.

Makalenin önemli mesajlarından biri, günümüzdeki tedavi protokollerinin 1980–1990'lı yıllarda tedavi edilen hasta kohortlarından farklı olması nedeniyle eski sağkalım çalışmalarının güncel riskleri tam olarak yansıtmayabileceğidir.

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu: En Önemli Sorunlardan Biri

Wilms tümörü sağ kalanlarında kronik böbrek hastalığı, albuminüri ve hipertansiyon sık görülmektedir. Riskin temel belirleyicileri:

- Radikal nefrektomi
- Abdominal radyoterapi
- İfosfamid ve karboplatin maruziyeti
- WT1 ilişkili genetik sendromlar
- Bilateral hastalık olarak belirtilmektedir.

Yazarlar özellikle WT1 mutasyonlu hastalarda yaşam boyu nefrolojik izlemin gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca gelecekte genetik risk belirteçlerinin tedavi seçimlerini etkileyebileceği ve bazı hastalarda nefron koruyucu cerrahinin daha fazla tercih edilebileceği öngörülmektedir.

Kardiyovasküler Geç Etkiler

Kardiyovasküler hastalıklar, çocukluk çağı kanseri sağ kalanlarında kanser dışı mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir.

Özellikle:

- Doksorubisin $>250 \text{ mg/m}^2$
- Kalbe $\geq 15 \text{ Gy}$ radyasyon maruziyeti olan hastalarda kalp yetmezliği riski belirgin şekilde artmaktadır.

Yazarlar hipertansiyonun hem böbrek fonksiyon kaybını hızlandırdığını hem de kardiyovasküler riski artırdığını vurgulayarak düzenli kan basıncı izleminin önemine dikkat çekmektedir.

İkinci Primer Neoplazmlar

Makalenin dikkat çekici bölümlerinden biri ikinci primer neoplazmlar (SPN) ile ilgilidir.

SPN riski zamanla artmakta ve 50 yıllık takipte %12'ye ulaşabilmektedir. En sık görülen maligniteler:

- Meme kanseri
- Tiroid kanseri
- Kolorektal kanser
- Yumuşak doku sarkomları olarak bildirilmektedir.

Yazarlar özellikle toraks radyoterapisi alan kadınlarda meme kanseri taramasının ve abdominal/pelvik radyoterapi alan hastalarda kolorektal kanser taramasının önemini vurgulamaktadır.

Fertilite ve Endokrin Fonksiyonlar

Düşük riskli Wilms tümörü tedavilerinde gonadal toksisite sınırlı görünmektedir. Ancak:

- Siklofosfamid
- İfosfamid
- Karboplatin
- Miyeloablatif kemoterapi
- Pelvik/abdominal radyoterapi

uygulanan hastalarda infertilite riski belirgin şekilde yükselmektedir.

Bu nedenle yüksek riskli hastalarda fertilite koruma yöntemlerinin tedavi öncesinde gündeme getirilmesi önerilmektedir.

Uzun Dönem İzlem ve Klinik Uygulama

Risk sınıflamasının klinik pratiğe yansımaları, tedaviye bağlı geç toksisitelerin hedefe yönelik olarak

Tablo 6. Wilms tümörü sağ kalanlarında sık görülen tedaviye bağlı geç dönem kronik sağlık sorunları ve ilişkili izlem çerçevesi

Morbidite	Risk faktörleri	Önerilen izlem yaklaşımı
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Nefrektomi, abdominal radyoterapi, ifosfamid, (karboplatin), WT1 ile ilişkili sendromlar	Risk grubuna göre (Tablo 7 ve Kaynak 81) böbrek ultrasonografisi, proteinüri taraması, kan basıncı izlemi, serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) veya sistatin C, serum elektrolitleri ve/veya bikarbonat düzeylerinin değerlendirilmesi
Kardiyak hastalık	Doksorubisin >250 mg/m ² veya toraks radyoterapisi >15 Gy ya da doksorubisin 100–250 mg/m ² ile birlikte 5–15 Gy radyoterapi	Olası konjestif kalp yetmezliği ve/veya radyasyona bağlı kapak hastalıklarını izlemek amacıyla her 2 yılda bir eko-kardiyografi; ayrıca kan basıncı izlemi ^{103,107}
Meme kanseri	Toraks radyoterapisi >10 Gy, doksorubisin >250 mg/m ² , genetik kanser yatkınlığı	25 yaşında veya radyoterapiden 8 yıl sonra (hangisi daha geç ise) başlanacak şekilde yıllık mamografi veya meme manyetik rezonans görüntüleme; yüksek doz doksorubisin maruziyeti olan hastalarda tarama makul kabul edilmektedir ¹²²
Kolorektal kanser	Abdominal radyoterapi, genetik kanser yatkınlığı	30 yaşında veya radyoterapiden 5 yıl sonra başlanacak şekilde 3 yılda bir gaitada gizli kan testi ve 5 yılda bir kolonoskopi
Gonadal toksisite	Alkilleyici ajanlar, karboplatin, miyeloablatif doz kemoterapi, abdominal radyoterapi	Kadınlar: Menstrüel siklus düzeninin ve over rezervinin değerlendirilmesi (erken foliküler faz FSH, LH, östradiol, AMH düzeyleri ve antral folikül sayısı). Erkekler: Semen analizi ve testiküler fonksiyon değerlendirmesi ^{59,61}
Tiroid kanseri	Toraks radyoterapisi, genetik kanser yatkınlığı	Radyoterapiden 5 yıl sonra başlanacak şekilde yıllık boyun palpasyonu ve/veya tiroid ultrasonografisi ¹²⁶
Endokrin ve metabolik bozukluklar	Abdominal radyoterapi, miyeloablatif doz kemoterapi	Uzun dönem izleme girişte boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri ± HbA1c, açlık lipid profili ve kan basıncının değerlendirilmesi ^{16,101}

Wilms tümörü tedavisinde kullanılan tedavilerle ilişkili olabilecek yaygın geç dönem toksisiteler için uzun dönem takip uygulamalarına yönelik uzlaşılı kılavuzları mevcuttur. Burada temel risk faktörleri ve uygun izlem stratejileri özetlenmiştir. Uluslararası uzmanlar, maliyet, sürdürülebilirlik ve klinik etkinlik arasında denge kurmak amacıyla bu önerileri uyumlaştırmak için birlikte çalışmışlardır.

izlenmesidir. Yazarlar sık görülen morbiditeler, risk faktörleri ve önerilen takip yöntemlerini özetleyen pratik bir sürveyans çerçevesi önermektedir.

Tablo 6 incelendiğinde, böbrek fonksiyon bozukluğu, kardiyak komplikasyonlar ve ikinci primer neoplazmların izlem programlarının temelini oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenle erişkin yaşa ulaşan Wilms tümörü sağ kalanlarında multidisipliner takip önem taşımaktadır.

Yazarların Önerdiği Yeni Risk Sınıflaması

Yazarlar, modern Wilms tümörü tedavileri sonrasında ortaya çıkabilecek kronik sağlık sorunlarının riskine göre sağ kalanları üç gruba ayıran pratik bir sınıflama önermektedir. Bu yaklaşımın amacı uzun dönem izlemin bireyselleştirilmesi ve sağlık kaynaklarının daha etkin kullanılmasını sağlamaktır.

Wilms tümörü sağ kalanları için önerilen yeni risk sınıflarına göre kronik sağlık sorunlarının yükü

Geç dönemde ortaya çıkan toksik etkiler arasında böbrek fonksiyon bozukluğu (kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, tübüler disfonksiyon, albuminüri, hipertansiyon); gastrointestinal sistem bozuklukları (bağırsak tıkanıklıkları, adezyonlar, fistüller ve/veya striktürler); kardiyovasküler hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları); ikinci primer neoplazmlar (meme kanseri, tiroid kanseri, kolorektal kanser, akciğer kanseri, bazal hücreli karsinom, lösemi, yumuşak doku sarkomu, kemik sarkomu); endokrin ve metabolik bozukluklar (glukoz intoleransı, diyabet, dislipidemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, metabolik sendrom); kas-iskelet sistemi bozuklukları (kas atrofisi, spinal deformiteler, ekstremiteler uzunluk farkı, iskelet hipoplazisi, skolyoz, kifoz); pulmoner bozukluklar (obstrüktif, restriktif ve difüzyon bozuklukları); gonadal toksisiteler (azalmış over rezervi, primer veya sekonder amenore, prematür over yetmezliği, gebelik komplikasyonları, infertilite); ve genel sağlık sorunları (azalmış fiziksel fonksiyonlar, nörokognitif bozukluklar, duygusal ve sosyal kısıtlılıklar) yer almaktadır.

Sınıf 1 — Düşük risk

Tedaviler: Vinkristin, daktinomisin ve nefrektomi.

Olası sorunlar: Böbrek fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal sistem bozuklukları.

Sınıf 2 — Orta risk

Tedaviler: Doksorubisin $<250 \text{ mg/m}^2$, karboplatin ve etoposid ($\pm$ abdominal radyoterapi).

Olası sorunlar: Böbrek fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal sistem bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, ikinci primer neoplazmlar, endokrin ve metabolik bozukluklar ve kas-iskelet sistemi bozuklukları.

Sınıf 3 — Yüksek risk

Tedaviler: Doksorubisin $>250 \text{ mg/m}^2$, alkileyici ajanlar, siklofosfamid eşdeğer dozu (CED) $>6.000 \text{ mg/m}^2$ (kızlarda) ve $>4.000 \text{ mg/m}^2$ (erkeklerde)⁴⁷, miyeloablatif doz kemoterapi ve abdominal $\pm$ akciğer radyoterapisi.

Olası sorunlar: Böbrek fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal sistem bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, ikinci primer neoplazmlar, endokrin ve metabolik bozukluklar, kas-iskelet sistemi bozuklukları, pulmoner bozukluklar, gonadal toksisite ve genel sağlık sorunları.

Bu sınıflama, özellikle hangi hastaların yoğun kardiyak, nefrolojik veya onkolojik takibe ihtiyaç duyduğunu belirlemede klinisyenlere yardımcı olabilir.

Sonuç ve Ürolojik Pratik Açısından Mesajlar

Bu derleme, Wilms tümörü sağ kalanlarında uzun dönem izlemin yalnızca onkolojik nüks açısından

değil, böbrek fonksiyonları, kardiyovasküler sağlık, fertilite ve ikinci primer kanserler açısından da planlanması gerektiğini göstermektedir.

Özellikle WT1 ilişkili genetik yatkınlıkların daha iyi tanımlanması, proton tedavisi gibi daha hedefe yönelik radyoterapi tekniklerinin yaygınlaşması ve tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik güncel protokoller sayesinde gelecekte geç dönem morbiditenin daha da azaltılması beklenmektedir.

Transperineal ve Transrektal Prostat Biyopsisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi ve Meta-Analizi

Çeviri: Onur Zeytun

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Transperineal versus Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Suartz CV, Santos LA, et al. Clin Genitourin Cancer 2026;24(2):102467.

Özet

Bu sistematik derleme ve meta-analizde, transperineal (TP) ve transrektal (TR) prostat biyopsi yaklaşımlarını karşılaştıran toplam 2682 hastayı içeren dört randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Önceki çalışmaların aksine yalnızca randomize kontrollü çalışmaların dahil edilmiş olması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini artıran önemli bir özellik olarak dikkat çekmektedir.

Analiz sonuçları, TP ve TR biyopsi yöntemlerinin klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranları açısından benzer performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca anterior lezyonların saptanması, kanama, üriner retansiyon ve enfeksiyon oranları

bakımından iki yöntem arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. TP biyopsi grubunda yalnızca hafif düzeyde ağrı daha sık bildirilirken, orta ve şiddetli ağrı oranları benzer bulunmuştur.

Bu çalışma, güncel manyetik rezonans füzyon biyopsi pratiğinde TP ve TR yaklaşımlarının tanısallık doğruluk ve güvenlik açısından eşdeğer olduğunu göstermektedir. Bulgular, biyopsi yönteminin seçiminde kanser saptama başarısından ziyade antimikrobiyal dirençle mücadele stratejileri, hasta tercihleri ve merkez deneyiminin göz önünde bulundurulması gerektiğini desteklemektedir. Özellikle antibiyotik kullanımını azaltma potansiyeli nedeniyle transperineal yaklaşımın gelecekte daha geniş kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir.

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitelerden biri olup, kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Prostat biyopsisi, hastalığın patolojik tanısında temel yöntem olmaya devam etmektedir. Uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan transrektal biyopsi (TR), özellikle enfeksiyöz komplikasyonlar ve sepsis riski nedeniyle sorgulan-

maya başlanmış; bu durum transperineal biyopsiye (TP) olan ilgiyi artırmıştır.

Son yıllarda MRI füzyon teknolojisinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte TP ve TR biyopsi yaklaşımlarını karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma yayımlanmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları arasında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle yazarlar, randomize kontrollü çalışmaları içeren sistematik derleme ve meta-analizler ile MRI füzyon eşliğinde uygulanan TP ve TR prostat biyopsilerini tanısall başarı, komplikasyonlar ve hasta ilişkili sonuçlar açısından karşılaştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma, 03 Mayıs 2025 tarihinde Sistematiik Derlemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) bildirgesine tam uyumlu olarak tamamlandı. Çalışma, prospektif kayıtlı bir sistematik derleme olarak PROSPERO uluslararası veri tabanına kaydedildi.

Hasta-Müdahale-Karşılaştırmacı-Sonuç Çalışma (PICOS) kriterlerine göre yapılmış olup, TR ve TP prostat biyopsisi yaklaşımlarının kanser saptama oranları ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İlgili çalışmaların kaynakçaları da ek yayınlar açısından gözden geçirilmiştir. MRI füzyon eşliğinde gerçekleştirilen TP ve TR prostat biyopsilerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar analize dahil edilmiş; kongre özetleri, olgu sunumları, derlemeler, retrospektif çalışmalar ve editöryal yayınlar dışlanmıştır.

PICOS Kriterleri

Aşağıdaki kriterleri karşılayan çalışmalar dahil edildi:

P (Population): Lokalize prostat kanseri şüphesi bulunan veya aktif izlem altında takip edilen 18 yaş üzeri erkek hastalar

I (Intervention): Transrektal prostat biyopsisi (TR)

C (Comparator): Transperineal prostat biyopsisi (TP)

O (Outcome): Kanser saptama oranı ve işlem sonrası enfeksiyon oranları

S (Study Design): Randomize kontrollü çalışmalar

Veri Çıkarımı ve Sonlanım Noktaları

Kaydedilen değişkenler arasında çalışmaların ortalama takip süresi, hasta sayısı, MRG hedef lezyonları, anterior tümör lokalizasyonu, rektal kültür, antibiyotik profilaksisi, anestezi tipi, popülasyon, takip süresi (gün), yaş, PSA (ng/mL), prostat hacmi (cm³), üriner retansiyon, kanser saptama oranı, kanama oranı, anterior lezyonlarda kanser saptama oranı, toplam enfeksiyon oranı, ciddi enfeksiyon (prostatit, sepsis veya hastaneye yatış), biyopsi sonrası ağrı verileri yer aldı. Orta-şiddetli ağrı ≥ 4 ; hafif rahatsızlık veya ağrı < 4 olarak tanımlandı. Postoperatif komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflamasına göre derecelendirildi; minör komplikasyonlar Clavien-Dindo derece 1 ve 2, majör komplikasyonlar ise derece 3-5 olarak tanımlandı.

Çalışmaların metodolojik kalitesi ROB-2 aracı ile, kanıt düzeyi ise GRADE sistemi kullanılarak değerlendirildi. Meta-analiz sonuçları odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile raporlandı.

Bulgular

Literatür taramasında 231 çalışma saptandı. Duplikasyonların çıkarılması sonrasında 139 çalışma değerlendirildi. Başlık ve özet incelemesi sonrasında 16 çalışma tam metin değerlendirmesine alındı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 5 yayın incelenmiş olup, örtüşen popülasyonlar nedeniyle analizler 4 benzersiz randomize kontrollü çalışma üzerinden gerçekleştirildi.

Çalışmaların Kalite Değerlendirmesi

Seçilen çalışmaların tamamı randomize kontrollü çalışmalardı. Yanlılık riski değerlendirmesinde, tüm çalışmalarda çift körlemenin olmaması tek temel endişe olarak öne çıktı. Diğer tüm alanlarda çalışmalar yeterli randomizasyon yöntemleri göstermekteydi. Bazı çapraz geçişler ve hasta kayıplarına rağmen, katılımcıların çoğu planlanan müdahaleyi aldı. Önceden tanımlanmış tüm sonuçlar toplandı ve şeffaf biçimde raporlandı.

Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Toplam 2682 hasta analize dahil edildi. Bunların 1359'una transrektal, 1323'üne ise transperineal prostat biyopsisi uygulanmıştı. Dahil edilen çalışmaların temel özellikleri **Tablo 1'**de sunulmuştur.

Table 1 Baseline Characteristics of the Included Studies

Study (Ref.)	Author, Year	Country	Population Characteristics	Follow-Up (Days)	Number of Patients		Age (Years)		PSA (ng/mL)		Prostate Volume (cm ³); Median (IQR)	
					TR	TP	TR	TP	TR	TP	TR	TP
TRANSLATE ¹⁷	Bryant, 2025	United Kingdom	Biopsy-naïve individuals with suspected prostate cancer	120	567	516	66 (61-71)	66 (60-72)	7(5 - 10)	7(5 - 10)	45 (33-63)	43 (33-60)
PREVENT ¹⁸	Hu, 2024	United States	Biopsy-naïve men with elevated PSA, abnormal digital rectal exam, and/or suspicious prostate MRI (PI-RADS 3-5)	7	280	287	66 (61-70)	66 (61-71)	5.8 (4.6-8.3)	5.8 (4.4-8.0)	41 (32-57)	43 (32-59)
PERFECT ¹⁹	Ploussard, 2024	France	Biopsy-naïve men with clinical suspicion of prostate cancer (PSA < 20 ng/mL, MRI PIRADS 4-5 lesions)	41	128	122	67.3 ± 7.9	66.4 ± 8.3	6.9 (4.9-9.7)	7.0 (5.0-9.2)	50 (35.5-64.5)	42 (31-51)
PROBE ^{20,21}	Mian, 2024	United States	Men with clinical suspicion of prostate cancer	30	384	398	66 (61-70)	65 (60-70)	7.1 (5.0-10.3)	6.9 (5.1-10.4)	47 (35-65)	47 (36-65)

Abbreviations: MRI = magnetic resonance imaging; TP = transperineal prostate biopsy; TR = transrectal prostate biopsy.

Lezyon ve Biyopsi Özellikleri

PERFECT çalışmasında tüm hastalara biyopsi öncesinde MRG uygulanmış ve hedefli biyopsi örneklemesi bu görüntüleme bulguları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Buna karşılık, biyopsi öncesi MRG kullanım oranının en düşük olduğu çalışma TRANSLATE olup, bu oran TR ve TP gruplarında sırasıyla %65,4 ve %69,4 olarak bildirilmiştir. PREVENT çalışması ise antibiyotik profilaksisini yönlendirmek amacıyla biyopsi öncesi rektal kültür uygulayan tek çalışma olmuştur.

Antibiyotik profilaksisi çoğu çalışmada yalnızca yüksek enfeksiyon riski taşıyan hastalara uygulanırken, PERFECT çalışmasında biyopsiden 3-5 gün önce alınan negatif idrar kültürü zorunlu tutulmuştur. Transrektal biyopsi grubunda ise üç çalışmada tüm hastalara profilaktik antibiyotik verilmiştir. Anestezi çoğunlukla lokal olarak uygulanmış olup, yalnızca PERFECT çalışmasında lokal veya genel anestezi ter-

cih edilmiştir. Çalışmaların lezyon ve biyopsi özellikleri **Tablo 2'**de özetlenmiştir.

Kanser Saptama Oranı

Klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranı, dahil edilen dört randomize çalışmanın tamamında değerlendirilmiştir. Birleştirilmiş analizde TP ve TR biyopsi yaklaşımları arasında klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (OR: 0,98; %95 GA: 0,79-1,23).

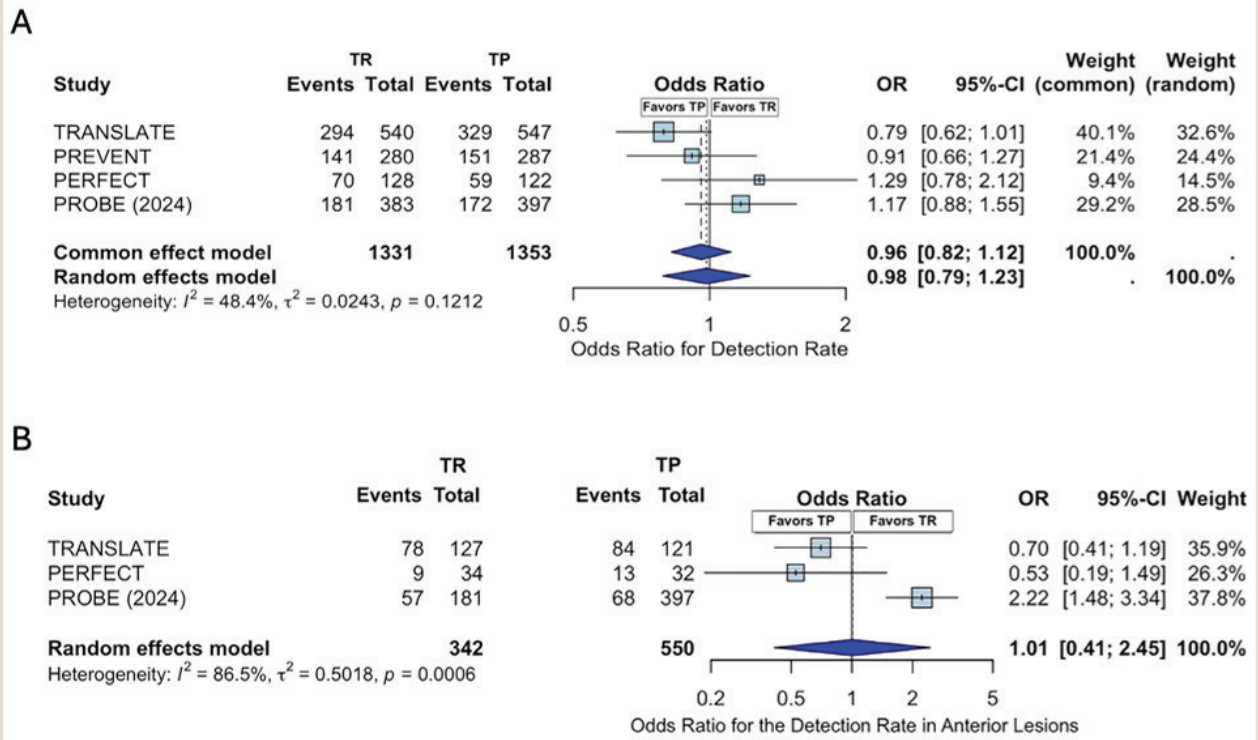
Çalışmaların bireysel sonuçları incelendiğinde, PROBE çalışmasında klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranı TR ve TP gruplarında sırasıyla %47,1 ve %43,2 olarak bulunmuştur (OR: 1,17; %95 GA: 0,88-1,55). PERFECT çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %54,7 ve %48,4 olup, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (P=0,58). TRANSLATE çalışmasında TP biyopsi grubunda kli-

Table 2 Lesions and Biopsy Characteristics

Study (Ref.)	Author, Year	MRI Lesions Target; n (%)		Anterior Tumor Location; n (%)		Rectal Culture		Antibiotic Prophylaxis; n (%)		Type of Anaesthesia	
		TR	TP	TR	TP	TR	TP	TR	TP	TR	TP
TRANSLATE ¹⁷	Bryant, 2025	369 (65.4)	390 (69.4)	183 (36)	206 (37)	No	No	567 (100)	57 (11.3)	Local	Local
PREVENT ¹⁸	Hu, 2024	286 (100)	278 (99)	-	-	Yes	No	280 (100)	0	NA	Local
PERFECT ¹⁹	Ploussard, 2024	128 (100)	122 (100)	9 (30)	12 (44)	No	No	Negative urine culture 3-5 days before biopsy	Negative urine culture 3-5 days before biopsy	Local or General	Local or General
PROBE ^{20,21}	Mian, 2024	287 (75)	295 (74)	128 (33)	125 (31)	No	No	351 (100)	2 (0.5)	Local	Local

Abbreviations: MRI = magnetic resonance imaging; TP = transperineal prostate biopsy; TR = transrectal prostate biopsy.

Figure 2 A) Detection rate; B) Detection rate in anterior lesions.



nik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranı %60 iken, TR grubunda %54 olarak bildirilmiş ve TP lehine anlamlı fark saptanmıştır (OR: 1,32; %95 GA: 1,03-1,70; $P=0,031$). PREVENT çalışmasında ise TP ve TR gruplarında klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranları sırasıyla %53 ve %50 olarak bulunmuş, düzeltilmiş fark %2,0 (%95 GA: -%6,0 ile %10) olarak raporlanmıştır. Genel olarak mevcut veriler, MRI füzyon rehberliğinde gerçekleştirilen TP ve TR biyopsilerin klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptanmasında benzer tanısal başarı sağladığını göstermektedir.

Anterior yerleşimli prostat lezyonlarının saptama oranını değerlendiren üç çalışmanın meta-analizinde de TP ve TR yaklaşımları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (OR: 1,01; %95 GA: 0,41-2,45). Şekil 2, genel prostat kanseri saptama oranı ve anterior yer-

leşimli tümörlerde saptama oranını karşılaştıran forest plotu göstermektedir.

Komplikasyonlar

Dahil edilen tüm çalışmalarda komplikasyonlar Clavien-Dindo sistemine göre majör veya minör olarak tutarlı biçimde sınıflandırıldı. TR ve TP yaklaşımları arasında minör komplikasyonlar (OR 1,77; %95 GA, 0,72-4,37) veya majör komplikasyonlar (OR 1,74; %95 GA, 0,96-3,14) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Spesifik komplikasyonlar değerlendirildiğinde, tüm çalışmaları içeren meta-analizde üriner retansiyon (OR 1,01; %95 GA, 0,50-2,04), kanama oranı (OR 1,14; %95 GA, 0,66-1,95), genel enfeksiyon oranı (OR 1,02; %95 GA, 0,77-1,35) veya ciddi enfeksiyöz komplikasyon insidansı (OR 2,17; %95 GA, 0,97-4,88) açısın-

dan yaklaşımlar arasında anlamlı fark gösterilmedi. Bu sonuçlar **Şekil 3**'te sunulmuştur.

Ağrı

Ağrı 3 çalışmada ayrıntılı olarak değerlendirildi. Hafif ağrının varlığı dikkate alındığında TR grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (OR 1,56; %95 GA, 1,20-2,03). Bununla birlikte, orta-şiddetli ağrı için yaklaşımlar arasında anlamlı fark bulunmadı (OR 0,65; %95 GA, 0,39-1,07). Bu bulgular **Şekil 4**'te gösterilmiştir.

Tartışma

Bu sistematik derleme ve meta-analizde TP ve TR biyopsi yaklaşımları arasında klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranları ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın, hafif ağrı TR biyopsi grubunda daha düşük bulunmuştur. Wu ve arkadaşlarının 15 kohort çalışmasını içeren sistematik derleme ve meta-analizinde TP biyopsi yaklaşımının hem genel prostat kanseri saptama oranlarında hem de anterior yerleşimli tümörlerin tespitinde üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların randomize kontrollü olmaması ve yük-

Figure 3 A) Minor complication; B) Major complications; C) Urinary retention; D) Bleeding rate; E) Total infection rate; F) Severe infection rate.

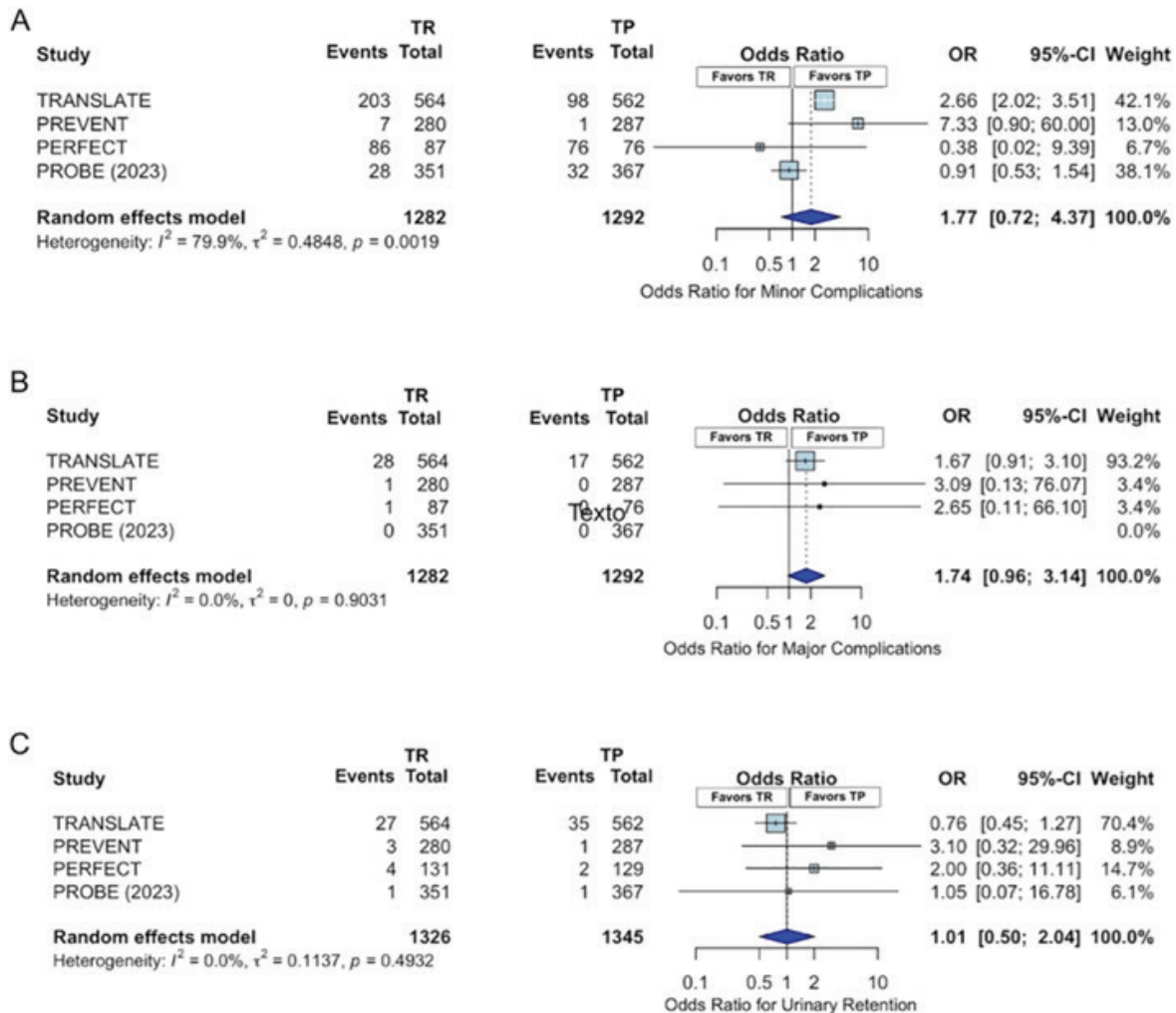


Figure 3 Continued

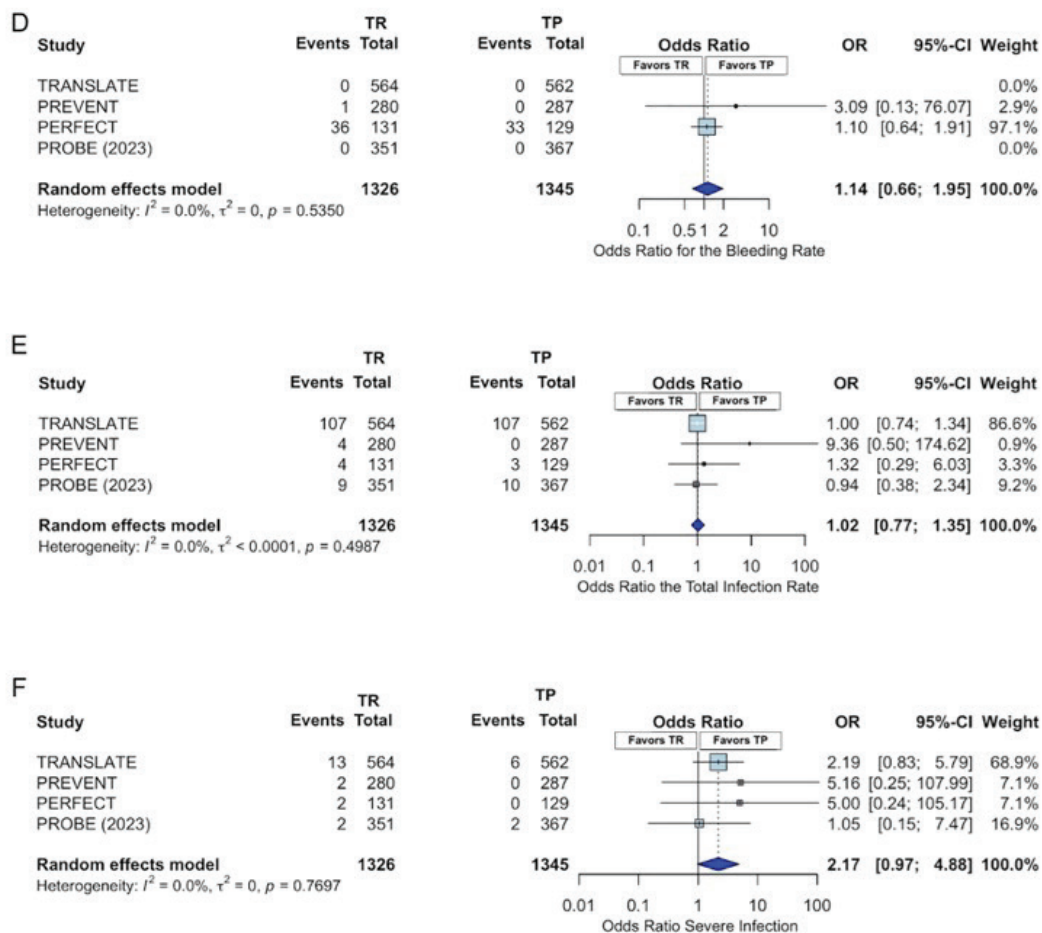
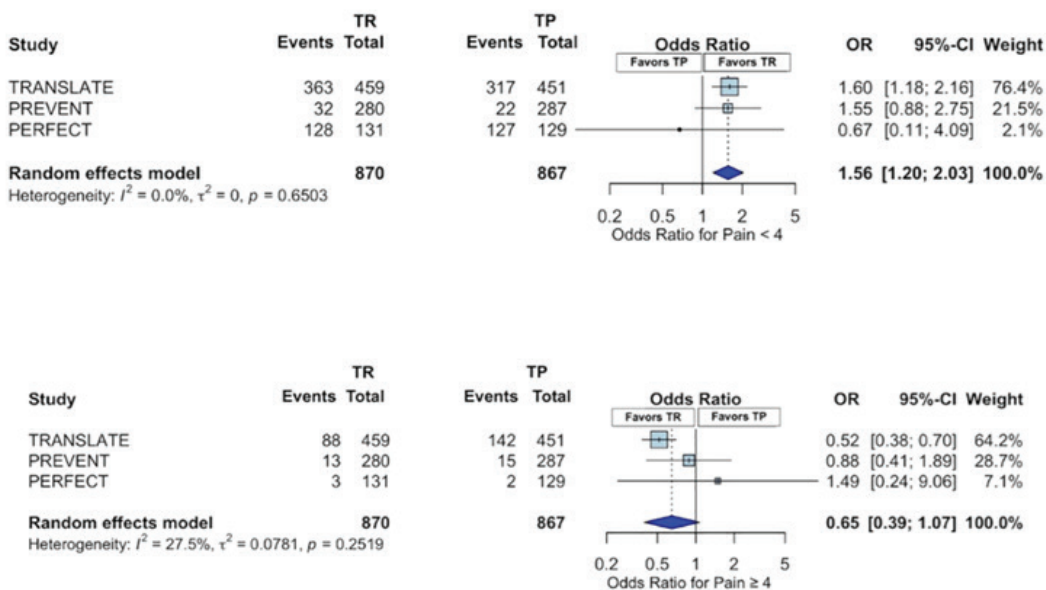


Figure 4 A) Pain < 4; B) Pain ≥ 4.



sek heterojenite göstermesi sonuçların güvenilirliğini sınırlamaktadır. Buna karşılık mevcut çalışma yalnızca randomize kontrollü çalışmaları içermekte olup, TP ve TR biyopsilerin hem genel kanser saptama oranları hem de anterior lezyonların saptanması açısından benzer performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmaların büyük bölümünde MRI-ultrason füzyon teknolojisinin kullanılmış olması, biyopsi yolundan bağımsız olarak benzer tanısal başarı elde edilmesini açıklayabilir.

Enfeksiyon oranları açısından iki yaklaşım arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte, TP biyopsilerin çoğunlukla antibiyotik profilaksisi gerektirmeden uygulanabilmesi önemli bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Buna karşın TR biyopsilerde profilaktik antibiyotik kullanımı neredeyse standart uygulama haline gelmiştir. Günümüzde florokinolon direncindeki artış ve antimikrobiyal yönetim politikalarının önemi göz önüne alındığında, biyopsi yaklaşımının seçiminde yalnızca tanısal başarı değil, antibiyotik kullanım gereksinimi ve enfeksiyon kontrolü de dikkate alınmalıdır.

Ağrı açısından değerlendirildiğinde, hafif ağrı TP biyopsi grubunda daha sık bildirilmiştir. Bu durumun, transperineal yaklaşımda iğnenin perineal deri, subkutan doku ve pelvik taban yapılarından geçmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı TP biyopsi protokollerinde çoklu cilt girişleri ve daha geniş örneklem şablonlarının kullanılması da rahatsızlık hissini artırabilmektedir. Bununla birlikte, orta ve şiddetli ağrı oranları açısından iki yöntem arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çoğu çalışmada her iki biyopsi yönteminin de lokal anestezi altında iyi tolere edildiği bildirilmiş olup, gözlenen farkın esas olarak hafif düzeyde rahatsızlık hissi ile sınırlı olduğu söylenebilir. Bu nedenle ağrı açısından elde edilen farklılığın klinik karar verme sürecine etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedir.

Bu meta-analizin bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmalar arasında hasta seçimi, biyopsi endikasyonları ve uygulanan biyopsi protokolle-

ri açısından farklılıklar mevcuttur. Bazı çalışmalar yalnızca biyopsi uygulanmamış hastaları içerirken, bazılarında daha önce biyopsi uygulanmış hastalar da dahil edilmiştir. Benzer şekilde, dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle bazı çalışmalarda hastaların önceden sistematik biyopsi yapılmaksızın yalnızca MRG hedefli biyopsi ile değerlendirilmesine izin verilmiştir. Ayrıca bazı sonuçların noktalara ait güven aralıklarının geniş olması, mevcut kanıtların kesinliğini sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte, mevcut çalışma dört randomize kontrollü çalışmayı tek bir meta-analizde sentezleyen bugüne kadarki en güçlü kanıt grubunu oluşturmaktadır.

Güncel randomize kanıtlar TP ve TR biyopsi yaklaşımlarının tanısal etkinlik ve güvenlik açısından büyük ölçüde benzer olduğunu göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmaların maliyet etkinlik analizlerine ve uzun dönem sonuçlara odaklanması, biyopsi yaklaşımının seçiminde daha güçlü kanıtlar sağlayacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, transperineal ve transrektal MRG-füzyon eşliğinde prostat biyopsisini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların bu sistematik derleme ve meta-analizi, klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptanması veya komplikasyon oranları açısından anlamlı fark göstermemiştir. Transperineal yaklaşım hafif ağrı insidansında küçük bir artışla ilişkili olmakla birlikte, her iki teknik de benzer tanısal performans ve güvenlik sağlamıştır.

Biyopsi yaklaşımının seçimi; antibiyotik yönetimi, hasta tercihleri ve her hastanın klinik özellikleri dikkate alınarak, bireyselleştirilmiş biçimde yapılmalıdır.

Yorum

Son yıllarda TP biyopsi yaklaşımı enfeksiyon oranlarının daha düşük olduğu düşüncesiyle giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak bu meta-analiz, MRI füzyon teknolojisini kullandığı güncel uygulamalarda

TP ve TR biyopsilerin klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranları açısından benzer performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte TP biyopsinin antibiyotik gereksinimini önemli ölçüde azaltması, antimikrobiyal dirençle mücadele açısı-

sından önemli bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Özellikle florokinolon direncinin giderek arttığı günümüzde biyopsi yaklaşımı seçilirken yalnızca tanısal başarı değil, enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik yönetimi de dikkate alınmalıdır.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas 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 Genişletismis 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 Prekanseröz 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 Intrakavernozal 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 Eşliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünyü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'in 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
70. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2025 baskısı
71. Üroonkoloji El Kitabı 2. Baskı

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni