

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

CİLT 7
SAYI 2

2023
Kasım



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadiođlu

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 7

SAYI 2

2023
Kasım

Yayınevi

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

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Hakkı Çakır - Nobel Tıp Kitabeleri, 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 - Üroonkoloji” bültenini üyelerimiz 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 – Üroonkoloji,” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on bölümden oluşmaktadır. Bülteneye 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. Volkan TUĞCU

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; 4 adet prostat kanseri, 2 mesane kanseri, 1 böbrek tümörü, 1 testis tümörü ve 1 adet de nöroüroloji-inkontinans konularında toplam 9 derleme yer almıştır.

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

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Çağatay ÇİÇEK



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

İÇİNDEKİLER

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 11. Postprostatektomik İnkontinanstaki Son Gelişmeler
Ahmet Karakeçi | 57 |
| 12. Küçük Renal Kitlelerde Stereotaktik Radyoterapi
Ayşe Hiçsönmez | 66 |
| 13. Prostat Kanseri PSMA PET, Lenf Nodu Diseksiyon Politikamızı Etkiledi mi?
Halil Demirçakan, Cüneyt Özden | 71 |
| 14. Prostat Kanseri Brakiterapideki Güncellemeler
Esengül Koçak Uzel, Melisa Bağcı Kılıç | 75 |
| 15. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Fotodinamik Cerrahi
Levent Turan, Kadir Ömür Günsere | 82 |
| 16. Prostat Kanseri Tanısında Mikroultrason'un Rolü
Muharrem Baturu, Özlem Başgut | 86 |
| 17. Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri İntraarteriyel Kemoterapi
Sakıp Erturhan | 91 |

18. De Novo ve Tekrarlayan Hormona Duyarlı Oligometastatik Prostat Kanseri Olan Hastalar İçin Yönetim ve Tedavi Seçenekleri 95
Sinan Çelen
19. Pediatrik Testiküler Kitlelerde Hasta Yönetimi 101
Yaşar Issı

Postprostatektomik İnkontinansa Son Gelişmeler

Ahmet Karakeçi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Organa sınırlı prostat kanseri olan erkeklerde birinci basamak tedavi olarak radikal prostatektomi hala sıklıkla kullanılmaktadır. Ameliyat sonrası kalıcı idrar kaçırma, bu operasyonun en ciddi yan etkilerinden biridir. Son yıllarda, erkek askı teknikleri gibi yeni terapötik seçeneklerin geliştirilmesi, radikal prostatektomiye bağlı daha az idrar kaçırma için daha kabul edilebilir bir tedavi yolu sağlamıştır. Bu perspektifi takip ederek, teknolojik gelişmeler ve artifisyonel ürünler sfinkter gibi yeni özel cihazların ortaya çıkışı, şu anda bu özel hasta kategorisinde klinik sonuçların sürekli olarak olumlu bir şekilde gelişmesi için gerekli koşulları yaratmaktadır.

Post prostatektomik inkontinans (PPI) operasyonun türüne, yöntemine ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak değişen oranlarda görülmektedir. Benign nedenler ile yapılan prostat operasyonlarda inkontinans gelişme oranı %0.4-3.3 arasında görülürken açık radikal retropubik prostatektomi sonrası %4-31, laparoskopik radikal prostatektomi sonrası %5-34,

robotik Radiakl Prostatektomi (RARP) sonrası %7-40 arasında bildirilmiştir. Tüm hastaların % 6-9'una ise PPI cerrahisi uygulanmaktadır (1).

Farmakolojik Tedavi

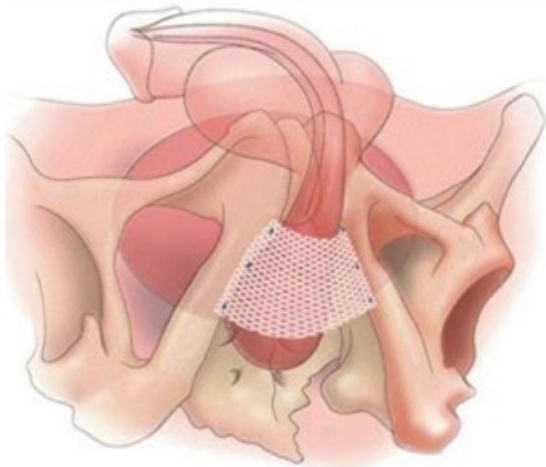
Son yıllarda PPI sonrası gelişen stres üriner inkontinans (SÜİ) için Duloksetin kullanımı önerilmiştir. Duloksetinin etkinliğini değerlendiren sekiz çalışmadan oluşan bir sistematik değerlendirmede, kullanım sonrası ortalama %58 (%25-89) kuruluk, ped sayısında ortalama %61 (%12-100) iyileşme bildirilmiş olup kısa süreli takipte (ortalama bir ile dokuz ay arası) ise bir saatlik ped ağırlığında %68 (%53-90) azalma tespit edilmiştir. Ancak istenmeyen yan etki oranları yüksek olup, vakaların %38'inde tedavi bırakılmak zorunda kalınmıştır (2). Hastalarda meydana getirdiği kısa süreli iyilik haline rağmen duloksetinin olası yan etkileri ve Avrupa'da bu endikasyon için kullanımının henüz onay almadığı konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (3).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi zamanlaması konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Cerrahi sonrası iyileşme oranları: 3. ayda %80.6, 12. ayda %95.2, 24. ayda %98.5 olarak bildirilmiştir. Sinir hasarında maksimal iyileşme 12. ayda olduğundan konservatif tedaviye cevap yoksa hastaya 6-12 ay sonra cerrahi tedavi önerilmelidir (4).

1. Hacim artırıcı ajanlar

Üretral hacim arttırıcı ajanlar (Pirolitik karbon mikro kürecikleri (Durasphere), polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) ve polydimethylsiloxane (Makroplastik)), hacim ekleyerek ve hasarlı sfinkter bölgesinin koaptasyonunu iyileştirerek etki gösterir. İdrar kaçırmaya az olan veya daha invaziv tedavi seçeneklerine uygun olmayan erkekler için bu tedavi seçeneği düşünülmeli. Hacim artırıcı ajan kullanımı sonrası sıklıkla dizüri ve hematüri görülmekte olup genellikle kendiliğinden düzeldiği bildirilmektedir (5). Temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon veya uzun süreli kateter kullanımı gerektiren idrar retansiyonu riski çok azdır (6). Bununla birlikte, alerjik reaksiyonları tetikleyebilirler ve proksimal veya distal lenf düğümlerine migrasyon risk taşıyabilirler. İdeal ajan henüz olmayıp, birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır. Son Avrupa üroloji kılavuzunda kullanılan ajanların PPI tedavisinde etkili olduğuna dair çok sınırlı kanıt bulunduğu ve PPI olan erkeklere bu ajanların verilmemesi gerektiği yer almaktadır (3).



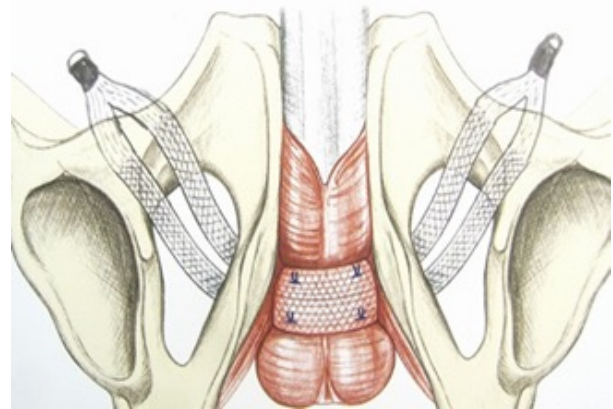
Şekil 1. InVance (10)

2. Fiks Askılar

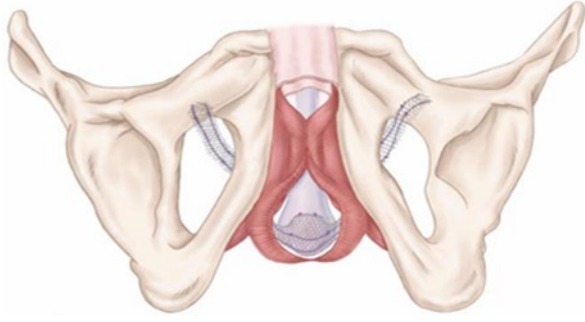
Erkek askı cerrahisi hafif (100 gr/gün) veya orta (100-400 gr/gün) şiddette PPI'yi tedavi etmek için önerilmektedir. Sfinkter mekanizmasını doğrudan etkilemeden üretranın proksimal konuma yeniden konumlandırılması mekanizmasına dayanmaktadır. Hastada mutlaka detrüsrör, rezidü sfinkter fonksiyonu (idrarını duraksatabilen ve gece idrar kaçırmayan) olmalıdır. Şiddetli inkontinas, önceden radyoterapi ve önceki cerrahi varlığında önerilmez. Başarı kriteri : ≤ 1 ped, ped testi < 2 gr/24 saat olarak kabul edilmektedir. En sık komplikasyonlar; ağrı (%1.3), retansiyon ve yara yeri enfeksiyonudur. Belirgin SÜİ olan PPI erkek hastaların değerlendirildiği ve artifisyel üriner sfinkter (AÜS) ile sabit erkek askıların değerlendirildiği randomize kontrollü MASTER çalışmasında 12 ay sonunda idrar kaçırmaya oranları benzer bulunmakla beraber (sırası ile %87 ve %84) alt grup analizlerinde, başlangıçta şiddetli inkontinansı olan (ped ağırlığı > 250 g) erkeklerde AUS uygulamasının askı yöntemine göre daha üstün olduğunu göstermiştir (7). Erkek askılarında en sık görülen komplikasyon, ağrı ve lokal yüzeysel yara enfeksiyonudur. Ameliyat sonrası geçici işeme disfonksiyonu %4,3-10,3 oranında bildirilmiştir (8).

Üretral kompresyon sağlayanlar (InVance, TOMS)

InVance ilk askı tekniği olup başarı oranı %13-66 arasında bildirilmiş, %3-15 arasında postoperatif enfek-



Şekil 2. TOMS (10)



Şekil 3. Advance XP (10)

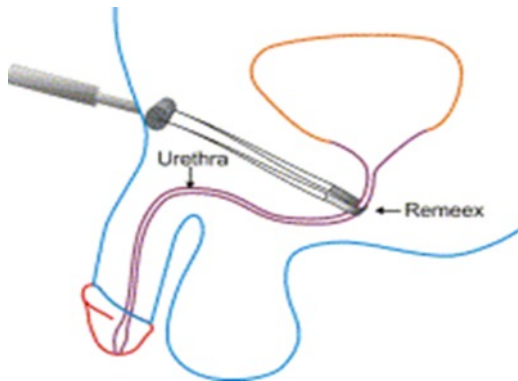
siyon bildirilmiştir. Günümüzde kullanımdan kaldırılmıştır. TOMS ile 12 ayda erkeklerin %38'inde kuruluk bildirilirken bu oran dört ve beş yıl sonra sırasıyla %23 ve %15'e düşmüştür (9).

Bulber üretral repozisyon sağlayanlar (AdVance/XP)

24 ve 48 ayda sırasıyla %66,7-%71,7 kür oranları, %26,5-%24,4 iyileşme oranları ve %6,9 -%13,3 başarısızlık oranları bildirilmiştir (11). Beş yıllık takiplerde ise %83 kür veya düzelme %17 genel başarısızlık tespit edilirken ortalama idrar kaybı 19.1 gr'a düşmüştür (12). En sık görülen yan etkiler arasında; geçici idrar retansiyonu, ameliyat sonrası ağrı ve yara açılması yer alır.

3. Ayarlanabilir askılar

Operasyon sonrasında ihtiyaç duyulması halinde tekrar ayarlanabilmesine olanak sağlar. %17-92



Şekil 4. Reemex aparatı (15)

arasında değişen objektif iyileşme oranları bildirilmiştir. Ayarlanabilir erkek askılarında en sık görülen komplikasyonlar ağrı, erozyon ve enfeksiyonlardır. Çıkarılma oranları %10-15,8 arasında değişir. Randomize kontrollü çalışmalar eksik olduğundan, ayarlanabilir askıların ek fayda sağladığına dair kanıt yoktur (3, 8).

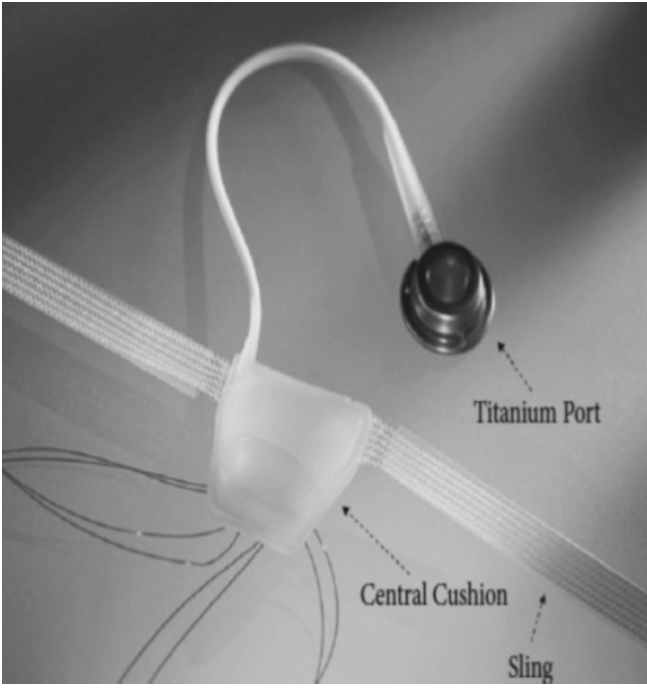
Remeex

Bu konuda iki çalışma mevcut olup 7 yıl takip süreli ve 19 hastayı kapsayan ilk çalışmada % 70 başarı bildirilmiş olup çıkarma, erozyon, enfeksiyon bildirilmemiştir (13). Diğer çalışma ise 14 hastadan oluşmakta olup takipler ortalama 25 ay sürmüştür. Hastaların yalnızca %36'sı memnun kalmış olup birden fazla yeniden ayarlama yapılması gerekmiş. %21 ise oranında mekanik arıza bildirilmiştir (14).

Atoms

Monofilamen polipropilen meş, radyopak silikon yastık ve inguinal veya skrotumdan ayarlanabilir titanyum porttan oluşur. Ramus inferior Os Pubise stapler ile sabitlenir. Yapılan sistematik değerlendirmede %67 kür, %90 iyileşme, %16.4 komplikasyon bildirilmiştir (16).





Şekil 5. ATOMS aparatı (15).

Argus

Retropubik veya transobturator yerleştirilebilir. Kırk hastayı içeren ortalama 35 aylık takip sonuçlarında başarı oranları ortalama %73, yara enfeksiyonu %5,4-8, erozyon %5-10, çıkarılma oranı %10-15, yeniden ayarlama oranı % 22.9-41.5 olarak bulunmuştur (17, 18). İki Argus sistemi arasındaki karşılaştırmada 44 ayda benzer etkinlik sonuçları rapor edilmesine rağmen Argus T'de daha yüksek kasık ağrısı ve eksplantasyon oranı bildirilmiştir (19). Onsekiz aylık

karşılaştırmalı takipte Advance'den daha üstün bulunmuştur (20).

4. Otolog Askılar

Robotik radikal prostatektomi sırasında veziko-üretal anastomozun altına otolog bir vas deferens askısının intraoperatif yerleştirilmesi esasına dayanır. Randomize kontrollü çalışmalarda 6 aylık takiplerde PPI açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (21).

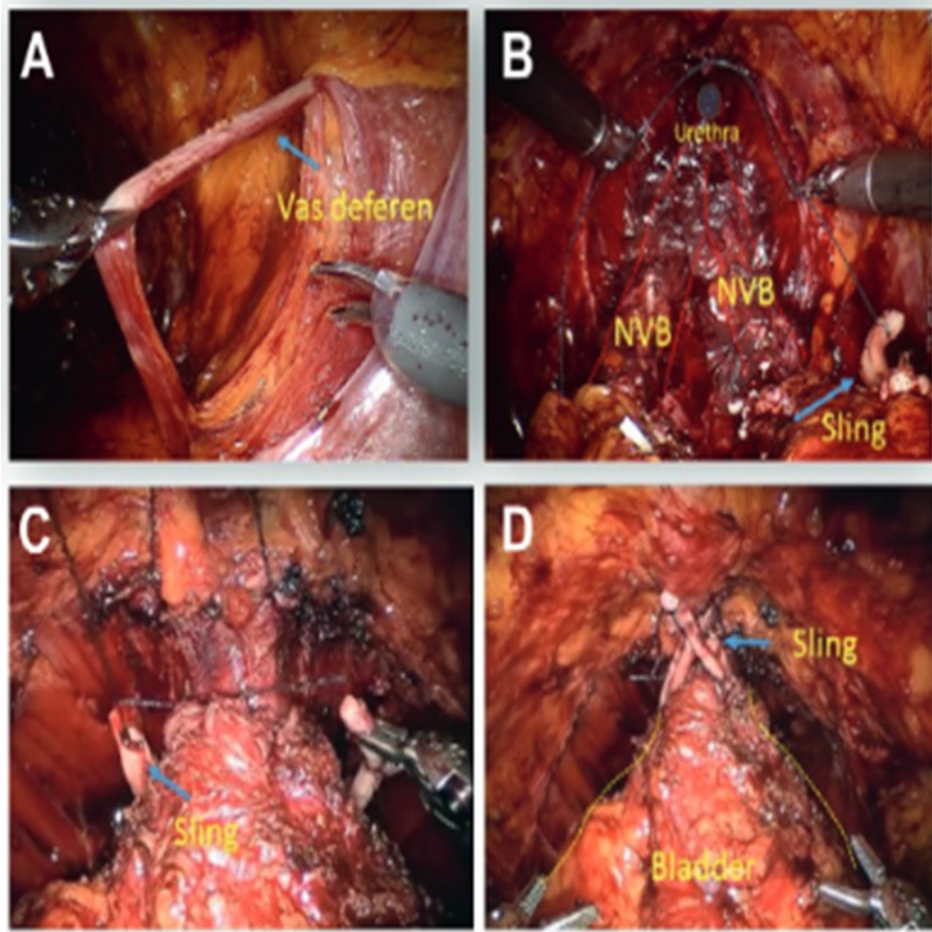
5. Kompresyon sağlayanlar

Artifisiel üriner sfinkter (AÜS)

Artifisiel üriner sfinkter; orta (100-400 gr/gün) - şiddetli (>400gr/gün) derecede idrar kaçırmaları olanlarda standart tedavidir. AUS kullanımı ile ilgili (özellikle AMS 800) uzun süreli deneyim mevcut olup kontinans oranı % 61 ile %100 arasında bildirilmiştir. Ortalama 15 yıllık takiplerde kontinans oranı %77.2 subjektif başarı oranı %89.5 olarak açıklanmıştır (22, 23). Önceden radyoterapi tedavisi (üretal atrofi riskini arttırdığından), başarısız askı cerrahisi veya AUS öyküsü, mental ve el kullanım becerisinin azlığı işlemin başarısını etkileyen negatif faktörlerdir. Yaş ve preop ürodinamik parametreler başarı oranını etkilememekle beraber hastaların yeterli mesane kapasitesi olmalıdır (> 200mL). Şişirilebilir kaf, kontrol pompası ve basınç ayarlayıcı balondan oluşan AMS 800 üç bileşenli sistem, en uzun takip süresine ve



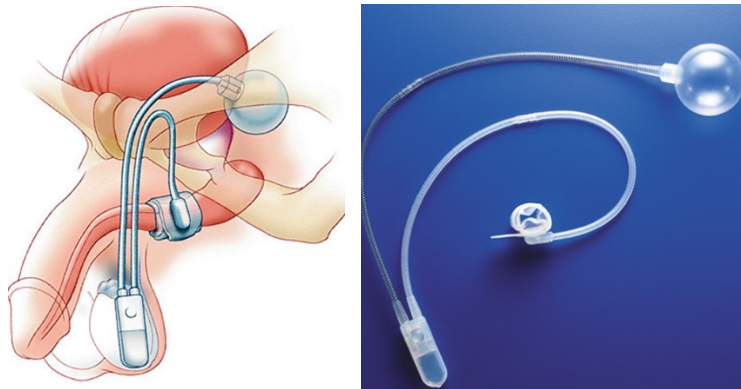
Şekil 6. Argus aparatı ve hastada uygulanmış şekli (15).



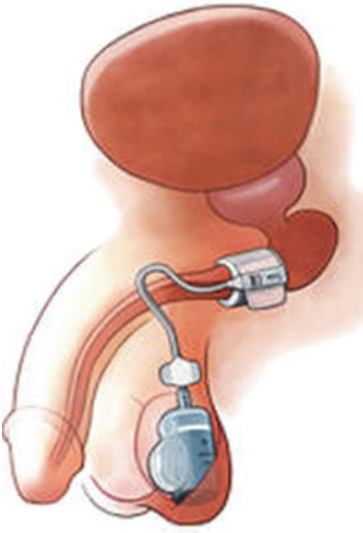
Şekil 7. Robotik radikal prostatektomi sırasında veziko-üretal anastomozun altına otolog bir vas deferens askısının intraoperatif yerleştirilmesi (21).

en yüksek kanıt düzeyine sahip cihazdır (24). Yapay üriner sfinkter komplikasyonları arasında (AMS 800 için) cihaz enfeksiyonu/erozyonu (%8,5), mekanik arıza (%6,2) ve üretral atrofi (%7,9) yer alır. Herhangi bir nedenle üç yılda rapor edilen revizyon oranları %10-29'u bulmuştur (25).

ZSI 375, daha kolay bir implantasyon işlemine olanak tanıyan, şişirilebilir manşet ve kontrol pompasından oluşan iki bileşenli bir cihazdır. ZSI 375 ile ilgili veriler sınırlıdır. Avrupa'daki çeşitli merkezlerde yapılan retrospektif, randomize olmayan bir çalışmada, 43 aylık takiplerde %84,4'lük başarı oranı (%19,3



Şekil 8. AMS Artifiyel üriner sfinkter cihazı



Şekil 9. ZSI 375 Artifişyel üriñer sfinkter cihazı

kuruma oranı ve %65,1'de günde 0-1 ped iyileşmesi) bildirilmiştir. ZSI 375 sonrası üretral erozyon riskinin %8,2-13,3, mekanik arıza riskinin ise %2,2-2,5 olduğu iddia edilmiştir (26).

VICTO ve Br-SL-AS 904 sistemleri gibi diğeryeni AUS cihazları da tanıtılmasına rağmen bunların etkinliği ve güvenliğine ilişkin henüz doyurucu kanıtlar bulunmamaktadır (27). Şişirilebilir bir üretral kafa, basınç ayarlayan bir balona ve bir skrotal pompaya sahip olan VICTO ayarlanabilir, önceden doldurulmuş AUS olup, implantasyondan sonra perkütanöz ayarlama için bir enjeksiyon portuna sahiptir. VICTO+'ın preperitoneal alanda, karın basıncının artmasıyla birlikte manşondaki basınç değişikliklerine izin verecek şekilde tasarlanmış ek bir "stress" balonu vardır (28).

Yeni bir AUS türü olan ARTUS (Affluent Medical, Paris, Fransa) yapay idrar sfinkteridir. Bu elektromekanik cihaz, inkontinans şiddetine göre ayarlanabilir bir üretral manşetten oluşur. Deaktive etme, harici olarak kullanılan uzaktan kumandasındaki ana düğmeye basılarak yapılır. Hasta takiplerinde kontinans sağlayacak şekilde kaf kapatma ayarı yapılabilir. Ayarlamalar uzak cihaz üzerinden ve hekim tarafından yapılır (28).

Klasik bir hidrolik AUS modeli olan BR-SL-AS-904 ilk kez Brezilya'da tanıtılmıştır. Bu modifiye edilmiş AUS, şişirilebilir üretral manşet ile bağlantılı olarak karın boşluğuna yerleştirilmiş bir rezervuara sahip bir basınç iletim sistemine sahiptir. Bu rezervuar üzerindeki basınçtaki herhangi bir artış, hidrolik sistem aracılığıyla üretral manşete iletilir, bu da karın



Şekil 10. VICTO Artifişyel üriñer sfinkter cihazı



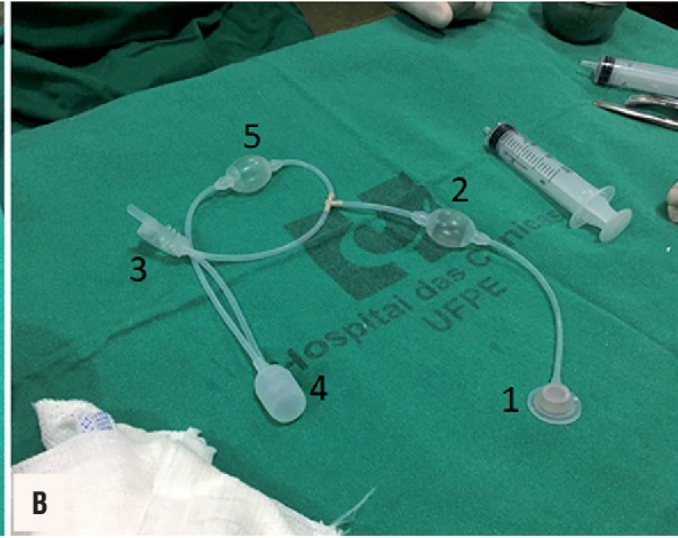
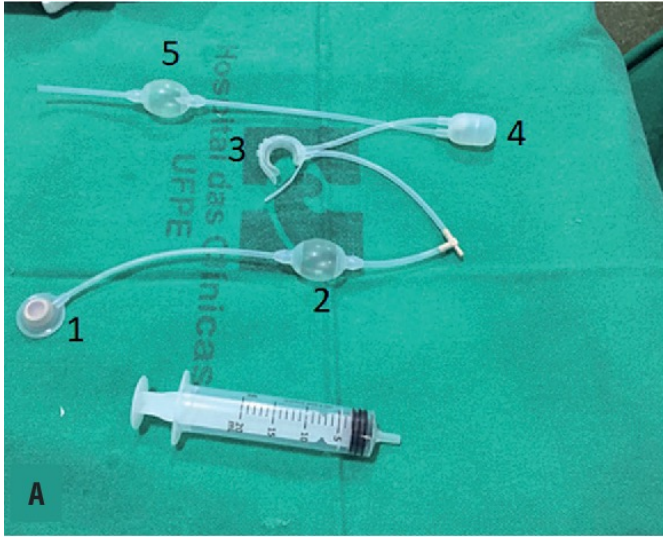
Şekil 11. ARTUS Artifişyel üriñer sfinkter cihazı

basıncındaki strese bağlı artışlar sırasında basıncın artmasına ve kontinansın korunmasına olanak tanır (27).

2018'de Mazzocchi ve ark. manyetik olarak etkinleştiren bir AUS sistemi geliştirdi. Sistem, cihaza gömülü mıknatıslar (dahili mıknatıslar) ile kişinin cildine yerleştirilen mıknatıslar (harici mıknatıslar) arasındaki etkileşim yoluyla idrara çıkma kontrolü gerçekleştirerek çalışmaktadır. Manyetik bağlantı prensibine göre üretra iki mıknatıs arasındaki manyetik bağlantıyla kapatılır veya açılır (29).

ProACT

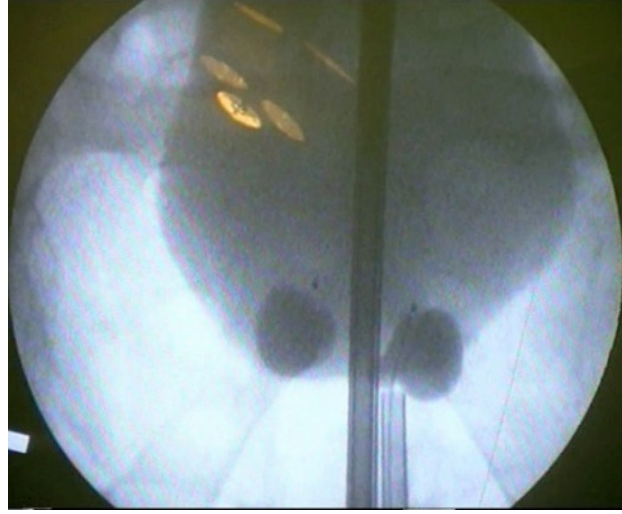
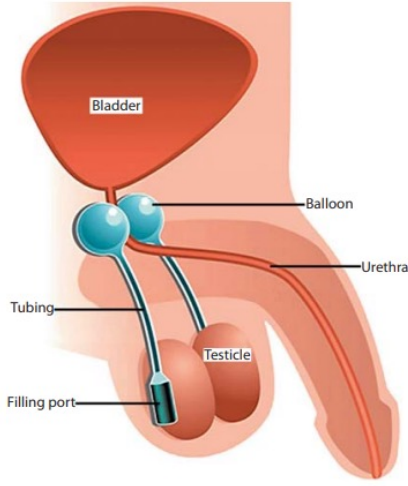
Hafif ve orta derecede PPI da etkilidir. Mesane boynu, proksimal bulber üretraya hacmi ayarlanabilen içi sıvı dolu iki balon yerleştirilir. Üretraya sirküler olmayan bası sağlar. Titanyum portlar yeniden ayarlama için skrotuma yerleştirilir. Başarı oranı %60 olup radyoterapi alanlarda bu oran düşmektedir (30). Birkaç kez ayarlamak gerekir. Yüksek komplikasyon oranı (%10-30) olup en sık rastlanan intraoperatif



Şekil 12. BR-SL-AS-904 Artifişyel üriñer sfinkter cihazı (27).



Şekil 13. Manyetik olarak etkinleştirilen Artifişyel üriñer sfinkter cihazı (29)



Şekil 14. ProACT Artifişyel üriñer sfinkter cihazı

komplifikasyon mesane ve üretra perforasyonudur. Erozyon, migrasyon ve enfeksiyon da karşılaşılan diğerk komplifikasyonlardır. Hasta memnuniyetsizliğı %50 civarında bildirilmiştir. Çıkarılma oranları %11-58 olarak not edilmiştir (31).

6. Kök Hücre Tedavisi

Rejeneratif tıp kavramı, çizgili kasların ve düz kasların fonksiyonunda ve ayrıca sfinkterin kan dolaşımında iyileşmeler sağlayarak hasar görmüş rabdosfinkterin yenilenmesine dayanmaktadır. Bu amaçla yağ ve kas dokusu başta olmak üzere kemik iliğı, idrar, insan göbük kordonu kanı ve total nükleotid hücreler kullanılmıştır. Bu konu ile ilgili ortalama takip süresi 6 ay olan 17 çalışmanın meta analizinde iyileşme oranı %36-88 arasında bulunmuş olup önemli komplifikasyon bildirilmemiştir (32). Tedavinin uygun zamanı, yenilenen hücre popülasyonu, uygulama yöntemi ve mevcut farmakolojik tedaviye göre avantajı ile ilgili hala cevaplanmamış soruların gelecekteki çalışmalarda ele alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, Agro' EF, Gozzi C, Pistolesi D, et al. Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(8):875-881.
2. Kotecha P, Sahai A, Malde S. Use of Duloxetine for Post-prostatectomy Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2021;7(3):618-628.
3. Cornu JN, Gacci M, HashimH, Herman TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU guidelines on Non Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl.Benign Prostatic Obstruction(BPO). 2023.
4. Singla N, Singla AK. Post-prostatectomy incontinence: Etiology, evaluation, and management. *Turk J Urol*. 2014;40(1):1-8.
5. Toia B, Gresty H, Pakzad M, Hamid R, Ockrim J, Greenwell T. Bulking for stress urinary incontinence in men: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(7):1804-1811.
6. Kowalik CR, Casteleijn FM, van Eijndhoven HWF, Zwolsman SE, Roovers JWR. Results of an innovative bulking agent in patients with stress urinary incontinence who are not optimal candidates for mid-urethral sling surgery. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(1):339-345.
7. Abrams P, Constable LD, Cooper D, MacLennan G, Drake MJ, Harding C, et al. Outcomes of a Noninferiority Randomised Controlled Trial of Surgery for Men with Urodynamic Stress Incontinence After Prostate Surgery (MASTER). *Eur Urol*. 2021;79(6):812-823.
8. Meisterhofer K, Herzog S, Strini KA, Sebastianelli L, Bauer R, Dalpiaz O. Male Slings for Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):575-592.
9. Malval B, Rebibo JD, Baron M, Nouhaud FX, Pfister C, Cornu JN, et al. Long-term outcomes of I-Stop TOMS™ male sling implantation for post-prostatectomy incontinence management. *Prog Urol*. 2017;27(17):1084-1090.
10. Zorba OÜ, Akça G, Öñem K. Erkeklerde Transobturatör, Retropubik Slingler. İstanbul: Nobel; 2015. p. 397-405.
11. Grabbert M, Mumm JN, Klehr B, Kretschmer A, Gebhartl P, Gozzi C, et al. Extended follow-up of the AdVance XP male sling in the treatment of male urinary stress incontinence after 48 months: Results of a prospective and

- multicenter study. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(7):1973-1978.
12. Hüscher T, Kretschmer A, Thomsen F, Kronlachner D, Kuroschi M, Obaje A, et al. The AdvVance and AdvVanceXP male sling in urinary incontinence: is there a difference? *World J Urol*. 2018;36(10):1657-1662.
 13. Navalón-Monllor V, Ordoño-Domínguez F, Pallás-Costa Y, Vilar-Castro LA, Monllor-Peidro ME, Juan-Escudero J, et al. Long-term follow-up for the treatment of male urinary incontinence with the Remeex system. *Actas Urol Esp*. 2016;40(9):585-591.
 14. Kim, J. Long term follow-up of readjustable urethral sling procedure (Remeex System) for male stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: #209.
 15. Soyulu A. Erkeklerde ayarlanabilir Slingler. *İstanbul: Nobel*; 2015. p. 407-414.
 16. Esquinas C, Angulo JC. Effectiveness of Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) to Treat Male Stress Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019;36(2):426-441.
 17. Bochove-Overgaauw DM, Schrier BP. An adjustable sling for the treatment of all degrees of male stress urinary incontinence: retrospective evaluation of efficacy and complications after a minimal followup of 14 months. *J Urol*. 2011;185(4):1363-8.
 18. Dalpiaz O, Knopf HJ, Orth S, Griesse K, Aboulsorour S, Truss M. Mid-term complications after placement of the male adjustable suburethral sling: a single center experience. *J Urol*. 2011;186(2):604-9.
 19. Loertzer H, Huesch T, Kirschner-Hermanns R, Anding R, Rose A, Brehmer B, et al. Retropubic vs transobturator Argus adjustable male sling: Results from a multicenter study. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(3):987-993.
 20. Lima JP, Pompeo AC, Bezerra CA. Argus T[®] versus AdvVance[®] Sling for postprostatectomy urinary incontinence: A randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*. 2016;42(3):531-9.
 21. Nguyen HG, Punnen S, Cowan JE, Leapman M, Cary C, Welty C, et al. A Randomized Study of Intraoperative Autologous Retropubic Urethral Sling on Urinary Control after Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2017;197(2):369-375.
 22. Suh YS, Ko KJ, Kim TH, Sung HH, Lee KS. Long-term outcomes of primary implantation and revisions of artificial urinary sphincter in men with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(7):1930-1937.
 23. Léon P, Chartier-Kastler E, Rouprêt M, Ambrogi V, Mozer P, Phé V. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. *BJU Int*. 2015;115(6):951-7.
 24. Kretschmer A, Nitti V. Surgical Treatment of Male Post-prostatectomy Incontinence: Current Concepts. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):364-376.
 25. Sacco E, Gandi C, Marino F, Totaro A, Di Gianfrancesco L, Palermo G, et al. Artificial urinary sphincter significantly better than fixed sling for moderate post-prostatectomy stress urinary incontinence: a propensity score-matched study. *BJU Int*. 2021;127(2):229-237.
 26. Ostrowski I, Golabek T, Ciechan J, Śledź E, Przydacz M, Dyś W, et al. Preliminary outcomes of the European multicentre experience with the ZSI 375 artificial urinary sphincter for treatment of stress urinary incontinence in men. *Cent European J Urol*. 2019;72(3):263-269.
 27. Lima SVC, de Barros EGC, Vilar FO, Pinto FCM, Barros TDP, Truzzi JC, et al. Artificial sphincter "BR - SL - AS 904" in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy: efficacy, practicality and safety in a prospective and multicenter study. *Int Braz J Urol*. 2018;44(6):1215-1223.
 28. Carson CC. Artificial urinary sphincter: current status and future directions. *Asian J Androl*. 2020;22(2):154-157.
 29. Marziale L, Lucarini G, Mazzocchi T, Gruppioni E, Castellano S, Davalli A, et al. Artificial sphincters to manage urinary incontinence: a review. *Artif Organs*. 2018;42:E215-33.
 30. Larson T, Jhaveri H, Yeung LL. Adjustable continence therapy (ProACT) for the treatment of male stress urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(8):2051-2059.
 31. Martens FM, Lampe MI, Heesakkers JP. ProACT for stress urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urol Int*. 2009;82(4):394-8.
 32. Barakat B, Franke K, Schakaki S, Hijazi S, Hasselhof V, Vögeli TA. Stem cell applications in regenerative medicine for stress urinary incontinence: A review of effectiveness based on clinical trials. *Arab J Urol*. 2020;18(3):194-205.

Küçük Renal Kitlelerde Stereotaktik Radyoterapi

Ayşe Hiçsönmez

Onco Onkoloji Merkezi, Ankara

Böbrek kanserleri erişkin kanserler içinde erkeklerde %5'ini, kadınlarda %3'ünü oluşturur ve erkeklerde 7. Sıklıkta, kadınlarda 10. sıklıkta görülmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), renal karsinomları 40'tan fazla alt gruba ayırmaktadır. Ancak renal hücreli karsinom (RCC), en büyük payı almakta olup tüm böbrek kanserlerinin %80'ini oluşturur (2). Renal karsinomların çoğu renal korteksten köken alır, ilerleyen görüntüleme teknikleri ile tanı konulma sıklığı da artmıştır. 5 yıllık sağkalım açısından en önemli prognostik faktörler; evre, grade, lokal yayılım ve lenf nodu metastazı olup olmamasıdır (3). Renal karsinomlar radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olarak kabul edilirler. Hedefe yönelik tedavilerin gelişmesi ile sonuçlar iyileşmeye devam etmektedir.

Lokal hastalıkta kesin öneri olmamakla birlikte ameliyat öncesi ve sonrası prognoz belirleyici çeşitli skorlama değerlendirmeleri ve risk adapte takip stratejileri geliştirilmiştir. Evre, boyut, grade ve nekrozu içeren SSIGN skorlaması ve Kaliforniya Üniversitesinin evreleme sistemi (UISS) sıklıkla kullanılmaktadır (5,6). Komorbit hastalıklar ya da yaygın hastalık nedeniyle cerrahi yapılamayan hastalarda takip, kri-

yoterapi, radyofrekans ablasyon ve son zamanlarda daha çok gündemde olan stereotaktik vücut radyoterapisi / stereotaktik ablatif radyoterapi (SBRT/SABR) alternatif tedavi uygulamalarıdır. SABR yüksek fraksiyon dozunun konformal olarak ekstrakraniyal bölgeye uygulanmasıdır. Ablatif radyasyon dozlarının, risk altındaki komşu organlar (OAR), özellikle de lüminal organların (gastro intestinal sistem) radyo-duyarlılığı göz önüne alınarak son derece dikkatli uygulamasıdır.

2004 ile 2013 arası SBRT tedavi seçeneği uygulamasının %25'den %95'e arttığı bildirilmiştir (4). Konvansiyonel radyoterapiye dirençli kabul edilen RCC'de hücre kültür çalışmaları yüksek fraksiyon doz olarak verilen ablatif radyoterapinin etkili olduğunu göstermiştir (7-9). Yine yapılan çalışmalar sistemik immün cevabın oluşmasında etkili olan hücresel ve moleküler değişikliklere neden olan immune modülatör etkisini de göstermiştir. Çalışmalarda 15 Gy SABR sonrası 4. haftada yapılan nefrektomi materyalinde tümör mikroçevresinde immün hücre klonlarının arttığı ve yaygın immünaktivasyon transkripsiyonları gösterilmiştir (10).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Avrupa Medical Onkoloji Birliği (ESMO) rehberlerinde SABR genel durum nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarda lokal tedavi olarak önerilmiştir (11,12). 2024 NCCN rehberinde de SABR medikal inoperable evre 1(category 2B) ve evre 2/3 (kategori 3) düzeyinde önerilmektedir (13).

2018 de yayınlanan GERMAN S3 RCC rehberinde olası SABR endikasyonları oluşturulmuştur. Küçük renal kitlelerde 2 yıllık lokal kontrol %90'ın üzerinde olduğu ve renal fonksiyonların da korunabileceği (lezyon boyutu ≥ 1.5 - < 7 cm, GFR ≥ 70 ml/min) bildirilmiştir (14). İlk prospektif doz artış çalışması 3 fraksiyonda 27Gy ile lokal kontrol %93.7'nin üzerinde bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada da doz 4 fraksiyonda 48 Gy toksisite artışı olmadan verilebilmiştir (16). Bir başka 37 hastalı faz 2 çalışmada da SABR ile 24 aylık ortalama takip süresinde %100 lokal kontrol sağlanmış, %3 grade 3 toksisite bildirmişlerdir (17).

Uluslararası radyocerrahi böbrek tümörleri grubu (IROCK), SABR ile tedavi edilmiş 9 merkezden 223 hasta sonuçlarını yayınlamışlar, 118 hastaya tek fraksiyon, 105 hastaya multifraksiyon, 14-26Gy ortalama 25Gy doz uygulanmış. %97.8 lokal kontrol (LK), %70.7 genel sağkalım (GS) ve %65.4 progresyonsuz sağkalım bildirilmiş. Ortalama GFR değişimi 5.5 \pm 13.3ml/dak olarak gözlenmiştir. %1-3 oranında grade 3/4 barsak toksisitesi bildirmişlerdir. Tümör boyutu hem PFS hem de OS'da önemli olarak bulunmuş (18,19). Benzer şekilde 372 hastalı bir metaanalizde, ortalama tümör volümü 4.6 cm, SABR öncesi ortalama glomerul filtrasyon hızı (eGFR) 59ml/dak olarak bildirilmiş olup lokal kontrol %97.2, grade 3/4 toksisite %1.5, eGFR değişikliği -7.7ml/dak olarak saptanmıştır. Bu çalışmada %80 hasta lokalize grup olmakla birlikte metastatik hastaların da olduğu not edilmiştir (20). 2020'de başka bir değerlendirme ile bu sonuçlar doğrulanmıştır.

4 cm' den büyük tümörler için uygulamanın zor olabileceği bildirilmiştir (21).

Optimal doz ve fraksinyasyon konusunda çok net bir öneri olmasa da çalışmalar tek fraksiyon 25-26 Gy den 3-5 fraksiyonda 21-48Gy arasında değişmekte-

dir (22). Kırk hastanın 4 cm'den küçük 45 tümörüne tek doz 25 Gy ile tedavi edildiği bir çalışmada, 28.1 aylık takipte %86.7 remisyon, %42.2 komplet cevap elde edilmiştir (23). Son 1 yıl içinde yayınlanan 5 yıllık SABR tedavi sonuçlarını bildiren retrospektif çok merkezli çalışmada; 5 yıllık lokal nüks %5.5, PFS %63.6, kanser spesifik sağkalım %92 olarak bildirilmiş, %37 grade1/2 toksisite görülmesine rağmen tedaviye bağlı ölüm görülmemiş ve sadece 1 hastada grade 4 toksisite gözlenmiş. Çalışmada %43 oranında tek fraksiyon ortalama 25Gy doz verilirken %57 hasta 2-10 fraksiyonda ortalama 42 Gy doz almıştır. Tek fraksiyonla tedavi edilen hastalarda lokal nüks daha az görülmüştür. Bu çalışmadaki hastaların %75'i medikal nedenlerle inoperabl olarak değerlendirilmiştir, 1/3 hasta tek böbrekte RCC, tümör boyutu da cerrahi dışı diğer lokal tedavi uygulamaları için daha büyük olarak değerlendirilmiştir. Bu özellikler, SABR'nin, sınırlı böbrek rezervi ortamında kalıcı hastalık kontrolü sağlayabilen, böbrek fonksiyonunu koruyucu bir tedavi olarak potansiyel rolünün göstergesi olarak yorumlanmaktadır (24). SABR etkinliğini destekleyecek birçok yeni prospektif çalışma bulunmaktadır (25-27). Onaltı hastanın 1 yıllık sonuçlarının verildiği prospektif faz 2 çalışmada lokal kontrol %94, böbrek fonksiyonunda bir miktar azalma görülmesine rağmen tedavinin iyi tolere edildiği grade 2 ve üzeri toksisiteye rastlanmadığı bildirilmiştir (27). Optimal doz ve fraksinyasyonu belirlemek için yapılan ve devam eden çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri TransTasman Radiation Oncology Group (TROG 15.03) FASTTRACK II trial (NCT02613819), prospektif çalışma 4cm'den küçük tümörlerde 24Gy tek fraksiyon ile 4 cm'den büyük tümörlerde 3 fraksiyonda 42Gy doz etkisini araştırmayı amaçlamıştır. 70 hasta ortalama 42 ay takip %100 lokal kontrol, %10 grade 3 toksisite, renal fonksiyonda kabul edilebilir bir azalma olduğu bildirilmiştir (28).

SABR öncesi hasta tedavi toksisitesini artırabilecek faktörler açısından değerlendirilmelidir. Hastanın daha önce abdominal radyoterapi alıp alınması, inflamatuvar barsak hastalığı olup olmadığı, konnektif doku hastalığı varlığı ve eş zamanlı sis-

temik tedaviler yönünden sorgulanmalıdır. Hastalar böbrek fonksiyonu açısından tümörün olduğu ve sağlam böbrek ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Çalışmalar tümör boyutu, lokalizasyonu ve tedavi tekniğine bağlı SABR takiben eGFR'de azalma olduğunu göstermiştir. Yıllık beklenen azalma 5-15ml/dak olarak bildirilmiştir. Bu azalmanın bazen tedaviden bağımsız hastaya bağlı faktörlerden olabileceği de unutulmamalıdır (24-27,29). Her ne kadar SABR için eşik eGFR değeri tanımlanmamış olsa da eGFR <30ml/dak olan hastalarda farklı alternatifler düşünülebilir. SABR seçeneği için tümör karakteristiğinin çok önemli olmadığı vurgulanmaktadır. Eşik tümör boyutu tanımlanmamakla birlikte T1b hastalara etkili ve güvenli SABR uygulanabileceği bildirilmektedir (21,30). Tümörün vena kava inferior (IVC) uzanımı tümör evresini T3 olarak yükseltmektedir ve SABR'ın palyatif amaçla düşünülmesi önerilmektedir. Retrospektif IVC trombuslu 12 hastanın SABR sonrası 7'sinde regresyon görülmüştür (31). VCI tümör trombozu için devam eden neoadjuvant SABR çalışmaları bulunmaktadır (32,33). 6 hastanın değerlendirildiği faz 1 çalışmada preoperative SABR ile VCI tümör trombusunda hücre ölümünü indükleyerek hem cerrahi sırasındaki tümör mikroemboli olasılığını hem de VCI'daki nüks riskini azaltmak, cerrahi sınır pozitifliğini önlemek ve immün cevabı indüklemek amaçlanmıştır. SABR sonrası cerrahi teknik bir zorlukla karşılaşmadığı güvenli uygulanabilir olduğu düşünülerek faz 2 çalışma planlanmıştır (32).

SABR sonrası tedavi cevabın değerlendirmesi bazı zorluklar içermektedir. RCC yavaş büyüyen ve radyoterapi sonrasında yavaş cevap veren bir tümördür. Retrospektif bir değerlendirmede 41 tümör cevabına bakılmış ve tedavi öncesi ortalama tümör büyüme oranı yıllık 0.68 cm, buna karşılık tedavi sonrası yıllık -0.37cm olarak bulunmuştur. Hatta regresyon öncesi bir miktar büyüme gösterebileceği vurgulanmaktadır (34). SABR'ın primer RCC'de tam bir radyografik yanıt oluşturması beklenmediğinden, lokal başarı, stabil hastalık ve kısmi yanıt oranlarına göre değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak SABR gibi yüksek hassasiyetli yöntemlerin kullanımıyla, ameliyat edilemeyen T1, T2a tümörlerin kalıcı lokal kontrol ve düşük toksisite ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini gösterilmiştir. Fakat tedavi için tümör boyutu eşik değeri belirlemek adına çalışmalar devam etmektedir. T3 tümörlerde SABR palyatif amaçla uygulanabilir. Neoadjuvan SABR çalışma sonuçları da beklenmektedir. SABR için ideal eGFR tanımlanmamakla birlikte eGFR <30ml/dak olan hastalara tedavi verilmemesi önerilmektedir. Ek olarak, yüksek doz radyasyonun bağımsızlık tepkisini uyarma kapasitesi konusunda ortaya çıkan farkındalık, stereotaktik RT'nin immünoterapiye dayalı kombinasyonlarıyla sonuçlanmıştır ve gelecekteki ilerlemeler muhtemelen sistemik hedefli ajanların ve immünoterapilerin yüksek doz radyasyonla birlikte tedavi seçeneklerini oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C and Russo P: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 75(1): 74-84, 2019. PMID: 30243799. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
3. Kothari G, Louie AV, Pryor D, Vela I, Lo SS, Teh BS and Siva S: Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol* 6(Suppl 2): S17, 2017. PMID: 28917255. DOI: 10.21037/cco.2017.06.30
4. Haque W, Verma V, Lewis GD, Lo SS, Butler EB and Teh BS: Utilization of radiotherapy and stereotactic body radiation therapy for renal cell cancer in the USA. *Future Oncol* 14(9): 819-827, 2018. PMID: 29527938. DOI: 10.2217/fon-2017-0536
5. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663-1671.
6. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3316-3322.
7. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer* 1997;80 (12 Suppl):2519-28.

8. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300:1155–9.
9. Li J, Yu W, Tiwary R, et al. a-TEA-induced death receptor dependent apoptosis involves activation of acid sphingomyelinase and elevated ceramide-enriched cell surface membranes. *Cancer Cell Int* 2010;10:40.
10. Chow J, Hoffend NC, Abrams SI, Schwaab T, Singh AK, Muhitch JB. Radiation induces dynamic changes to the T cell repertoire in renal cell carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:23721–9.
11. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:706–20.
12. European Association of Urology (EAU) Guidelines. Renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma - Introduction - Uroweb.
13. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer (version1.2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
14. German S3 guideline for renal cell carcinoma: Presentation and discussion of essential aspects for the radiation oncologist. *Strahlenther Onkol* 194(1): 1-8, 2018. PMID: 28819766. DOI: 10.1007/s00066-017-1185-y 2018
15. Sun, M.R.M.; Brook, A.; Powell, M.F.; Kaliannan, K.; Wagner, A.A.; Kaplan, I.D.; Pedrosa, I. Effect of Stereotactic Body Radiotherapy on the Growth Kinetics and Enhancement Pattern of Primary Renal Tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2016, 206, 544–553.
16. Ponsky, L.; Lo, S.S.; Zhang, Y.; Schluchter, M.; Liu, Y.; Patel, R.; Abouassaly, R.; Welford, S Gulani, V.; Haaga, J.R.; et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2015, 117, 183–187.
17. Siva, S.; Pham, D.; Kron, T.; Bressel, M.; Lam, J.; Tan, T.H.; Chesson, B.; Shaw, M.; Chander, S.; Gill, S.; et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: A prospective clinical trial. *Br. J. Urol.* 2017, 120, 623–630.
18. Siva, S.; Louie, A.V.; Warner, A.; Muacevic, A.; Gandhidasan, S.; Ponsky, L.; Ellis, R.; Kaplan, I.; Mahadevan, A.; Chu, W.; et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer.* 2018 Mar 1;124(5):934–942. doi: 10.1002/cncr.31156. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266183..
19. Siva, S.; Muacevic, A.; Staehler, M.; Warner, A.; Gandhidasan, S.; Ponsky, L.; Ellis, R.; Kaplan, I.; Mahadevan, A.; Chu, W.; et al. Individual Patient Data Meta-analysis of SBRT Kidney: A Report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017, 99, S153–S154.
20. Correa, R.J.; Louie, A.V.; Zaorsky, N.G.; Lehrer, E.; Ellis, R.; Ponsky, L.; Kaplan, I.; Mahadevan, A.; Chu, W.; Swaminath, A.; et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol. Focus* 2019, 5, 958–969.
21. Siva, S.; Correa, R.J.; Warner, A.; Staehler, M.; Ellis, R.J.; Ponsky, L.; Kaplan, I.D.; Mahadevan, A.; Chu, W.; Gandhidasan, S.; et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for >T1b Primary Renal Cell Carcinoma: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2020, 108, 941–949.
22. Pinta C, Latorre RG, Fuentes R. SBRT in Localized Renal Carcinoma: A Review of the Literature. *Anticancer Res* 2022 Feb;42(2):667–674. doi: 10.21873/anticancerres.15525.
23. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, Stief CG, Bex A, Wowra B and Muacevic A: Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol* 193(3): 771-775, 2015. PMID: 25132240. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.044
24. Siva S, Ali M, Correa RJ, et al. 5-Year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol.* 2022;23:1508–16.
25. Grubb WR, Ponsky L, Lo SS, et al. Final results of a dose escalation protocol of stereotactic body radiotherapy for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2021;155:138–43.
26. Swaminath A, Cheung P, Glicksman RM, et al. Patient-reported quality of life following stereotactic body radiation therapy for primary kidney cancer: results from a prospective cohort study. *Clin Oncol.* 2021;33:468–75.
27. Hannan R, McLaughlin MF, Pop LM, et al. Phase 2 trial of stereotactic ablative radiotherapy for patients with primary renal cancer. *Eur Urol.* 2023;S0302-2838(23)02625-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.016>
28. S. Siva 1, M. Bressel 2, M. Sidhom 3, S. Sridharan 4, B. Van-neste 5, R. Davey 6, J. Ruben 7, F. Foroudi 8, B.G. Higgs 9, C. Lin 10, A. Raman 11, N. Hardcastle 2, M. Shaw 12, P. Mancuso 13, N. Lawrentschuk 12, S. Wood 14, N. Brook 15, T. Kron 2, J.M. Martin 16, D.I. Pryor14 TROG 15.03/ ANZUP International Multicenter Phase II Trial of Focal Ablative STereotactic RAdiotherapy for Cancers of the Kidney (FASTRACK II) *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* Volume 117, Issue 2, Supplement, 1 October 2023, Page S3
29. Glicksman, R.M.; Cheung, P.; Korol, R.; Niglas, M.; Nusrat, H.; Erler, D.; Vesprini, D.; Swaminath, A.; Davidson, M.; Zhang, L.; et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Renal Cell Carcinoma: Oncological and Renal Function Outcomes. *Clin. Oncol.* 2023, 35,20–28.
30. Grelier, L.; Baboudjian, M.; Gondran-Tellier, B.; Couderc, A.L.; McManus, R.; Deville, J.L.; Carballeira, A.; Delonca, R.; Delaporte, V.; Padovani, L.; et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Frail Patients with Primary Renal Cell Carcinoma: Preliminary Results after 4 Years of Experience. *Cancers* 2021, 13, 3129
31. Freifeld, Y.; Pedrosa, I.; McLaughlin, M.; Correa, R.M.; Louie, A.V.; Maldonado, J.A.; Tang, C.; Kadow, B.; Kutikov,

- A.; Uzzo, R.G.; et al. Stereotactic ablative radiation therapy for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Urol. Oncol.* 2022, 40, 166.e9–166.e13
32. Margulis, V.; Freifeld, Y.; Pop, L.M.; Manna, S.; Kapur, P.; Pedrosa, I.; Christie, A.; Mohamad, O.; Mannala, S.; Singla, N.; et al. Neoadjuvant SABR for Renal Cell Carcinoma Inferior Vena Cava Tumor Thrombus-Safety Lead-in Results of a Phase 2 Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021, 110, 1135–1142. [CrossRef] [PubMed]
33. Liu, Y.; Liu, Z.; Peng, R.; Xiao, R.; Wang, J.; Wang, H.; Ma, L. Preoperative stereotactic body radiotherapy combined with surgical treatment for renal cell carcinoma and inferior vena cava tumour thrombus: Study protocol for a single-arm cohort trial. *BMJ Open* 2022, 12, e055364.
34. Sun, M.R.; Brook, A.; Powell, M.F.; Kaliannan, K.; Wagner, A.A.; Kaplan, I.D.; Pedrosa, I. Effect of Stereotactic Body Radiotherapy on the Growth Kinetics and Enhancement Pattern of Primary Renal Tumors. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2016, 206, 544–55

Prostat Kanserinde PSMA PET, Lenf Nodu Diseksiyon Politikamızı Etkiledi mi?

Halil Demirçakan¹, Cüneyt Özden²

¹Konya Çumra Devlet Hastanesi

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Prostat kanseri evrelemede lenf nodu tutulumunun yeri

Lenf nodu (LN) tutulumu prostat kanseri (PK) hastalarında, hem birincil evrelemede hem de yeniden evrelemede önemli bir prognostik faktörü temsil eder (1). PK tanısı sırasında LN metastazlarına sahip olma riski, prostat biyopsisi sırasındaki Gleason skoru, pozitif korların yoğunluğu, prostat spesifik anti-jen (PSA) seviyesi ve klinik tümör evresi dahil olmak üzere klinik değişkenlere dayanan nomogramlarla tahmin edilebilir (2). Görüntüleme çalışmaları PK'de mikrometastatik hastalığın saptanmasında düşük duyarlılık gösterdiğinden, pelvik lenf nodu diseksiyonu (LND) hala en uygun evreleme prosedürü olarak kabul edilmektedir (3). Daha yüksek periorperatif komplikasyon riski ve uzamış ameliyat süresi ile ilişkili olmasına rağmen, genişletilmiş pelvik LND çok iyi sonuçlar gösterir (4). Yüksek riskli PK hastalarında lokal nüks oranlarının azalması ve sağ kalımın iyileştirilmesi gibi faydalar sağlayarak doğru bir patolojik evreleme sağlar (5,6).

PSMA PET'in lenf nodu tutulumunun tespitindeki yeri ve diğer yöntemlere olan üstünlükleri

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) normal prostat dokusu ve benign prostat patolojilerinde düşük düzeyde ekspresyon olurken, PK'de 100 ila 1000 kat daha yoğundur ve tümör agresivitesinin artışı ve intratümöral anjiyogenez ile artış gösterir (7). Perera ve ark. 37 prostata spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi (PSMA PET) pozitifliğinin PSA düzeyleri ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (8). Başka bir çalışmada da, primer PK evrelemede PSA düzeyi >10ng/ml ve Gleason skoru (GS) >7 olan hastalarda GA-68 PSMA tutulumunun belirgin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (9).

Hastada olası bir lenf nodunun çapı da göz önünde bulundurularak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) duyarlılığının %40'dan az olduğu gösterilmiştir (10). LN metastazını saptama açısından MRG ve PSMA

PET'in karşılaştırıldığı bir sistematik derlemede PSMA-PET'in duyarlılığı %65 bulunmuşken, bu oran MRG çekilen hastalarda %41 olarak bulunmuştur. Özgüllük açısından ise PSMA PET'in özgüllüğü %94 MRG'nin ise %92 bulunmuştur (11). Maurer ve ark, orta ila yüksek riskli PK'li 130 hastayı, radikal prostatektomi (RP) ve pelvik LND'den önce ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, MRG ve BT ile evrelendirdi. LN metastazını saptama açısından ⁶⁸Ga -PSMA PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %68.3 ve %99.1, morfolojik görüntülemelerin duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %27.3, %97.1 idi (12). Öbek ve ark. yeni tanı yüksek riskli 51 PK hastasında ⁶⁸Ga PSMA PET/BT'nin primer LN evrelemesinde, PSMA PET'in primer ortamda LN metastazlarını saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu %53, %86 ve %76 iken histopatolojik korelasyon ile >15 lenf nodu çıkarılan alt grupta (n=37) duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %67, %88, %81, morfolojik görüntülemenin (MR,BT) ise %20, %99 ve %72 bulmuşlardır. ⁶⁸Ga PSMA PET/BT'nin LN metastazını saptamada, morfolojik görüntülemeye üstün olduğunu, cerrahi diseksiyonun ise lenf nodu evrelemede altın standart olarak kaldığını belirtmişlerdir (13). Hijazi ve ark yaptığı bir çalışmada ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT ile saptanan oligometastatik PCa'da pelvik genişletilmiş lenf nodu diseksiyonuyla çıkarılan 213 LN'de % 94 duyarlılık, %99 özgüllük oranlarını saptamışlardır. Bildirilen yüksek tanısal değerler, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT kullanımının LN mikrometastazlarının saptanmasında doğruluğu iyileştirebileceğini önerebilir (14).

Sonuç olarak yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanseri başlangıç evrelemesinde Ga68-PSMA PET BT'nin konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü günümüzde bildirilmektedir. Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzuna göre, PSMA PET/CT, LN evrelemede MRG, BT veya kolin PET BT'ye kıyasla daha duyarlıdır; ancak, PET CT, 5 mm altındaki küçük LN metastazlarını yine de gözden kaçırabilir.

Biyokimyasal rekürren-persisten hastalıkta PSMA PET'in yeri

Primer radikal tedaviler (RP ve radyoterapi) sonrası takipte PSA düzeyinin saptanabilir olması ve artış göstermesi sonucu ortaya çıkan biyokimyasal rekürren (BR) hastalıkta odağın erken dönemde saptanması hızlı ve etkili kurtarma tedavisine olanak sağlayabilmektedir. ⁶⁸Ga PSMA PET/BT görüntülemenin duyarlılığı PSA düzeyine bağlı olarak artsa da, biyokimyasal rekürrens durumunda düşük PSA düzeylerinde, konvansiyonel yöntemler olan MRG, kemik sintigrafisi, BT ve daha önce Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan F18-kolin, C11-kolin gibi ajanlara göre üstünlüğü gösterilmiştir (ortalama duyarlılık %76-86, özgüllük %86-100) (15). PSMA PET ile 0-0.19, 0.2-0.49, 0.5-0.99, 1-1.9 ve >2 ng/ml PSA düzeylerinde rezidü hastalığı saptamada pozitiflik oranları sırasıyla %33, %45, %59, %82 ve %97 olarak gösterilmiş ve kurtarma radyoterapisine kılavuz olabileceği savunulmuştur (8,16). Schiavina ve ark bir vaka raporunda, RP sonrası PSA relapsı olan, ⁶⁸Ga -PSMA PET/CT kılavuzluğunda açık retroperitoneal kurtarma LND'si uygulanan ve 32 adet LN cerrahi olarak çıkarılan hastada ⁶⁸Ga -PSMA PET CT'de gösterilen pozitif LN'larının histolojide de gerçekten pozitif olduğu doğrulandı (17). Radikal cerrahi sonrası persistan PSA yüksekliği saptanan 150 PK hastasında yeniden evreleme amacıyla PSMA PET CT görüntülemenin rolünü araştıran retrospektif başka bir çalışmada, 101 hastada (%67) PSMA ekspresyonu gösteren pelvik LN ya da uzak metastatik lezyon saptandığı ve kurtarma tedavilerinin PSMA PET görüntülemenin kılavuzluğunda yapılabileceği gösterilmiştir (18). Tekrarlayan PCa hastalarında ⁶⁸Ga -PSMA PET/CT'nin yüksek pozitif saptama oranına rağmen, tekrarlayan hastalığın saptanması için duyarlılık ve özgüllük değerleri kesin olarak değerlendirilmeyi beklemektedir (19).

Güncel EAU kılavuzuna göre RP sonrası persisten PSA (>0.2 ng/ml) artışında PSMA PET önerilmektedir. Bununla birlikte persisten PSA artışı izlenen PK

hastalarında hastalığın erken dönemde tespitinin agresif multimodal tedavilerden yarar görme şansını artırdığı öngörülmektedir.

Sonuç olarak hem birincil evrelemede LN tutulumunun tespitinde hem de BR hastalıkta odağın erken dönemde saptanmasında PSMA PET BT önemli bir yer tutmaktadır. PSMA PET BT'nin, pelvik LND'nin yerini alamayacağı bilirse de tedavi planını değiştirebilecek ve sağ kalımı artıracak bir tanısal görüntüleme yöntemi olduğu bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sankineni S, Brown AM, Fascelli M, et al. Lymph Node Staging in Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2015; 16: 30. <https://doi.org/10.1007/s11934-015-0505-y>.
2. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-7. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.044.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
4. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1419-26. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5096.
5. Jung JH, Seo JW, Lim MS, et al. Extended pelvic lymph node dissection including internal iliac packet should be performed during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(8):785-90. doi: 10.1089/lap.2011.0516.
6. Loeb S, Partin AW, Schaeffer EM. Complications of pelvic lymphadenectomy: do the risks outweigh the benefits? *Rev Urol.* 2010;12(1):20-4. PMID: 20428290.
7. Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. *Urology.*1997;49 (3ASuppl):104-12. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00177-5. PMID: 9123729
8. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(4):403-417. doi:10.1016/j.eururo.2019.01.049.
9. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):941-949. doi:10.1007/s00259-017-3631-6.
10. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387-95. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022.
11. Wu H, Xu T, Wang X, et al. Diagnostic Performance of ⁶⁸Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health.* 2020;38(2):208 -219. doi:10.5534/wjmh.180124.
12. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;195(5):1436-1443. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025.
13. Öbek C, Doğanca T, Demirci E, et al. Members of Urooncology Association, Turkey. The accuracy of ⁶⁸Ga PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2017;44(11):1806-1812. doi: 10.1007/s00259-017-3752-y.
14. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate.* 2015;75(16):1934-40. doi: 10.1002/pros.23091.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2022. May 10, 2022; http://www.nccn.org/professionals/pyhsician_gls/pdf/prostate.pdf.
16. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):11-19. doi: 10.1007/s00259-018-4066-4.
17. Schiavina R, Ceci F, Romagnoli D, et al. (68)Ga-PSMA-PET/CT-Guided Salvage Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Disease Relapse After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(6):e415-7. doi: 10.1016/j.clgc.2015.06.004.

18. Meijer D, Donswijk ML, Bodar YJL, et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med.* 2021;62(7):961-967. doi:10.2967/jnumed.120.252528.
19. Incerti E, Mapelli P, Gianolli L, Picchio M. PET imaging for lymph node dissection in prostate cancer. *World J Urol.* 2017;35(4):507-515. doi: 10.1007/s00345-016-1954-8.

Prostat Kanserinde Brakiterapideki Güncellemeler

Esengül Koçak Uzel¹, Melisa Bağcı Kılıç²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği,

Giriş

Prostat brakiterapisi, lokalize prostat kanserinin tüm risk gruplarında etkin bir tedavi seçeneğidir. Tek başına (monoterapi) veya eksternal radyoterapi (EBRT) ve/veya hormonoterapi ile birlikte uygulanabilir.

Latince “kısa mesafe” anlamına gelen “brachy” kelimesinden türetilen brakiterapi, hedeflenen doku ya da organa radyoaktif kaynak yerleştirilerek veya geçici olarak kaynağın dokuda kalmasıyla yapılan ve sınırlı alana uygulanan bir radyoterapi çeşididir. Prostat brakiterapisi de radyoaktif kaynakların prostat içerisine kalıcı veya geçici olarak yerleştirildiği bir radyoterapi yöntemidir. Böylelikle, çevredeki normal dokular (risk altındaki organlar) korunarak direkt olarak prostata yüksek doz tedavi uygulanabilmektedir.

Prostat brakiterapisi, ilk olarak 1911’de Pasteau tarafından, geçici bir üretral kateter aracılığıyla Ra – 226 radyoizotopu kullanılarak denenmiş ve 1917’de ise ilk kez transperineal implantasyonu gerçekleştirilmiştir (1). Ancak, prostat kanserinin nispeten

radyorezistan bir kanser olduğunun, ciddi toksisite olmadan lokal kontrolün elde edilemeyeceğinin düşünülmesi ve istenilen homojen doz dağılımlarının sağlanamaması sebebiyle zaman içerisinde klinik kullanımı azalmış; 1970’lerde, ultrason eşliğinde prostat brakiterapisi tekniği geliştirilerek brakiterapi tekrar gündeme gelmiştir. Ardından, tedavi planlama sistemlerindeki ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ile daha optimal tedavi sonuçları elde edilmeye başlanmıştır. Geçmişteki deneyimler ve günümüzdeki teknolojik gelişmeler sayesinde brakiterapi, bugün güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Brakiterapi Teknikleri

Düşük doz hızlı (Low dose rate: LDR) ve yüksek doz hızlı (High dose rate: HDR) olmak üzere temel olarak iki farklı teknikte uygulanmaktadır. Genel veya spinal anestezi altında uygulanır. Tedavi sırasında prostat pozisyonundaki değişikliklerden daha az etkilenmesi, EBRT’ye kıyasla daha güvenli doz artışı-

na izin vermesi ve kısa süreli bir tedavi oluşu temel avantajlarıdır.

Günümüzde, radyoaktif kaynağın konumlandırılması için transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda transperineal yaklaşım en yaygın kullanılan tekniktir. Transrektal ultrasona ek olarak MR kılavuzluğunda brakiterapi de uygulanabilmekte ve bu konuya dair çalışmalar da devam etmektedir.

1. LDR Brakiterapi (LDR - BT),

LDR ≤ 2 Gy/saat olarak tanımlanır. Prostatın boyutuna bağlı olarak farklı sayıda kaynaklar, tedavi planına göre prostata kalıcı olarak implante edilir. İyot-125 (I-125), Paladyum-103 (Pd-103) ve Sezyum-131 (CS-131) kullanılan radyoaktif kaynaklardır. Her birinin yarılanma ömrü, ortalama enerjisi (keV) vb. özellikleri birbirinden farklıdır. I-125 ve Pd-103 daha sıklıkla kullanılmakla birlikte, CS-131 de halen bir seçenek olmaya devam etmektedir. Genelde 60-90 dakikalık tek uygulamada tedavi tamamlanır. Hedeflenen doz kullanılan radyoizotopun yarı ömrüne bağlı olarak birkaç ay içerisinde verilir. Mevcut veriler bir radyoizotopun diğerinden üstün olduğunu göstermiştir. Amerikan Brakiterapi Derneği (The American Brachytherapy Society, ABS) tarafından da belirli bir radyoaktif kaynak önerilmemektedir.

2. HDR Brakiterapi (HDR - BT)

HDR ≥ 12 Gy/saat olarak tanımlanır ve geçici radyoaktif kaynaklar kullanılır. Prostat içerisine transperineal yolla içi boş kateterler yerleştirilir. Ardından görüntüleme yöntemleriyle doğru konumlandırıldığından emin olunduktan sonra kateterler cihaza bağlanarak yüksek aktiviteli radyoaktif kaynak yüklenir. Bilgisayar planlama sistemleri ile doz dağılımı optimize edilerek hedeflenen bölgeye istenilen doz uygulanır. Genellikle İridyum-192 (Ir-192) veya daha az sıklıkta Kobalt-60 (Co-60) radyoaktif kaynakları kullanılır. HDR - BT, genellikle 1-4 fraksiyon halinde uygulanır ve çoklu fraksiyonasyonla tedavi edilen hastalarda genellikle hastane yatışı gerektirir.

Prostat Kanserinde Brakiterapinin Yeri

Prostat brakiterapisi, düşük ve seçilmiş orta riskli prostat kanserinde tek başına, orta ve yüksek riskli prostat kanserinde ise EBRT ile birlikte doz artışı sağlamak amacıyla boost olarak, lokal nüks gelişen hastalarda da kurtarma tedavisi olarak uygulanabilmektedir.

Brakiterapi için kesin kontrendikasyonlar: Ataksi telanjiektazi varlığı, rektal fistül varlığı, anestezi için kontrendikasyon olması, uzak metastaz varlığı, TRUS kullanımını engelleyecek rektum, TURP sonrası dozimetrik sonuçları etkileyen veya brakiterapi uygulanmasını engelleyen defektin olmasıdır. Rölatif kontrendikasyonlar ise: öncesinde pelvik radyoterapi uygulanmış olması, yaşam beklentisinin 10 yıldan az olması, orta-ciddi üriner semptom varlığı (Uluslararası Prostat Semptom Skoru >20), inflamatuvar barsak hastalığı, artmış kanama riski, pubik ark defekti, maksimum idrar akım hızının <10 cm³/sn olması ile rezidü idrar hacminin >100 cm³ olması, prostat hacmi >60 cm³ olmasıdır.

2022 yılında yayınlanan GEC- ESTRO (2) güncellenmiş kılavuzunda da prostat hacmi > 60 cm³ olan hastalarda ciddi toksisite olmaksızın biyokimyasal kontrolün sağlandığı başarılı brakiterapi uygulamaları baz alınarak prostat hacmi > 60 cm³ olanlarda da brakiterapinin bir seçenek olabileceği önerilmiştir. Ek olarak, evre T3a-T3b prostat kanserinde LDR - BT veya HDR - BT ile boost uygulanmasına ilişkin yüksek onkolojik sonuçları gösteren verilere dayanarak T3b prostat kanserinde EBRT ile birlikte boost brakiterapinin bir seçenek olabileceği önerilmiştir. Daha önce TURP veya HoLEP gibi işlem uygulanan hastalarda da, LDR - BT veya HDR - BT'nin işlemden 3-6 ay sonra uygulanabileceği, bu işlemlerin brakiterapi için kontrendikasyon olmadığı belirtilmiştir. LDR - BT ile doz düşüşüne neden olması nedeniyle geniş prostatik kalsifikasyonların olduğu hastalarda HDR - BT'nin tercih edilebileceği önerilmiştir.

A. Düşük ve Orta Riskli Prostat Kanserinde Monoterapi Olarak Brakiterapi

Düşük riskli prostat kanserinin tedavisinde monoterapi olarak brakiterapinin EBRT ile karşılaştırıldığında benzer tedavi etkinliğe sahip olduğu ve diğer tedavi yaklaşımlarıyla da karşılaştırılabilir olduğu bilinmektedir. Dahası, optimal dozimetrik parametreler elde edildiğinde, brakiterapi ile uzun dönem sonuçlar klinisyenleri cesaretlendirmektedir (3,4). Prostat Kanseri Sonuçları Çalışma Grubu (Prostate Cancer Results Study Group) tarafından yayınlanan derlemede LDR-BT monoterapisi ile düşük riskli hastalar için 10 yıllık tahmini biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (freedom from biochemical failure) oranı $> \%86$ ve orta riskli hastalar için $> \sim \%65$ olduğu gösterilmiştir (5).

Monoterapi olarak en yaygın uygulama hala LDR-BT olsa da güncel çalışmalar HDR-BT monoterapisinin de etkinliğini kanıtlamıştır. LDR-BT'nin uygulanmasına ilişkin olası dezavantajlar, klinisyenleri zaman içerisinde HDR-BT'ye yöneltmiştir. HDR-BT ilk olarak EBRT ile boost olarak denenmiş ve daha sonra birçok Faz I/II çalışma ile güvenliği ve etkinliği gösterilmiştir (6–8). Ardından, HDR-BT monoterapisine dair çalışmalar başlatılmış ve Yoshioka ve ark. tarafından 2000 yılında HDR-BT monoterapisine dair ilk sonuçlar yayınlanmıştır (9). HDR-BT monoterapisine ilişkin derlemede, düşük, orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarında 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranlarının $\geq \%85$ olduğu görülmüştür. Genel sağkalım, prostat kanserine özgü mortalite, yerel nüks ve uzak metastaz oranları sırasıyla olarak $> \%95$, $< \%4$, $< \%4$ ve $< \%4$ olarak sonuçlanmıştır. Hastaların $< \%5$ 'inde grade 3-4 gastrointestinal veya genitoüriner toksisite bildirilmiştir (10). HDR-BT monoterapisinin 10 yıllık uzun dönem sonuçlarının yayınlandığı seride, medyan 6,5 yıllık takip süresi ile düşük ve orta riskli prostat kanserinde lokal kontrol ve uzak metastazsız sağkalım oranlarının $\%99,7$ ve $\%98,9$ olduğu görülmüştür (11). Derece 3 - 4 geç rektal toksisite görülmezken, derece 3 - 4 genitoüriner toksisite oranı $\%4.9$ olarak sonuçlan-

mıştır. Bu cesaret verici sonuçların yayınlandığı seri, mevcut olan en uzun takip sürelerinden biridir. Monoterapi olarak HDR-BT, LDR-BT'ye kıyasla benzer biyokimyasal kontrol oranları, azalmış akut ve geç genitoüriner toksisite oranları ile ilişkilendirilmiştir (12). Sonuç olarak, LDR-BT'ye benzer şekilde HDR-BT monoterapisi de mükemmel ve karşılaştırılabilir oranlarda biyokimyasal kontrol, sağkalım ve tedavi toksisitesi ilişkilidir.

Orta riskli prostat kanserinde monoterapi olarak LDR-BT'nin etkinliğinin değerlendirildiği RTOG 0232 çalışmasında, orta riskli prostat kanseri olan hastalar, tek başına LDR-BT veya EBRT+LDR-BT alacak şekilde randomize edilmiştir. 2016'da yayınlanan ilk sonuçlara göre, LDR-BT'ye EBRT eklenmesinin biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (LDR-BT ve LDR-BT + EBRT için 5 yılda $\%80$), genel sağkalım veya uzak metastaz açısından üstün olmadığı görülmüştür (13). Akut toksisite oranlarının benzer, geç toksisite oranlarının EBRT+LDR-BT grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (grade 3 ve üzeri geç toksisite için $\%12$ 'ye karşı $\%7$). 2023 yılındaki ikincil analizi de bu sonuçları desteklemiştir. Akut toksisitede fark olmaksızın, EBRT+LDR-BT kolunda tek başına LDR-BT koluna kıyasla daha yüksek grade 3 ve üzeri geç toksisite olduğu ve brakiterapiye EBRT eklenmesinin onkolojik sonuçları iyileştirmediği görülmüştür. Sonuç olarak, orta riskli prostat kanserinde tek başına brakiterapinin, standart bir tedavi olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir (14).

Özetle, tek başına brakiterapi, düşük riskli ve orta riskli hastalarda umut vaadedici sonuçlar ve toksisite profilleri ile ilişkilidir. Ancak, HDR-BT monoterapi çalışmaları, daha kısa takip süresine sahip, ve LDR-BT ve EBRT çalışmalarına kıyasla daha az sayıda örneklem grubu içerir. Bu nedenle, HDR-BT monoterapisinin daha uzun takip süresine sahip etkinlik ve toksisite sonuçlarını bildiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Monoterapi Olarak LDR – BT mi? Tek Fraksiyonda HDR – BT mi?

Ulusal kanser veri tabanı analizi, 2004-2014 yılları arasında monoterapi olarak brakiterapinin kullanı-

mının azaldığını, HDR -BT kullanımının ise LDR -BT'ye kıyasla daha da azaldığını göstermiştir. Ancak, son on yılda monoterapi olarak brakiterapi kullanımı tekrardan artışa geçmiş ve çalışmalar bu alana yoğunlaşmıştır. Özellikle, HDR – BT'nin radyobiyojik verilere de dayanarak kısa fraksiyon ve yüksek doz avantajı ile daha iyi radyasyon koruması ve potansiyel olarak daha iyi doz dağılımı sağlaması da diğer teşvik edici sebepler olmuştur. Ancak, tek fraksiyon HDR-BT monoterapisi, LDR – BT ye kıyasla verilerinin az olması nedeniyle halen bir araştırma konusudur. Öte yandan, LDR'nin çok fraksiyonlu HDR'den üstün olduğuna dair bir kanıt da yoktur.

Bir kaç randomize çalışma, LDR ve HDR tek fraksiyon brakiterapiyi karşılaştırmıştır. Bu çalışmalardan birinde, HDR-BT ile daha iyi bir yaşam kalitesi profili görülürken, LDR-BT ile PSA alt sınırının önemli ölçüde daha düşük olduğu ve LDR-BT grubundaki hastaların önemli ölçüde daha büyük bir kısmında PSA değerlerinin <0,4 ng/mL olduğu görülmüştür (15). Başka bir çalışmada ise, HDR-BT ve LDR-BT monoterapisi dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. LDR ile hedef hacim doz kapsamının biraz daha yüksek olduğu görülse de (LDR için V 100, V 150 sırasıyla %99 ve %61 iken, HDR için %98 ve %32) her iki teknik de kabul edilebilir değerler sağlamıştır. Ancak, HDR tekniği ile daha homojen doz dağılımları, ve hem üretra hem de rektumun daha iyi korunduğu görülmüştür (16). Faz 2 randomize pilot çalışmada da, tek fraksiyon HDR - BT monoterapisinin, LDR-BT'ye kıyasla ilk 12 ayda daha düşük üriner toksisite ve daha yüksek yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (17).

Buna dair en güncel prospektif çalışma ise 2023 Nisan ayında yayınlanmış olup, definitif LDR ve HDR tek fraksiyonlu brakiterapinin doğrudan karşılaştırması yapılmıştır. Medyan 72 aylık takip sonrası, HDR grubunda 26 hastada nüks, medyan 84 aylık takip sonrası LDR grubunda 7 hasta nüks bildirilmiştir ($p < 0.0001$). 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım, LDR- BT ile anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %93.7 ve %61.1 $p < 0.0001$). 5 yıllık genel sağkalım da LDR-BT kolunda anlamlı olarak daha iyi sonuçlanmıştır (%95,5'e karşı %89,9

$p = 0,0436$). Özetle, LDR-BT, tek fraksiyonlu HDR'den daha iyi klinik sonuçlar sunmuştur (18). Ancak, bu konuya dair net bir çıkarımda bulunmak için erken olup her iki tekniğin direkt karşılaştırıldığı devam eden çoklu çalışmaların sonuçları, dahası uzun dönem sonuçları beklenmelidir.

B. Orta ve Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Boost Olarak Brakiterapi

Orta riskli ve yüksek riskli prostat kanserinde, biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sürelerinin yüksek doz tedavi ile ilişkilendirilmesi sebebiyle doz artışını sağlamak amacıyla boost olarak kullanılmaktadır. Stone ve ark. tarafından bildirilen çok merkezli seride, Gleason skoru 8-10 olan hastaların daha yüksek LDR-BT dozları (BED10 > 220 Gy) ile genel sağkalımı ve uzak metastazsız sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (19). LDR-BT boost ile sağkalım ve toksisite sonuçları, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0019 (20), CALGB 99809 (Cancer, Leukemia Group B) (21) ve ASCENDE-RT (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy) NCT00175396 (22) çalışmaları ile gösterilmiştir. ASCENDE-RT çalışmasında, hastalar pelvik EBRT (46 Gy) sonrası LDR-BT boost ile EBRT boost (ek olarak 16 fraksiyonda 32 Gy, toplam 78 Gy) (DE-EBRT) kollarına randomize edilmiştir. DE-EBRT ve LDR-BT boost için, 5, 7 ve 9 yıllık tahmini biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sürelerinin sırasıyla %77'ye karşı %89, %71'e karşı %86 ve %63'e karşı %83 ($p = 0,0022$) şeklinde sonuçlanmıştır. LDR-BT boost ile biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sürelerinin EBRT'den üstün olduğu gösterilmiştir. DE-EBRT'ye randomize edilen hastaların biyokimyasal başarısızlık yaşama olasılığının iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (22). 2017 deki tedavi ilişki morbidite analizinde, akut ve geç genitoüriner morbidite insidansının LDR boost ile daha yüksek olduğu sonuçlanmıştır. Ek olarak, gastrointestinal morbiditede anlamlı olmayan artış eğilimi vardı. Erektile disfonksiyon sıklığında ise fark gözlenmemiştir (23). 2023 yılında yayınlanan güncellenmiş sonuçlarında da LDR

-BT boost kolunda biyokimyasal başarısızlık yaşamama oranlarının DE – EBRT boost koluna kıyasla fazla olduğu ve bu üstünlüğün devam ettiği görülmüştür. Ancak, genel sağkalım, uzak metastaz gibi diğer ikincil sağkalım sonuçlarında ise fark görülmemiş olup yazarlar bu çalışmanın farklılıkları tespit edecek şekilde güçlendirilmemiş olduğunu belirtmişlerdir.

Hoskin ve ark. tarafından derlenen seride, hastalar tek başına EBRT ile EBRT + HDR-BT boost kollarına randomize edilmiştir. Medyan 85 aylık bir takipten sonra, tek başına EBRT ile 74 ay, EBRT + HDR-BT boost ile 116 ay rekürrensiz sağkalım gözlenmiştir. EBRT+HDR boost ile relaps riskinde %31'lik bir azalma ($p=0,01$) ile, tek başına EBRT'ye kıyasla sağkalım sonuçlarında belirgin bir iyileşme sağladığı görülmüştür. Ciddi geç üriner ve rektal morbidite insidansı da benzer sonuçlanmıştır ve yazarlar HDR-BT boostun orta ve yüksek riskli hastaların tedavisinde önemli bir rolü olabileceği sonucuna varmışlardır (24).

HDR -BT boost ile ilgili çok sayıda prospektif randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların derlemesinde, 5 yıllık prostat kanserine özgü mortalite, genel sağkalım, lokal nüks ve uzak metastaz oranları sırasıyla %99–100, %85–100, %0–8 ve %0–12 olarak bildirilmiştir (25). Bu sonuçlar, ASCENDE-RT'de de sonuçlandığı gibi, LDR-BT boost ile benzer ve tek başına EBRT'den daha iyidir.

HDR boost kullanan ilk çok kurumlu prospektif çalışma olan RTOG 0321, medyan 2,5 yıl takip ile, grade 3-4 toksisite oranını %2,6 ve genitoüriner darlık oranını %0,7 olarak bildirmişlerdir (8). HDR-BT boost prospektif çalışmaların derlemesinde, grade 3-4 geç toksisite oranları <%5'tir. Buna karşılık, striktür dahil grade 3-4 toksisiteler, tek başına EBRT alan hastaların <%3'ünde görülür. HDR-BT boost'u tek başına EBRT ile karşılaştıran çalışmalar arasında, boost kolunda striktür oranı önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. LDR-BT boostun incelendiği iki faz II çalışma olan RTOG 0019 ve CALGB 99809 çalışmalarında, striktür dahil grade 3-4 genitoüriner toksisite %13 (20) ve %3 (21) iken gastrointestinal toksisiteler %3 (20) ve %0 (21) oranında gözlenmiştir. Bu sonuç-

lara etki eden ve geç toksisiteyi öngören faktörler arasında, normal organ doz kısıtlamalarının yanı sıra, başlangıçta semptom oluşu, ADT kullanımı, ileri yaş (> ~65 yaş), yüksek risk durumu, önceden transüretal rezeksiyon uygulanması, hipertansiyon, ve diyabetin yer aldığı görülmüştür.

HDR-BT boost sonuçları, özellikle yüksek riskli prostat kanseri için cesaret vericidir. Ancak, sonuçlarla ilişkili en önemli faktörlerden biri de kuşkusuz ADT'nin rolüdür. Ancak, çalışmaların sistematik incelemelerinde de ADT'nin sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için çok değişkenli analizler yapılmamıştır. Hoskin ve ark. prospektif çalışmasında, tedavi kolu, risk kategorisi, ve ADT kullanımı, biyokimyasal nüks için önemli ortak değişkenler olsa da ADT nin rolünü daha iyi belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (24). Sonuç olarak, yüksek riskli prostat kanseri tanılı ve komorbiditesi olan hastalarda HDR-BT haricindeki tedavi modalitelerini de düşünmelidirler.

C. Kurtarma Tedavilerinde Brakiterapinin Yeri

LDR-BT veya HDR-BT, EBRT veya LDR-BT'den sonra lokal nüks için kurtarma (salvaj) tedavisi olarak da uygulanabilmektedir. Salvaj brakiterapiye ilişkin NCCN kılavuzları, brakiterapiyi lokal nüks için bir tedavi seçeneği olarak sunsa da brakiterapinin doz, hedef ve tekniğine ilişkin önerileri sınırlıdır. Ek olarak, salvaj brakiterapisine dair çoğu veriler retrospektiftir. Bu nedenlerle, salvaj brakiterapi planlamasına ve uygulamasına rehberlik edecek gelişmiş kılavuzlara ihtiyaç vardır.

Salvaj brakiterapisine dair çok merkezli prospektif NRG/RTOG-0526 faz 2 çalışması 2019'da toksisite sonuçlarını bildirmiştir (26). Çalışmaya, EBRT öncesi düşük/orta riskli prostat kanseri tanısı olan, EBRT'den >30 ay sonra biyopsi ile kanıtlanmış nüksü olan, PSA <10 ng/mL olan ve bölgesel/uzak hastalığı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, brakiterapiden 9-24 ay sonra gelişen grade 3 ve üzeri tedavi ilişkili gastrointestinal ve genitoüri-

ner yan etkiler olmuştur. Hastaların %14'ünde grade 3 toksisite gelişirken, tedaviyle ilişkili grade 4-5 yan etki görülmemiştir. Önceki EBRT dozu ve tedaviler arası süre dahil olmak üzere hiçbir tedavi öncesi değişken geç yan etkileri ön görmede etkili olmamıştır. Sadece, daha yüksek V100 (hedeflenen dozu alan prostatın yüzdesi) geç yan etkileri predikte edebilmiştir. Bu prospektif çok kurumlu çalışma, grade 3 geç toksisite oranlarının kabul edilebilir olduğu göstermiştir. 2022'de ise 5 yıllık lokal başarısızlık oranlarını bildirerek EBRT'den sonra salvaj LDR-BT'ye ilişkin lokal başarısızlık sonuçlarını bildiren ilk prospektif çok merkezli çalışma olmuştur (27). 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranı %68 olup, diğer salvaj tedavilerle karşılaştırılabilir olduğu vurgulanmıştır.

Prospektif faz 2 çalışmada, MR kılavuzluğunda kurtarma brakiterapisine dair 24 hastanın sonuçları bildirilmiştir. Tedaviden 4 yıl sonra hastaların %70'inde biyokimyasal kontrolün sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, 4 yıllık tahmini grade 3+ gastrointestinal veya genitoüriner toksisite oranlarının %30 olarak sonuçlanmıştır (28).

Salvage brakiterapisinde diğer bir soru ise, tüm prostata mı yoksa sadece fokal bir alana mı brakiterapi uygulanacağıdır. Fokal boost brakiterapisi risk altındaki normal dokuların (rektum, mesane, üretra) radyasyona maruz kaldığı hacmi en aza indirmeyi ve ileri görüntüleme teknikleri ile kombine edilerek tanımlanan tümör dozunu en üst düzeye çıkarmayı amaçlar. Buna ilişkin, güncel derlemede de iki farklı yaklaşımı direkt karşılatıran verilerin eksik oluşu sebebiyle araştırılmaya açık bir konu olduğunu vurgulamıştır (29).

Bunlarla birlikte, LDR-BT ve HDR-BT'nin direkt karşılaştırılması, salvaj tedavide LDR-BT ve HDR-BT'nin etkinliği, LDR-BT ile kullanılan farklı görüntüleme tekniklerinin etkinliğinin değerlendirilmesi, MR kılavuzluğunda EBRT sonrası salvaj tedavide HDR-BT, MR kılavuzluğunda HDR-BT boost, MR kılavuzluğunda HDR-BT fokal boost gibi çoklu alanda devam eden ve heyecanla sonuçlanması beklenen çalışmalar bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Garzotto M, Fair WR. Historical perspective on prostate brachytherapy. *J Endourol.* 2000 May;14(4):315–8.
2. Henry A, Pieters BR, Siebert FA, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiotherapy and Oncology.* 2022 Feb 1;167:244–51.
3. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2008 May;179(5 Suppl):S20–24.
4. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):327–33.
5. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012 Feb;109 Suppl 1:22–9.
6. Duchesne GM, Williams SG, Das R, Tai KH. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol.* 2007 Aug;84(2):128–34.
7. Kälkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol.* 2007;46(7):909–17.
8. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, Pouliot J, Purdy J, Ibbott G, et al. Phase II Trial of Combined High Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiotherapy for Adenocarcinoma of the Prostate: Preliminary Results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 1;78(3):751–8.
9. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Oct 1;48(3):675–81.
10. Zaorsky NG, Doyle LA, Hurwitz MD, Dicker AP, Den RB. Do theoretical potential and advanced technology justify the use of high-dose rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Jan;14(1):39–50.
11. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar 15;94(4):667–74.
12. Is G, Aa M, M H, R H, K G, Py C, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *The Journal of urology [Internet].* 2004 Mar [cited 2023

- Jul 28];171(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767279/>
13. Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, Amin M, Bice WS, Michalski J, et al. Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase 3 Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy With Brachytherapy Alone for Selected Patients With Intermediate-Risk Prostatic Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016 Oct 1;96(2):S4.
 14. Michalski JM, Winter KA, Prestidge BR, Sanda MG, Amin M, Bice WS, et al. Effect of Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy Versus Brachytherapy Alone for Intermediate-Risk Prostate Cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial. *JCO*. 2023 Jun 14;JCO.22.01856.
 15. Reynaud T, Hathout L, Carignan D, Barkati M, Martin AG, Foster W, et al. PSA outcomes and late toxicity of single-fraction HDR brachytherapy and LDR brachytherapy as monotherapy in localized prostate cancer: A phase 2 randomized pilot study. *Brachytherapy*. 2021;20(6):1090–8.
 16. Major T, Polgár C, Jorgo K, Stelczer G, Ágoston P. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. *Brachytherapy*. 2017;16(3):608–15.
 17. Hathout L, Mahmoud O, Wang Y, Vergalasova I, Barkati M, Després P, et al. A Phase 2 Randomized Pilot Study Comparing High-Dose-Rate Brachytherapy and Low-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy in Localized Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(4):631–40.
 18. Jimenez-Garcia IE, Sabater S, Martinez-Gutierrez R, Sanchez-Galiano P, Berenguer-Serrano R, Castro-Larefors S, et al. LDR brachytherapy offers superior tumor control to single-fraction HDR prostate brachytherapy: A prospective study. *Prostate*. 2023 Aug;83(11):1068–75.
 19. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):341–6.
 20. Lee WR, Bae K, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1506–12.
 21. Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, McGinnis LS, Kuettel MR, DiBiase SJ, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5579–88.
 22. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jun 1;98(2):275–85.
 23. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jun 1;98(2):286–95.
 24. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012 May;103(2):217–22.
 25. Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, Andrel JA, Trabulsi EJ, Hurwitz MD, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014 Apr;40(3):414–25.
 26. Crook JM, Zhang P, Pisansky TM, Trabulsi EJ, Amin MB, Bice W, et al. A Prospective Phase II Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer after External Beam Radiotherapy (NRG Oncology/RTOG -0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Feb 1;103(2):335–43.
 27. Crook J, Rodgers JP, Pisansky TM, Trabulsi EJ, Amin MB, Bice W, et al. Salvage Low Dose Rate Prostate Brachytherapy: Clinical Outcomes of a Phase II Trial for Local Recurrence after External Beam Radiotherapy (NRG Oncology/0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Apr 1;112(5):1115–22.
 28. Nguyen PL, Chen MH, D'Amico AV, Tempny CM, Steele GS, Albert M, et al. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1485–92.
 29. Andring LM, Teh BS, Butler EB, Farach AM. Focal versus whole gland salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer in the prostate specific membrane antigen PET era: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2023 Jun;12(3):26.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Fotodinamik Cerrahi

Levent Turan, Kadir Ömür Günseren

Bursa Uludağ Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanserleri her iki cinsiyet ele alındığında en sık tanı konulan 10. kanser türüdür. Erkeklerde ise en sık görülen yedinci kanserdir (1). Gelişmiş ülkelerde insidansı artarak devam etmektedir. Avrupa ülkelerinde erkek oranı $20/10^5$ iken Dünya genelinde bu oran $9.5/10^5$ tir (1). Türkiye’de ise mesane kanseri oranı erkeklerde $22.9/10^5$ oranında görülmektedir. Bu oran Dünya ortalamasının üzerindedir.

Mesane kanserleri tanısı almış hastaların yaklaşık %75’i kas invaziv olmayan mesane kanseri (KIOMK)’dir. 40 yaş altında bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Yüksek dereceli tümörlerin sapsız yayvan yapısı ve karsinoma in situ (CIS) lezyonlarının da eritematöz yüzeysel yapısı bu lezyonların sistoskopide atlanabilmesine sebep olmaktadır. Konvansiyonel sistoskopi (KS) ile malign lezyonların atlanma ihtimali %10-20 oranındadır (3). Bu oran sistoskopi esnasında tanı konulmasını kolaylaştıracak, malign lezyonların atlanma oranını azaltacak ve dolayısı ile hastalığın nüks oranlarını azaltacak yeni yöntemlerin arayışına sevk etmiştir. Floresans sistoskopi (FS) ve dar bant görüntüleme (DBG) bu araştır-

maların yoğunlaştığı en önemli iki yöntemdir. Dar bant görüntüleme tekniğinde ışık dar bant genişliğine (415-540 nm) filtrelenerek vasküler dokulara daha fazla penetre olan mavi ve yeşil ışık elde edilir. Bu sayede daha vasküler olan premalign ve malign dokuların daha iyi görüntülenmesi amaçlanmıştır (4).

Floresans Sistoskopi

Floresans sistoskopi, ilk olarak 1964 yılında tanımlanmıştır. 2010 yılında ise KIOMK için FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. Bu yöntem malign ya da premalign lezyonlarda floresans madde birikimi sağlayarak mavi mor ışık altında lezyonların görülebilir hale getirilmesini amaçlamaktadır. Bu amaçla 5 aminolevulinik asit ve bunun derivesi olan heksilaminolevulinik asit isimli iki ajan kullanılmaktadır. Bu iki ajan promolekül olduğu için normalde fotoaktif değildir. Üroepitelyal dokuya transport olduktan sonra metabolize olur ve kırmızı floresans yayan porfirinler (protoporfirin IX (PpIX)) oluşur. Özellikle de protoporfirin IX (PpIX) miktarını kanserli hücrelerde artışı meydana gelir. Bu kırmızı floresans yayan

porfirinlerin kanserli hücrelerde artışı ile benign ve malign karakterdeki dokularda kontrast farkı meydana gelir (5). Mesane duvarı < 380-440 nm dalga boyundaki mavi ışık ile aydınlatıldığında benign dokular mavi-yeşil görünürken malign dokular artmış PpIX nedeniyle < 635 nm dalga boyunda kırmızı floresans yayarlar. Oluşan bu kontrast farkı floresans sistoskopinin temelini oluşturur. Bu iki ajanın hastalık tanısında özgüllük ve etkinlikleri benzerdir (6).

Floresans sistoskopi (FS) beyaz ışık sistoskopisi ya da dar bant görüntüleme ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha yüksek bir yöntemdir. Avrupa Üroloji Kılavuzunda (EAU) da FS ile tümör yakalama oranı %92 oranında olduğu belirtilmiştir. Buna karşın KS'nin tümör yakalama oranının %71 olduğu ifade edilmiştir (7). Bir meta-analizde KS'ye kıyasla ilave tümör tespit oranları Ta/T1 tümörler ve CIS için sırasıyla %14,7, %10,8 ve %40,8 olarak bildirilmiştir. Uygun tedavi edilmediğinde yaklaşık %50 oranında invaziv mesane tümörüne ilerleyen CIS tanısında FS ön plana çıkmaktadır (8). Sadece KS kullanılması durumunda %16 ile %76 arasında CIS atlama ihtimali mevcuttur (9). Bu çalışmaların yanı sıra FS ile KS'nin mesane tümörü yakalama oranlarının benzer olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır (10,11).

İlk rezeksiyonu beyaz ışık sistoskopisi + fotodinamik değerlendirme ile yapılan hastalar ile ilk rezeksiyonu sadece başına beyaz ışık sistoskopisi eşliğinde yapılan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 2- 6 hafta sonra yapılan re-rezeksiyonlar sonrasında, floresans yöntemler ile daha yüksek oranda komplet tümör rezeksiyonu yapılabileceği gösterilmiştir (9). Kausch ve ark. yayınladıkları meta-analizde, FS sonrasında rezidüel tümör oranının %15 olduğunu, KS sonrasında ise bu oranın %35'e çıktığını belirtmişlerdir (12). Özellikle kas invaziv olmayan yüksek riskli tümörlerde FS rezidü tümör sıklığını belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir (13).

KIOMK hastalarında floresan sistoskopi ile daha yüksek oranda tümör tespit edilebilmesinin, hastaların rekürrensiz sağkalım veya progresyonsuz sağkalımları üzerine etkisi konusunda net bir görüş birliği yoktur. Shen ve ark'larının meta-analizinde ilk

24 ayda FS ve KS gruplarında rekürrensiz sağkalım arasında fark bulunmamıştır (14). Bununla birlikte floresans yöntemi ile yapılan rezeksiyonun beyaz ışık eşliğindeki rezeksiyona oranla tümör rekürrensini azalttığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (15).

Fotodinamik cerrahinin önemli dezavantajı, %26'lara varan yalancı pozitiflik oranıdır (9). Aktif üriner sistem enfeksiyonu, intravezikal BCG uygulanması, erken dönem mesane tümörü rezeksiyonu yapılması gibi non spesifik inflamasyonlar yalancı pozitifliğin en önemli sebepleri olarak değerlendirilmektedir (16). Mavi ışık altında rezeksiyon yapılmasının zor olması da başka bir diğer dezavantaj olarak sayılabilir.

Floresans sistoskopide kullanılan 5 aminolevulinik asit ve bunun derivesi olan heksilaminolevulinik asit hastalar tarafından iyi tolere edilen moleküllerdir. Literatürde fotodinamik tedavi sonrası gelişen etkilerin sadece %0-2,5 oranda direkt olarak kullanılan fotodinamik ajanlara bağlı olabildiği, genel olarak floresans sistoskopi ile konvansiyonel sistoskopi arasında yan etki açısından fark olmadığını belirtilmiştir (17).

Mesane kanserinin rekürrens oranlarının yüksek olması, hastaların aralıklı olarak uzun süre sistoskopi takibine ihtiyaç duyulması, intravezikal tedaviler ve sitolojik inceleme gereksinimleri gibi nedenler mesane kanseri tedavisinin maliyetinin artmasına neden olan durumlar olarak sayılabilir. Floresans görüntü elde etmek için intravezikal ajan temini ve ek ekipman gerekliliği maliyetin artmasına sebep olmaktadır. Floresans görüntüleme yöntemi kullanılarak daha komplet tümör rezeksiyonu yapılabileceği, bunun sonucunda da hastalığın rekürrens oranlarındaki azalma ile birlikte tekrarlayan TUR ihtiyacının ve kontrol sistoskopi ihtiyacının azalacağı ve sonuç olarak mesane tümörünün tedavisi ile ilgili toplam maliyetin düşürülebileceği ileri sürülmüştür (18). Kısa vadede ortaya çıkan yüksek maliyet FS'nin birçok klinikte rutin uygulanmasının önüne geçmektedir. 2023 EAU kılavuzunda FS düşük öneri düzeyindedir. Günümüzde floresans sistoskopinin mesane kanser-

rinin tedavisi ve maliyeti üzerindeki etkinliğinin net değerlendirilebilmesi için uzun süreli takip sonuçları olan prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Kasa invazive olmamış mesane kanserlerinde fotodinamik sistoskopi, özellikle CIS gibi yüksek evreli tümörleri ön görmede beyaz ışık sistoskopinin önüne geçmektedir. Komplet rezeksiyon oranını arttırarak rezidü tümör oranlarını azalmaktadır. Bununla birlikte rekürrenssiz sağkalım veya progresyonsuz sağkalımları üzerine etkisi konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Author C, Yıldız A, Mah Ballica Yolu Sk T, Yılmaz S, Yıldız A, Yalcin S, et al. Original Article Özgün Araştırma Clinical and pathological features of bladder tumors in the young population. Vol. 12, *Endourol Bull*. 2020.
3. Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist! *Urol Int* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 2];74(2):97–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756058/>
4. Russo GI, Sholklipper TN, Cocci A, Broggi G, Caltabiano R, Smith AB, et al. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 30 [cited 2023 Sep 2];13(17). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34503188>
5. Zaak D, Karl A, Knuchel R, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005;96:217-222. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001963>
6. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Sep 2];27(1):3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262078/>
7. Russo GI, Sholklipper TN, Cocci A, Broggi G, Caltabiano R, Smith AB, et al. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Sep 2];13(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503188/>
8. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Sep 2];64(5):846–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602406/>
9. Rink M, Babjuk M, Catto JWF, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Sep 2];64(4):624–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906669/>
10. Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2023 Sep 2];117(5):938–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351082/>
11. Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Sep 2];57(2):293–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913351/>
12. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Sep 2];57(4):595–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004052/>
13. Naselli A, Pirola GM. Editorial Comment from Dr Naselli and Dr Pirola to Bladder cancer prospective cohort study on high-risk non-muscle invasive bladder cancer after photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of the bladder tumor (BRIGHT study). *International Journal of Urology*. 2022 Jul 1;29(7):638–9.
14. Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Sep 2];110(6 Pt B). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288379/>
15. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung H Do, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral re-

- section for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Sep 2];15(1):1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1571-8>
16. Bunce C, Ayres BE, Griffiths TRL, Mostafid H, Kelly J, Persad R, et al. The role of hexylaminolaevulinate in the diagnosis and follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Sep 2];105 Suppl 2(SUPPL. 2):2–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089091>
 17. Rink M, Babjuk M, Catto JWF, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624–638. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906669/>
 18. Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19271220>

Prostat Kanseri Tanısında Mikroultrason'un Rolü

Muharrem Baturu, Özlem Başgut

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Prostat kanseri (PCa) yılda yaklaşık 1.4 milyon erkeği etkileyen ve erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık tanı alan 2. kanserdir (1). Otopsi çalışmalarında PCa prevalansı 30 yaşın altındaki erkeklerde %5, 79 yaşın üzerindeki erkeklerde %59 olarak bulunmuştur (2). PCa insidansı coğrafik bölgelere göre değişim göstermektedir. Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa'da insidansı yüksek; Doğu ve Güney Asya'da daha düşüktür (3).

PCa tanısında prostat spesifik antijen (PSA)>2.5, PSA dansitesi >0.15, PSA velositesi > 0.75/yıl, PSA ikiye katlanma zamanı<10 ay, free PSA/PSA<0.2 olması ve dijital rektal muayenede anormallik olması hastalarda PCa şüphesini arttırmaktadır (4). Bunun gibi PCa şüphesi olan hastalardan kesin tanı için prostat biyopsisi alınmaktadır.

1) Konvansiyonel Transrektal Ultrason (TRUS) Eşliğinde Prostat Biyopsisi

TRUS rehberli prostat biyopsisi Lee ve Cooner tara-

findan 1980'lerin sonlarında literatüre kazandırılmıştır ve PCa tanısında standart olarak kullanılan yöntemdir (5-6). Konvansiyonel US 2-12 mHz frekansa sahip sagittal ve transverse eksene dayanan B-mode görüntülemeyi kullanmaktadır. Bu gri skala US'de PCa lezyonları genellikle hipoekoik görülmektedir. Bu hipoekoik alanlar vakaların yaklaşık %50'sinde görülür (7,8). TRUS eşliğinde yapılan konvansiyonel biyopsilerin PCa tanısındaki sensitivite ve spesifitesi %40- 50 arasında değişmektedir (9).

2) Kognitif Füzyon Prostat Biyopsisi

Radyolog tarafından mpMRI'da belirlenen lezyonların anatomik işaretlere göre tarif edilmesinin ardından konvansiyonel US ile gerçek zamanlı prostat biyopsisi alınmasıdır (10). Ancak lezyonun çok küçük olduğu durumlarda ve izoekoik lezyonlarda etkinliği azalmaktadır. Prostattaki lezyonların anatomik işaretlere göre hizalanmasının güçlüğü ve klinisyenin tecrübesi gibi faktörlerden de etkilenir (11).

3) Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRI) Füzyon Prostat Biyopsisi

Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemesinin (mpMRI) kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanseri tanısında yeni bir yol alınmıştır. Prostat kanseri açısından şüpheli hastalara prostat mpMRI çekilmesini takiben Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) skorlaması yapmakta ve PI-RADS >2 lezyonu olan hastalara target, yani MR füzyon biyopsi önerilmektedir.

MR füzyon biyopsi; mpMRI ve TRUS görüntülerinin yazılım bazlı platformlar aracılığıyla füzyone edilerek önceden mpMRI'da işaretlenen lezyondan TRUS ile gerçek zamanlı prostat biyopsisi alınmasına dayanır. Öncelikle mpMRI'da lezyonlar ve prostatın sınırları belirlenir sonra bu veriler biyopsi modülüne aktarılır. İşaretli alanlardan TRUS ile gerçek zamanlı biyopsi alınır (12). MR füzyon biyopsinin konvansiyonel biyopsiye göre klinik anlamlı prostat kanserini saptamada %72 sensitivite ve %96 spesifite ile daha üstün olduğu saptanmıştır (13). mpMRI'nın PCa saptamada duyarlılığı >1 cm³'ün üzerindeki lezyonlarda ve yüksek dereceli PCa'da daha yüksekken, daha düşük volümlü ve düşük gradeli tümörlerde duyarlılığı düşmektedir (14).

mpMRI'nın kontrast alerjisi, kapalı alan korkusu, maliyet, kontrast nefropatisi gibi dezavantajlarının yanında ultrason teknolojisinde gelişmelerle birlikte B-mod, renkli dopler, gerçek zamanlı elastografi, kontrastlı US ve bunların birarada kullanıldığı multiparametrik US'nin yanısıra yüksek çözünürlüklü mikroultrason (mUS) da PCa tanısında kullanılmaya başlanmıştır (15). Bu derlemede PCa tanısında mUS kullanımına yer verilecektir.

4) Mikroultrason (mUS) Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi

Konvansiyonel US 2-12 mHz aralığında ses dalgası kullanırken, mUS 29 mHz frekansa ulaşmaktadır. Bu da görüntünün çözünürlüğünü %300'e kadar iyileş-

tirmekte ve gerçek zamanlı hedef biyopsi alınmasına olanak sağlamaktadır (15). Ayrıca mUS duktal anatomi ve hücresel yoğunluğu 70 mikrometreye kadar ince çözünürlükte göstermektedir (16).

mpMRI'daki PI-RADS'a benzer şekilde mUS'de de prostat dokusunun hastalığa yatkınlığını 1-5 arası derecelendiren Prostate Risk Identification Using Micro-Ultrasound System (PRI-MUS) skalası bulunmaktadır. Ghai ve arkadaşları PRIMUS protokolünü tanımlayıp, ilk kez uygulamışlardır. Araştırmacılar 200 adet mUS görüntüsünde iğnenin geçtiği yoldaki görüntüleme özelliklerini kaydetmişler ve sık görülen 10 görüntü özelliğini tanımlamışlardır. Ardından bu görüntüleme özelliklerini patoloji verileriyle karşılaştırıp 5 kademeli PRI-MUS protokolünü çıkarmışlardır. Buna göre PRI-MUS skorundaki her 1 birim artış klinik önemli PCa riskini %10.1 oranında arttırmaktadır (7).

Lezyonun PRI-MUS skorunu belirlemek için:

- 1) Prostatın sınırları değerlendirilir, düzensizlik varsa kaydedilir
- 2) Periferik zon değerlendirilir, düzensizlik varsa kaydedilir
- 3) Periferik zon ekojenite ve homojenite açısından değerlendirilir
- 4) Şüpheli alan varlığında görüntünün kalan kısmı analiz edilerek artefakt olup olmadığından emin olunur
- 5) Tanımlanan görüntü özelliklerine göre PRI-MUS skoru belirlenir (Tablo 1) (7). PI-RADS prostatın tüm zonları için risk tanımlamaktayken, PRI-MUS yalnızca periferik zon lezyonlarını tanımlar (15).

mUS hedefli prostat biyopsisinin öğrenme eğrisi 15 vakadan sonra stabilize olmakta; mpMRI hedefli prostat biyopsisi için bu sayı 40 vakadır (17-18). mUS hedefli prostat biyopsisi transrektal veya transperineal yapılabilir. Socarras ve arkadaşlarının 192 hastayla yaptığı, transperineal MRI füzyon ve mUS rehberli biyopsinin PCa tanısı koymadaki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada; hastaların 17

Tablo 1. PRI-MUS protokolündeki lezyon özelliklerine göre risk skorlaması. (7).

PRI-MUS skoru	Risk	mUS'deki görüntü özellikleri
PRI-MUS 1	Çok düşük riskli	Küçük düzenli duktuslar, başka heterojenite veya parlak eko olmaksızın İsviçre peyniri görünümü
PRI-MUS 2	Bazen	Hiperekoik, duktal yamalar var veya yok (muhtemel ektazik gland veya kistler)
PRI-MUS 3	Belirsiz	Hiperekoik doku içinde hafif heterojenite veya parlak ekolar
PRI-MUS 4	Önemli	Heterojen karnabahar görünümü, kirli/alacalı görünüm ya da parlak ekolar(muhtemel komedonekroz)
PRI-MUS 5	Çok yüksek	Prostat sınırından değil prostattan kaynaklanan düzensiz gölgelenme ya da miksekoik lezyonlar ya da düzensiz prostat ve/veya periferik zon sınırı

(%8.7)'sinde Clavien Dindo I komplikasyon geliştiğini ve hiçbir hastada enfektif komplikasyon görülmediğini bildirmişlerdir (19).

Tartışma

mUS'nin konvansiyonel US'ye kıyasla daha yüksek frekans ve çözünürlükte olması, hipoekoik olmayan PCa lezyonlarını da gösterebilmesi ve gerçek zamanlı hedef biyopsi alınmasına olanak sağlaması gibi avantajları vardır (15). Ayrıca mUS'nin duktal anatomiye ve hücresel yoğunluğu 70 mikrometreye kadar ince çözünürlükte gösterdiği bildirilmiştir (16). mUS'de lezyonlar, PCa olma riskini tahmin eden PRI-MUS skalasına göre sınıflandırılıp biyopsi alınmaktadır. PRI-MUS skoru arttıkça lezyonun PCa ya yakınlığı da artar. Lughezzani ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmasında da daha yüksek PRI-MUS skoru daha yüksek oranda klinik önemli PCa saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur (20).

Abouassaly ve arkadaşları 67 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada hem mUS rehberliğinde hem sistematik biyopsi almışlar ve mUS'nin kanser yakalama oranlarını %44.8'den %56.7'ye çıkardığını bulmuşlardır. Bu çalışmada 38 PCa tanısı alan hastanın 6'sında sistematik biyopsinin negatif olduğunu, 2 hastanın patolojisinin de Gleason grup (GG) 1'den GG 4 ve GG 2'ye geçtiğini raporlamışlardır (21).

Avolio ve arkadaşları mpMRI sonucu negatif ancak hala klinik olarak PCa şüphesi taşıyan hastalara mUS hedefli ve sistematik biyopsi almışlardır. mUS'nin klinik önemli PCa belirlemedeki sensitivi-

tesi %97.1, spesifitesi %29.7, negatif prediktif değeri (NPD) %96.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %34 olarak raporlanmıştır (22). mpMRI hedefli biyopsinin ise sensitivitesi %91, spesifitesi %37 olarak bildirilmiştir (23). mUS ve mpMRI'nin benzer sensitivite ve NPD göstermesi; kloströfobi, böbrek yetmezliği ve pacemaker kullanımı olması gibi mpMRI yapılamayan durumlarda mUS'nin, mpMRI'ya alternatif olup olamayacağını araştıran çalışmaların yapılması ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. You ve arkadaşlarının yayınladığı 11 çalışmayı içeren meta-analizde mpMRI hedefli biyopsi ve mUS hedefli biyopsi arasında PCa tanısı koyma oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (23).

mUS ve mpMRI'yi kıyaslayan çalışmalar mUS hedefli biyopsinin belirleyip mpMRI hedefli biyopsinin belirleyemediği PCa vakalarına da dikkat çekmişlerdir. Wang ve arkadaşları; mUS ve mpMRI hedefli biyopsi üzerine yaptıkları çalışmada tanı alan klinik önemli PCa hastalarının %54'üne her iki yöntemle, %8'ine sadece mpMRI ile, %38'ine ise sadece mUS ile tanı koyulduğunu bildirmişlerdir (24). Martel ve arkadaşları da biyopsi öncesi hem mpMRI hem mUS'de görülen lezyonları işaretlemiş ve hastalara her iki yöntemle prostat biyopsisi yapmışlardır. Belirledikleri klinik önemli PCa'ların %25'inde lezyon sadece mUS'de görülmüş, 1 hastada ise lezyon sadece mpMRI'da görülmüş (25). Pedraza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PCa'nın indeks lezyonunu mpMRI ve mUS ile işaretledikten sonra hastalara robot yardımcı radikal prostatektomi uygulamış ve spesmenleri incelediklerinde mUS'de belirleneme-

yen lezyonların %62'sinin anterior zonda olduğunu bulmuşlardır (26).

Truong ve arkadaşları; sistematik biyopsi, mpMRI hedefli biyopsi ve mpMRI hedefli+sistematik biyopsinin kribriiform paterndeki PCa'ları tespit etme başarısını karşılaştırdıkları çalışmada 47 hasta radikal prostatektomiye gitmiş ve spesmendeki kribriiform paterndeki tümör odaklarıyla mpMRI görüntüleri karşılaştırıldığında hastaların sadece %17.4'ünde mpMRI'da kribriiform patolojideki lezyonun görülebilir olduğunu bulmuşlardır (27). Avolio ve arkadaşlarının negatif mpMRI sonucu olan hastalara mUS yardımcı prostat biyopsisi yaptıkları daha önce de bahsedilen çalışmada ise mpMRI tarafından kaçırılan lezyonların %41.2'sinin kribriiform, %11.8'inin intraduktal paternde olduğu gözlemlenmiştir (22).

Sonuç

Yukarıda bahsedilen literatürlerdeki veriler ışığında mUS konvansiyonel US'ye kıyasla PCa lezyonlarını belirlemekte daha duyarlıdır. mpMRI ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da benzer PCa saptama oranları bulunmuştur. Bununla birlikte mpMRI prostatın tüm zonlarındaki lezyonları aynı duyarlılıkta gösterirken, özellikle anterior zon lezyonlarında mUS yetersiz kalabilmektedir. Diğer yandan mUS duktal yapıları yüksek çözünürlükte göstermekte ve kribriiform ve intraduktal paterndeki lezyonları belirlemekte mpMRI'dan daha iyidir. mpMRI'nin kontrast kullanımı gerektirmesi, pacemaker ya da klostrofobisi bulunan hastalarda kullanılamaması; bunun yanısıra mUS'nin bu kısıtlılıklardan muaf olması, daha az maliyetli olması ve gerçek zamanlı biyopsi alınmasına olanak vermesi gibi özellikleri göz önüne alındığında mUS'nin gelecekte mpMRI'ya alternatif olabileceği düşünülebilir. Her iki yöntemin de birbirlerine üstün oldukları farklı yönlerinin olması, birbirini tamamlayan yöntemler olarak da kullanılıp klinik önemli PCa'yı kaçırmaksızın gereksiz yapılan prostat biyopsilerinin de önüne geçilmesini sağlayabilir. mUS'nin tek başına mpMRI yerine veya kombine olarak kullanımının rutin klinik uygulamaya girmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov 1;103:356–87.
2. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749–57.
3. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 2;13(2):1–11.
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb 1;79(2):243–62.
5. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. The Role of Transrectal Ultrasound In the Early Detection of Prostate Cancer. *CA Cancer J Clin*. 1989 Nov 1;39(6):337–60.
6. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Bass RB, et al. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol*. 1988;139(4):758–61.
7. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, et al. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J Urol*. 2016 Aug 1;196(2):562–9.
8. Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. *Radiology*. 1986;158(1):97–102.
9. Correas JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2021 Mar 1;39(3):661–76.
10. Omer A, Lamb AD. Optimizing prostate biopsy techniques. *Curr Opin Urol*. 2019 Nov 1;29(6):578–86.
11. Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, et al. Comparative Effectiveness of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Software and Visual Targeting: a Prospective Study. *J Urol*. 2016 Sep 1;196(3):697–702.
12. Üniversitesi SB, Eğitim H, Hastanesi A, Kliniği Ü, Demirtaş A, Üniversitesi E, et al. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları Akif ERBİN Ateş KADIOĞLU.
13. Drost FJH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Jan 1;77(1):78–94.
14. Vargas HA, Akin O, Shukla-Dave A, Zhang J, Zakian KL, Zheng J, et al. Performance characteristics of MR imaging in the evaluation of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study. *Radiology*. 2012 Nov;265(2):478–87.
15. Dias AB, O'Brien C, Correas Jean M, Ghai S. Multiparamet-

- ric ultrasound and micro-ultrasound in prostate cancer: a comprehensive review. *Br J Radiol.* 2022;95(1131).
16. Laurence Klotz CM. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur Urol Focus.* 2020 Mar 15;6(2):419–23.
 17. Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, Sánchez A, Pereira JG, Staerman F, et al. Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A multicenter, prospective analysis. *Can Urol Assoc J.* 2021 Jan 1;15(1):E11–6.
 18. Rosenkrantz AB, Ayoola A, Hoffman D, Khasgiwala A, Prabhu V, Smereka P, et al. The Learning Curve in Prostate MRI Interpretation: Self-Directed Learning Versus Continual Reader Feedback. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Mar 1;208(3):W92–100.
 19. Socarrás MER, Rivas JG, Rivera VC, Elbers JR, González LL, Mercado IM, et al. Prostate Mapping for Cancer Diagnosis: The Madrid Protocol. *Transperineal Prostate Biopsies Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion and Micro-Ultrasound Guided Biopsies.* *J Urol.* 2020 Oct 1;204(4):726–32.
 20. Lughezzani G, Maffei D, Saita A, Paciotti M, Diana P, Buffi NM, et al. Diagnostic Accuracy of Microultrasound in Patients with a Suspicion of Prostate Cancer at Magnetic Resonance Imaging: A Single-institutional Prospective Study. *Eur Urol Focus.* 2021 Sep 1;7(5):1019–26.
 21. Abouassaly R, Klein EA, El-Shefai A, Stephenson A. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World J Urol.* 2020 May 1;38(5):1201–6.
 22. Avolio PP, Lughezzani G, Fasulo V, Maffei D, Sanchez-Salas R, Paciotti M, et al. Assessing the Role of High-resolution Microultrasound Among Naïve Patients with Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and a Persistently High Suspicion of Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Jan 1;47:73–9.
 23. You C, Li X, Du Y, Peng L, Wang H, Zhang X, et al. The Microultrasound-Guided Prostate Biopsy in Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2022 Mar 1;36(3):394–402.
 24. Wang B, Broomfield S, Medina Martín A, Albers P, Fung C, Kinnaird A. Detection of clinically significant prostate cancer by micro-ultrasound-informed systematic biopsy during MRI/micro-ultrasound fusion biopsy. *Can Urol Assoc J.* 2023 Apr 1;17(4).
 25. Martel P, Rakauskas A, Dagher J, La Rosa S, Meuwly JY, Roth B, et al. WITHDRAWN: The benefit of adopting Microultrasound in the prostate cancer imaging pathway: A lesion-by-lesion analysis. *Prog Urol.* 2022 Mar 12;
 26. Pedraza AM, Gupta R, Musheyev D, Pino T, Shah A, Brody R, et al. Microultrasound in the detection of the index lesion in prostate cancer. *Prostate.* 2023.
 27. Truong M, Feng C, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, et al. A Comprehensive Analysis of Cribriform Morphology on Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy Correlated with Radical Prostatectomy Specimens. *J Urol.* 2018 Jan 1;199(1):106–13.

Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde İntraarteryel Kemoterapi

Sakıp Erturhan

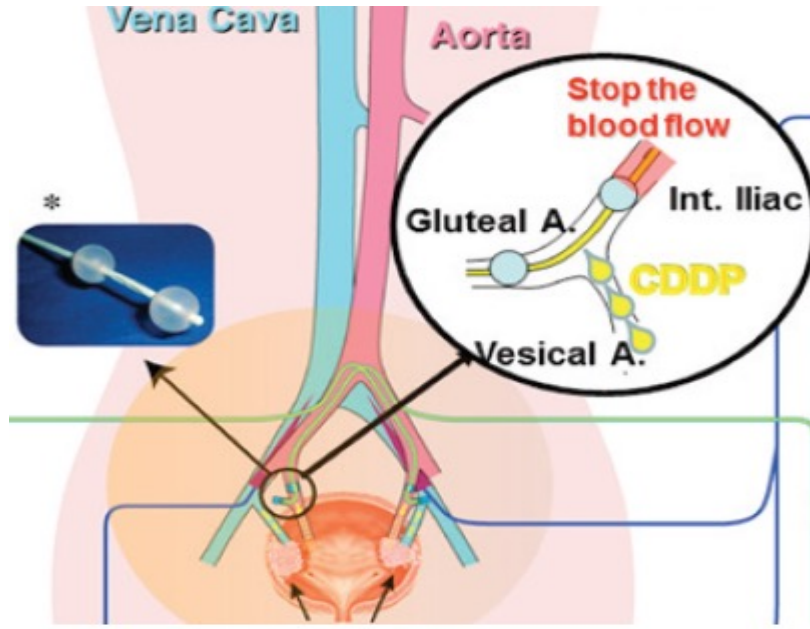
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş- Amaç:

Mesane kanserleri ürolojik kanserler içerisinde kötü prognoz-mortalite sıralaması açısından renal hücreli karsinomlardan sonra 2. Sırada yer almaktadır. Bununla birlikte ilk başvuruda olguların %75'i kasa invaze olmayan evrede tanı almaktadır (1). Bu iki cümleyi üst üste koyduğunuzda, kasa invaze olmayan mesane kanser (KİOMK)'lerinin ne denli rekürrens ve progresyona eğilimli oldukları sonucuna varılabilir. Nitekim Avrupa Kanser Araştırma Derneği'nin yüksek risk grubunda 1, 5 ve 10 yıllık progresyon oranları sırasıyla; %3.5, %9.6 ve %14 iken çok yüksek risk grubunda %16, %40 ve %53'dür (2). Bu yüksek ve ürkütücü oranlar halen bu hasta gruplarında radikal sistektomiye alternatif yöntem arayışlarını canlı tutmaktadır. İntraarteryel kemoterapi (İAK), bu yöntemlerden çok adı duyulmadık olanıdır. Derlememizde sözkonusu tekniğin mantığı ve uygulama şeklinin yanısıra klinik çalışmaların sonuçlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Teknik

İntraarteryel kemoterapi ilk kez 1989'da Kubota ve ark. tarafından kasa invaze mesane kanserlerinde uygulanmıştır. Femoral arterden yerleştirilen anjiyografi kateteri yardımı ile internal iliak arter yolu ile vezikal arter dallarına ulaşım tümöre yakın dala kemoterapötik ajan enjekte edilmesi şeklinde özetlenebilecek yöntemle tümör bölgesinde yüksek ilaç konsantrasyonunun sağlanmasının yanısıra sistemik toksisitenin de azaltılabileceğini öne sürmüştür (3). Bu çalışmada intraarteryel gemcitabine 900 mg/m² + cisplatin 30 mg/m²; 1, 8 ve 15. Günlerde 8-10 dk infüzyon yapılmış, 1 hafta ara ile 3 kez tekrarlanmıştır. Bu konuda yapılmış nadir prospektif randomize çalışmada ise teknik; "sağ femoral arterden 5Fr anjiyografi kateteri ile Seldinger metodu ile girilerek bilateral iliak arterler görüntüledikten sonra superior gluteal arterlerin çıkışının inferiorundaki vezikal arterlere ulaşıldı" şeklinde tanımlanmıştır (4). Bu çalışmada ise intraarteryel epirubisin 50 mg/m² + cisplatin 60 mg/m², 4-6 haftada bir kez toplam 3 seans, 2/3 tümörün



Resim 1. Balon oklüzyon kateteri ile İAK kullanımı

veya en büyük tümörün olduğu tarafa, 1/3'ü ise karşı tarafa uygulanmıştır. İntraarteriyel kemoterapinin kasa invaziv mesane kanserlerinde organ koruyucu metodun bir parçası olarak kullanıldığı bir diğer çalışmada ise teknik; Seldinger metodu ile bilateral internal iliak artere kemoterapödiklerin uygulanması şeklinde yapmış ve ilaç uygulanmadan önce sistemik dolaşıma kaçıışı minimize edip mesane düzeyindeki ilaç dozunu artırmak amaçlı superior gluteal arterler embolize edilmiştir. Bu çalışmada 4 hafta aralıklı 3 seansda, ortalama 30-60 dk uygulama yapılmış ve cisplatin (50 mg/m²), epirubicin (30 mg/m²) ve 5 fluorouracil (1 g/30 mg of camptothecin) kullanıldığı ifade edilmiştir (5). Azuma ve ark. da geliştirdikleri teknikle gluteal arter dalına uzanan balon oklüzyon kateteri ile birlikte eş zamanlı hemodiyaliz ile mesaneye geçen kemoterapi ajanı konsantrasyonunu artırarak sistemik dolaşıma geçen cisplatinin %95'inin temizlenebildiğini öne sürmüşlerdir (**Resim 1**)(6).

Klinik Sonuçlar

Chen ve ark.'nın 60 T1GIII KİOMK hastasını dahil ettikleri prospektif randomize çalışmada; İAK (epirubicin + cisplatin) ve intravezikal epirubicin verilen has-

ta larla sadece intravezikal epirubicin verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Median 22 aylık izlemde; rekürrens oranları kombine tedavi verilen grupta %10.3 iken sadece intravezikal epirubicin verilen grupta %45.2 olmuştur (p = 0.004). Progresyon oranları ise %0 vs %22.6 olarak bulunmuştur (p = 0.011). Genel sağkalım da kombine tedavi uygulanan grupta anlamlı yüksek (%96.6 vs %87.1) saptanmıştır (4). Toksikite oranlarına bakıldığında, hastaların %58'inde yan etki olduğu ancak bunların büyük kısmının minör ve reversibl yan etkiler olduğu ifade edilmiştir. En sıklıkla gözlenen yan etkiler; %57 bulantı-kusma, %17 artmış karaciğer fonksiyon testleri, %10 hipokalemi, %10 nötropeni ve %6 kreatinin yükselmesi olmuştur.

Bu çalışmadaki hasta gruplarıyla aynı şekilde oluşturulmuş 90 hastayı içeren retrospektif bir diğer çalışmada ise 5 yıllık rekürrens oranları %30.8 vs %68.2 kombine tedavi kolu lehine bulunurken (p = 0.028), progresyon oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kombinasyon olarak BCG'i kullanan bir diğer retrospektif çalışmaya ise 98 yüksek riskli KİOMK hastası dahil edilmiş ve hastalar TURBT sonrası İAK + BCG ve sadece BCG şeklinde iki gruba ayrılmıştır. 5 yıllık izlemde rekürrens oranları %22.2 vs %35.8 kombinasyon lehine, progresyon oranları da %8.9

vs %24.5 yine kombinasyon kolu lehine istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.025$) (8). Her iki tedavi protokolüne ait toksisiteye bakıldığında, İAK'e ait en sık yan etkiler; %28 bulantı-kusma, %11 nötro-peni ve %9 ALT yükselmesi iken BCG kolunda; %73 sistit, %27 hematüri ve %40 ateş yükselmesi gibi abartılı yan etkiler gözlenmiştir. İAK + intravezikal kemoterapiyi intravezikal BCG ile karşılaştıran bir diğer çalışmada toplam 130 yüksek riskli KİOMK hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra kombinasyon kolunda 43, BCG kolunda 55 hastaya ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Toplam 5 yıllık verilerin değerlendirildiği retrospektif bu seride rekürrens oranları (%27.9 vs %26.4), median rekürrens zamanı (13.5 vs 10 ay), progresyon oranları (%9.3 vs %9.4) ve genel sağkalım oranları (%95.3 vs %98.1) her iki grupta benzer bulunmuştur (9).

Bu konuda yapılmış iki adet derleme metaanaliz de bulunmaktadır. Bunlardan 1.sinde; 2021 yılında yayınlanan, İAK + intravezikal kemoterapiyi tek başına intravezikal kemoterapi ile karşılaştıran 6 çalışmayı kapsayan derleme metaanalize toplam 866 hasta dahil edilmiştir. Tümör rekürrens ve progresyon oranları ile kansere özgü sağkalım, İAK + intravezikal kmt kolunda anlamlı daha iyi tespit edilmişken ilk rekürrense kadar geçen süre ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur (10). İkinci derleme metaanalize ise 7 çalışmaya ait 1247 hastanın sonuçları dahil edilmiştir. Bu çalışmalar da, İAK ile intravezikal kemoterapiyi tek başına intravezikal kemoterapi ile karşılaştıran çalışmalar olup; tümör rekürrens ve progresyon oranları ile kansere özgü ölüm oranları ve genel sağkalım kombinasyon kolunda avantajlı bulunmuştur (11).

Yorum

Mesane kanserlerinde İAK, 2009 yılında Chen ve ark.'nın çalışmasıyla literatüre girmiştir. Teorik olarak fazlasıyla akla yatkın bir yöntem olup mesane de doku düzeyindeki kemoterapi dozunun yükseltilmesi ve etkinliğinin artırılması hedeflenmektedir. Bunun yanısıra sistemik kemoterapodik seviyesini

ve bununla ilişkili toksik yan etkileri minimize etmek de ikincil hedef olarak ifade edilebilir.

Bu konuda yapılan çalışmaların neredeyse tamamının Japonya ve Çin'den yapılmasından da anlaşılacağı üzere Amerika ve Avrupa'da pek karşılık bulunduğu söylenemez. Çalışmaları genel çerçevede iki kategoriye ayırırsak; İAK + intravezikal kemoterapi ile tek başına intravezikal kemoterapiyi karşılaştıran çalışmalar ve İAK + intravezikal kemoterapiyi intravezikal BCG ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. 1. Kategorideki çalışmalara yüksek riskli veya T1GIII olduğu ifade edilen hastalar dahil edildiğinden ve bu hasta grubunun standart tedavilerinin intravezikal BCG olduğu da gözönünde bulundurulduğunda sonuçlar soru işareti doğurmaktadır. Bununla birlikte çalışmalara genel olarak bakıldığında rekürrens ve progresyonları üzerinde anlamlı düzelmeye yol açtığı gözlenmekle birlikte genel sağkalıma olumlu bir etki sağlamadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, günümüzde yüksek riskli KİOMK'lerinde radikal sistektomi öncesi alternatif çıkış yollarının arandığı günümüzde İAK, alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir. Ancak geniş serili, ekspert merkezlerde yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. 2016. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *European Urology* 70:106_119
2. Sylvester, R.J., *et al.* European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*,2021: 480
3. Chen, M. K., Qin, Z. K., Zhou, F. J., Han, H., Liu, Z. W., Li, Y. H., *et al.* (2009). Intraarterial Chemotherapy Is Reliable in Preventing High-Risk Superficial Bladder Cancer from Recurrence and Progression. *J. Chemother.* 21 (6), 681–686
4. Junxing Chen , Zhijun Yao , Shaopeng Qiu *et al.* Comparing intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy versus intravesical chemotherapy alone: a randomised prospective pilot study for T1G3 bladder transitional cell carcinoma after bladder-preserving surgery. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Dec;36(6):1521-1526.

5. Bangmin Han, Shengjie Liang, Yifeng Jing, Di Cui, Xiao An, Qingsong Zou, Haibin Wei, Shujie Xia. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by preoperative intra-arterial chemotherapy and transurethral resection. *Med Oncol* 2014 Apr;31(4):912.
6. Haruhito Azuma, Teruo Inamoto, Kiyoshi Takahara et al. Tetramodal therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agents, the Azuma regimen, for lymph node-involved bladder cancer. *Int J Oncol*. 2019 Jan;54(1):167-176.
7. Fan Lian, Wenchuan Chen, Yiming Liu et al. Intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy is effective in preventing recurrence in non-muscle invasive bladder Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2019) 145:1625–1633
8. ShuhangLuo,M.M.a,b,c,y,YukunWu,M.D.a,y,RuiYang,M. M et al. Intra-arterial chemotherapy plus BCG,a promising combination adjuvant treatment for high-risk NMIBC. *Urol Oncol*. 2023 Oct 20:S1078-1439(23)00331-9.
9. Bin Huang, Gaowei Huang, Wenji Li et al. Intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy compared with intravesical BCG immunotherapy retrospectively in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer after transurethral resection of the bladder tumor. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2021) 147:1781–1788
10. Chengyu You , Xianhui Li , Yuelin Du et al.. Application of intra-arterial chemotherapy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 2021 Sep 28;9:e12248
11. Cheng C, Qiu D, Chen J et al. Efficacy of Intra-Arterial Plus Intravesical Chemotherapy for High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 16;12:707271

De Novo ve Tekrarlayan Hormona Duyarlı Oligometastatik Prostat Kanseri Olan Hastalar İçin Yönetim ve Tedavi Seçenekleri

Sinan Çelen

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

De novo (senkron) ve tekrarlayan (metakron) oligometastatik hormona duyarlı prostat kanseri (OMHDPK) farklı onkolojik sonuçları olan iki farklı gruptur. Son yıllardaki çalışmalar çoğunlukla de novo oligometastatik hormona duyarlı prostat kanseri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu grup hastaların tedavisinde androjen yoksunluğu tedavisine ek olarak doksetel, abirateron, enzalutamid ve apalutamid gibi tedavilerin eklenmesi ile daha iyi sağkalımlar izlenmiş olup buna ek olarak primer lokal tedavinin de sağkalımda anlamlı iyileşmeler sağladığı izlenmiştir. Primer lokal tedavide radyoterapinin yanı sıra radikal prostatektominin de güvenli bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir. De novo metastatik hastalıkta metastaza yönelik ek tedavi şu anda dört çalışma tarafından incelenmektedir. Tekrarlayan metastatik hastalık ile ilgili (metakron) daha az veri mevcuttur ve hastaların senkron oligometastatik hastalıkla aynı şekilde tedavi edilip edilemeyeceği belirsizliğini korumaktadır. Metastaza yönelik teda-

vinin sonuçları iyileştirdiği bilinmekle birlikte, sağkalım üzerine veriler hala eksiktir.

OMHDPK, yaygın metastatik hastalıktan daha olumlu prognoza sahip, metastatik hormona duyarlı prostat kanserinin (MHDPK) bir alt tipidir (1). İlk olarak 1995 yılında Hellman ve Weichselbaum oligometastatik hastalığın küratif tedaviye daha uygun olabileceği fikrini ortaya koymuşlardır (2). Bununla birlikte OMHDPK tanımlaması konusunda fikir birliği halen oluşmamıştır. Çoğu çalışma, hastalarda ≤ 5 metastaz sayısı varlığı üzerine yapılmıştır (3).

CHAARTED çalışması düşük hacimli hastalık kriterlerini 4 den az sayıda kemik metastaz olması, vertebra veya iç organ metastazı olmaması olarak tanımlamış, LATITUDE çalışmasına göre ise yüksek riskli grubu tanımlama olarak 3 ve daha fazla kemik metastazı olması, kemik dışı organ metastazı olması ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derece 4 tümörü olması olarak tanımlamıştır (4,5,6). Terminolojik tanımlamada sadece hormona duyarlı olup olmaması değil metastazın ortaya çıktığı zaman da önemlidir. Tedavi seçenekleri eşzamanlı (de

novo) veya metakron (metastazlar hastalığın ilerlemesinin işareti olarak daha sonra ortaya çıkar) hastalıkta farklı etkilere sahip olabilir ve ilgili alt gruplar arasında prognozları farklılık gösterir (1). Sistemik, lokal ve metastaza yönelik tedavi (MYT) ile ilgili olarak de novo veya tekrarlayan OMHDPK 'li hastaların yönetimi ve tedavi seçenekleri birbirinden farklı olabilmektedir.

Evreleme

OMHDPK terminolojisindeki farklılığın yanı sıra evreleme yöntemleri de tedavi kararlarını etkileyebilir. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografinin (BT) geliştirilmesi ve daha yaygın kullanılması nedeniyle, oligometastatik PK'nin yönetimi ve tedavisi son yıllarda giderek daha fazla ilgi kazanmıştır (7). Ayrıca birincil evreleme yöntemi olarak PSMA-PET/BT'nin daha sık kullanılması, daha fazla sayıda hastaya daha erken metastaz tanısı almasını sağlamıştır. Yakın zamanda yapılan bir randomize çalışma PSMA-PET/BT'nin geleneksel görüntüleme yöntemlerine oranla daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu gösterdi. Ancak metastazları daha erken bir zamanda tespit etmenin klinik faydası belirsizliğini koruyor (8). Özellikle, yalnızca PSMA-PET/BT ile saptanabilen metastazı olan hastaların sistemik tedaviler kullanılarak mı yoksa lokal ve metastazlara yönelik olarak tedavi edilmesi gerektiği açık değildir (9). PSMA-PET/BT'ye dayalı olarak hastaların nasıl tedavi edileceğine dair öneriler verilebilmesi için hala yeni yayınların sonuçları beklenmektedir (10). Bugüne kadar Avrupa Üroloji Derneği, PSMA-PET/BT'yi yalnızca nüks durumlarında önermekle birlikte birincil evreleme yöntemi olarak kabul etmemektedir (4).

De Novo ve Tekrarlayan OMHDPK İçin Sistemik Tedavi Seçenekleri

Androjen yoksunluğu tedavisi (ADT), uzun yıllar boyunca metastatik PK hastalarında kanıtlanmış tek tedavi seçeneğiydi (11,12). Son yıllarda bu hasta

grubunda yeni tedavi seçeneklerini ortaya çıkmıştır.

Dosetaksel ile Kemoterapi

Yüksek hacimli metastatik PK hastalarında ADT tedavisinin yanında ek bir tedavinin faydasına ilişkin ilk sonuçlar 2015 yılında elde edildi. CHAARTED, metastatik PK hastalarına altı siklus dosetaksel eklenmesinin, tek başına ADT tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha uzun genel sağkalım olduğunu ortaya çıkardı (5). Medyan genel sağkalım, ADT ve dosetaksel ile tek başına ADT'ye kıyasla 13,6 ay daha uzundu (Hazard ratio [HR]: 0,61; güven aralığı [CI]: 0,47-0,80; $p < 0,001$). Bu sağkalım faydası yalnızca yüksek hacimli (visseral metastaz varlığı veya ≥ 4 kemik lezyonu varlığı, vertebra gövdeleri ve pelvis dışında ≥ 1 kemik lezyonu varlığı, HR: 0,60; CI: 0,45-0,81; $p < 0,001$) hastalarda olan hastalarda anlamlılığa ulaştı, ancak düşük hacimli hastalıkta bu farklılık izlenmedi (HR: 0,60; GA: 0,32-1,13). STAMPEDE çalışmasında standart tedaviye dosetaksel eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığı izlenmiştir (HR: 0,76; CI: 0,62-0,92) (13).

Uzun süreli takip içeren yeni bir rapor, STAMPEDE kohortunu CHAARTED'e göre metastatik yüke göre düşük ve yüksek hacimli metastatik hastalık olarak sınıflandırmıştır. Ortalama 78,2 aylık takipten sonra, metastatik yük alt grupları arasında, tedaviye dosetaksel eklenmesiyle daha iyi sağkalım elde edilmiştir (HR: 0,81; CI: 0,69-0,95; $p: 0,009$). s: 0.8). Yazarlar, tanı sırasındaki metastatik yüke bakılmaksızın, dosetaksel kemoterapisinin düşünülmesi gerektiği sonucuna varmıştır (14).

Bunun tersine, 2013 yılında rapor edilen GETUG-AFU 15 çalışmasının sonuçları, ADT'ye 9 kür dosetaksel eklenmesinin hayatta kalma açısından hiçbir fayda sağlamadığını gösterdi (15). Post-hoc analizde, ortalama 83,9 aylık takip sonrasında, dosetaksel eklenmesiyle, yüksek hacimli alt grupta ölüm riskinde anlamlı olmayan %20'lik bir azalma, düşük hacimli grupta sağkalımda herhangi bir iyileşme olmadığı rapor edilmiştir (16). Bu analizdeki yüksek ve düşük hacimli hastalığın tanımı, CHAARTED çalışmasının sınıflandırmasıyla uyumludur.

Birlikte ele alındığında, senkronize OMHDPK'li hastalarda, ADT'ye ek olarak dosataksel kullanımı bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ancak metakron OMHDPK'li hastaların da dosataksel'den yararlanıp yararlanmayacağı belirsizliğini korumaktadır.

Yeni antihormonal tedaviler

OMHDPK'li hastalarda ek sistemik tedavi olarak dosataksel'in sonuçlarından sonra, tek başına ADT'nin yerini alan ön kombinasyon tedavileri ile yeni antihormonal tedaviler uygulamaya konmuştur (12).

Abirateron

2017'de LATITUDE'dan elde edilen ilk sonuçlar, 30,4 aylık ortalama takip süresinde, ADT'ye abirateron eklenmesinde genel (HR: 0,62; GA: 0,51-0,76; $p < 0,001$) ve radyolojik ilerlemesiz sağkalım oranlarında plasebo grubuna göre önemli bir artış olduğunu gösterdi. Dahil edilen hastalarda, pozitif kemik taraması, BT veya manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenen, yeni teşhis edilmiş yüksek riskli, metastatik, hormona duyarlı PK vardı. Ek olarak hastaların üç risk faktöründen en az ikisine sahip olması gerekiyordu: Gleason skorunun 8 veya daha fazla olması, en az üç kemik lezyonu veya ölçülebilir visseral metastaz varlığı (6). Ortalama 40 aylık takip sonrasında STAMPEDE çalışmasının G kolundaki metastatik hastalar için ADT'ye abirateron eklenmesiyle genel sağkalım (HR: 0,61; GA: 0,49-0,75) açısından benzer sonuçlar rapor edildi (17). LATITUDE çalışmasına göre düşük ve yüksek riskli metastatik hastalık ve CHARTED çalışmasına göre düşük ve yüksek hacimli hastalık olarak sınıflandırılan STAMPEDE kohortunun post-hoc analizi, daha uzun süreli sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir (18).

Sonuç olarak, abirateron senkron OMHDPK için bir tedavi seçeneğidir, ancak metakron OMHDPK'li hastaların abirateron ilavesinden fayda görüp görmediği belirsizliğini korumaktadır.

Apalutamid

Son zamanlarda, TITAN'dan alınan sonuçlar, ortalama 22,7 ay sonra plaseboya kıyasla ADT'ye apalutamid eklenmesinin genel sağkalım açısından fayda sağladığını göstermiştir (HR: 0,67; CI: 0,51-0,89; $p = 0,005$) (14). Randomize edilen 1.052 hastanın %16,4'ü daha önce prostatektomi veya radyoterapi geçirmiş ve %10,7'si daha önce dosataksel tedavisi görmüştür; %62,7'sinde yüksek ve %37,3'ünde düşük hacimli hastalık vardı. Ayrıca yüksek hacimli hastalık için genel sağkalımda artış izlenmiştir (HR: 0,68; GA: 0,50-0,92). Düşük hacimli hastalıkta, muhtemelen bu alt gruptaki hastaların az sayıda olmasından ($n = 34$) kaynaklanan, yalnızca sağkalımda iyileşme (HR: 0,67; CI: 0,34-1,32) görüldü. İç organ ve kemik metastazı olan hastalarda genel sağkalımda herhangi bir iyileşme görülmedi (HR: 0,99; GA: 0,55-1,77) (19).

Kısaca, ADT'ye apalutamid eklenmesi, senkron ve metakron OMHDPK hastaları için bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Enzalutamid

TITAN'dan kısa bir süre sonra ENZAMET deneyinin sonuçları açıklandı. Burada enzalutamid artı ADT, standart bir nonsteroidal antiandrojen artı ADT ile karşılaştırıldı. Ortalama 34 aylık takip sonrasında enzalutamid, prostat spesifik antijen (PSA) progresyonsuz (HR: 0,39; $p < 0,001$), klinik progresyonsuz (HR: 0,40; $p < 0,001$) ve genel sağkalımda iyileşme gösterdi (HR: 0,67; GA: 0,52-0,86; $p = 0,002$) (15)20. TITAN'a benzer şekilde ENZAMET de alt grup analizleri için güçlendirilmemiştir.

ENZAMET çalışmasında, daha önce lokal tedavi görmüş hastalarda, ADT'ye enzalutamid eklenmesi daha iyi genel sağkalım (HR: 0,72; CI: 0,47-1,09) ve önemli ölçüde daha uzun klinik progresyonsuz sağkalım (HR: 0,42; CI: 0,31-0,57) izlenmiştir (20). Sonuç olarak, enzalutamid senkron ve metakron OMHDPK için bir seçeneğidir.

De Novo OMHDPK için Lokal Tedavi Seçenekleri

2014 yılında Culp ve ark. metastatik PK'lı hastalarda primer lokal tedavinin sağkalım yararı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (21). Ancak bu çalışma geriye dönük bir analize dayanmaktadır. O tarihten bu yana lokal tedaviyle ilgili çalışmaların sayısı giderek artmıştır.

Radyoterapi

Primer kemik metastatik hastalığı olan 432 hastadan oluşan bir kohort analizinde primere yönelik radyoterapi artı ADT ile ADT'yi karşılaştıran prospektif randomize HORRAD çalışmasında, genel sağkalım açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bununla birlikte yazarlar düşük hacimli hastalıkta (<5 metastaz) radyoterapinin potansiyel faydasını belirttiler. Kısa bir süre sonra, STAMPEDE çalışmasının H kolundan elde edilen sonuçlarda düşük hacimli metastatik hastalıkta (CHAARTED kriterlerine göre tanımlanmıştır) genel sağkalımın (HR: 0,68, %95 GA: 0,52–0,90; p = 0,007) önemli ölçüde arttığını göstermiştir (22).

Radikal prostatektomi

2015 yılında, 3 ve daha az kemik metastazı olan 23 hastayı içeren küçük bir retrospektif vaka kontrol çalışmasında, sitoredüktif prostatektominin iyi seçilmiş hastalarda uygulanabilir olduğunu gösterdi (23). STAMPEDE çalışmasının H kolunda, CHAARTED çalışmasına göre düşük hacimli olarak tanımlanan metastatik hastalıkta, sitoredüktif radikal prostatektominin benzer sonuçlar gösterdiği raporlandı (24).

Amerikan Üroloji Derneği 2019 kongre toplantısı sırasında, kemiğe yayılmış oligometastatik PK'lı erkeklerde radikal prostatektomi uygulanmasının (ISRCTN15704862) ilk sonuçları bildirildi. Kemiğe yayılmış oligometastatik PK'lı hastalarda, standart tedaviye ek olarak radikal prostatektominin uygulanabilir olduğu bildirildi. Kısa dönem onkolojik sonuçların kabul edilebilir olduğu bildirildi.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kongresi 2020'de, Çin'de devam eden prospektif randomize faz II çalışmasının ilk sonuçları bildirildi. Burada, OMHDPK'li 200 hasta (≤ 5 metastaz ve visseral metastaz yok) ADT ve ADT + lokal tedaviye randomize edildi (radikal prostatektomi önerildi, bu arada prostatektomi reddedenlere veya rezeke edilemeyen tümörü olanlara radyoterapi uygulandı). Lokal tedavi grubundakilerin %88,5'ine radikal prostatektomi uygulanmış olup cerrahi komplikasyon oranı %3,5'tir (Clavien-Dindo ≥ 3 b). Medyan 28 aylık takip sonrasında lokal tedavi uygulanan grupta radyolojik ilerlemesiz sağkalımın arttığını bildirilmektedir (HR: 0,50; GA: 0,28-0,87; p = 0,015). Bununla birlikte, lokal tedavinin eklenmesinin, çalışmanın ikincil sonucunu temsil eden genel sağkalım sonuçları için daha uzun takip gereklidir (25).

Şu anda, OMHDPK'li hastalarda sitoredüktif radikal prostatektomiye araştırılan sonuçları beklemede olan birkaç randomize çalışma bulunmaktadır ([NCT01751438](#) , [NCT03678025](#) , [NCT03456843](#) , [NCT03655886](#) , [NCT03988686](#)). Dahası, STAMPEDE çalışmasının M kolu, OMHDPK'li hastalarda lokal tedavi olarak cerrahinin radyoterapiye benzer şekilde etkili olup olmadığının açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olacaktır.

Genel olarak OMHDPK'li hastalarda lokal tedavi, genel sağkalıma sağladığı fayda nedeniyle tavsiye edilir. Bahsedilen çalışmaların sağkalım sonuçları elde edinceye kadar, sitoredüktif prostatektominin etkinliğinin, düşük hacimli OMHDPK'de lokal tedavi seçeneği olarak radyoterapiye eşit olduğu varsayılabilir.

Senkron ve Metakron Metastatik Prostat Kanserinde Metastaza Yönelik Radyoterapi

Önceki çalışmalar, senkron ve metakron OMHDPK'li hastaların farklı onkolojik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir (1). Şu ana kadar, metastatik bölgelerin ek tedavisinin, de novo OMHDPK'li hastalarda sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur. Şu anda,

de novo OMHDPK'li hastalarda MYT'nin rolünü değerlendiren dört yeni çalışma veya devam eden çalışma bulunmaktadır. Küçük faz II tek kollu çalışma [NCT03298087](#), görüntüleme 1-5 metastazlı olan hastalarda (PSMA-PET-CT dahil) metastaza yönelik stereotaktik vücut radyoterapisinin tedaviden 6 ay sonra PSA düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirecektir. Bir faz III çalışması olan PLATON çalışması ([NCT03784755](#)), ≤ 5 metastazlı olan hastalarda sistemik ve/veya lokal tedavinin yanında metastaza yönelik stereotaktik vücut radyoterapisinin sağkalımı iyileştirip iyileştirmediğini test edecektir.

Tekrarlayan OMHDPK'li hastalarda MYT kullanımına ilişkin bazı kanıtlar mevcuttur. 2017 yılında faz II STOMP denemesinin sonuçlarına göre metakron OMHDPK'li (≤ 3 metastazlı) 62 hastayı içeren ve kolin PET-CT ile teşhis edilen bu küçük örneklemli çalışmada, MDT'nin faydası değerlendirildi (26). Beş yıllık sağkalım sürveyans grubu için %8 ve MYT grubu için %34 idi (HR: 0,57; %80-C: 0,38-0,84; p = 0,06) (27).

Birlikte ele alındığında MYT'nin, ≤ 3 metastazlı olan tekrarlayan OMHDPK'li hastalarda progresyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir; ancak sağkalıma ilişkin veriler hala eksiktir.

Sonuç

De novo ve tekrarlayan OMHDPK'li hastalar farklı onkolojik sonuçlara sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamada farklı tedavi seçenekleri uygulanabilir.

Son yıllarda birçok prospektif çalışma, de novo OMHDPK'li hastaların tedavisine odaklandı. ADT'nin yanına sadece dozetaksel, abirateron, enzalutamid ve apalutamid içeren sistemik terapötik tedavilerin eklenmesinin bu hastalarda sonuçları iyileştirdiği gösterilmekle kalmamış, aynı zamanda primerin lokal tedavisinin de düşük hacimli hastaların sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Metastatik hastalıkta radyoterapinin yanı sıra radikal prostatektominin de uygulanabilir ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir. De novo metastatik hastalıkta ilave MYT şu anda dört çalışma ile incelenmektedir.

Tekrarlayan metastatik hastalık grubunda daha az veri mevcuttur ve hastaların senkronize oligome-

tastatik hastalıkla aynı şekilde tedavi edilip edilemeyeceği belirsizliğini korumaktadır. MYT'nin sonuçları uzattığı kanıtlanmıştır, ancak sağkalım ile ilgili veriler hala eksiktir.

KAYNAKLAR

1. Francini E., Gray K.P., Xie W., Shaw G.K., Valença L., Bernard B. Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Prostate. 2018;78(12):889–895.
2. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. J Clin Oncol [Internet] 2016
3. Rao A., Vapiwala N., Schaeffer E.M., Ryan C.J. Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 May 1;(39):309–320.
4. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., De Santis M., Fanti S. 2020. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer.
5. Sweeney C.J., Chen Y.-H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. Massachusetts Medical Society; 2015. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer
6. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352–360.
7. Perera M., Papa N., Roberts M., Williams M., Udovich C., Vela I. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. April 2020;77(4):418–419.
8. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., Tang C., Vela I., Thomas P. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020;395(10231):1208–1216.
9. Hicks R.J., Murphy D.G., Williams S.G. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. J Nucl Med. 2017;58(12):1969–1971.
10. Hofman M.S., Murphy D.G., Williams S.G., Nzenza T., Herschtal A., Lourenco R.D.A. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. BJU Int. 2018;122(5):783–793.
11. Pagliarulo V., Bracarda S., Eisenberger M.A., Mottet N., Schröder F.H., Sternberg C.N. Contemporary Role of

- Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2012;61(1):11–25.
12. Sathianathen N.J., Koschel S., Thangasamy I.A., Teh J., Alghazo O., Butcher G. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(3):365–372.
 13. Hoyle A.P., Ali A., James N.D., Cook A., Parker C.C., Bono J.S. d.e. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(6):719–728.
 14. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., Chung B.H., Pereira de Santana Gomes A.J., Given R. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24.
 15. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131.
 16. Gravis G., Boher J.-M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–262.
 17. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351.
 18. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–1177.
 19. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C., Hoyle A., Amos C.L., Attard G. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992–2003.
 20. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158.
 21. Culp S.H., Schellhammer P.F., Williams M.B. Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1058–1066.
 22. Parker C.C., James N.D., Brawley C.D., Clarke N.W., Hoyle A.P., Ali A. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–2366.
 23. Axel Heidenreich, David Pfister, Daniel Porres. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. *J Urol.* 2015;193(3):832–838.
 24. Knipper S., Beyer B., Mandel P., Tennstedt P., Tilki D., Steuber T. Outcome of patients with newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden treated with radical prostatectomy: a comparison to STAMPEDE arm H. *World J Urol.* 2020;38(6):1459–1464.
 25. Dai B., Zhang J., Wang H., Wang Q., Kong Y., Zhu Y. 618MO Local therapy to the primary tumour for newly diagnosed, oligo-metastatic prostate cancer: A prospective randomized, phase II, open-label trial. *Ann Oncol.* 2020;31:S512.
 26. Ost P., Reynders D., Decaestecker K., Fonteyne V., Lumen N., De Bruycker A. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;36(5):446–453.
 27. Ost P., Reynders D., Decaestecker K., Fonteyne V., Lumen N., De Bruycker A. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6_suppl):10.

Pediyatrik Testiküler Kitlelerde Hasta Yönetimi

Yaşar İssı

İzmir, Özel

Giriş

Germ hücreli tümörler (GHT) yetişkinlikte testis tümörleri (TT)'nin %95'ini oluştururken, bu oran çocuklarda sadece %60-75'tir [1]. Radikal inguinal orşiektomi altın standart olmasına rağmen, testis koruyucu cerrahi (TKC) de çocuklarda tercih edilen bir standart olabilir [2]. Puberte öncesi erkek çocuklarda görülen TT'lere yaklaşım, puberte sonrası ve yetişkin dönemde görülenlerden farklılık gösterir. Çocukluk çağı TT'lerde TKC ile tümör eksizyonu veya radikal orşiektomi tek başına kür sağlayabilir. Bu tümörlerin kemoterapiye cevabı genellikle iyidir ve retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu nadiren gerekmektedir.

TT 15 yaşın altındaki çocuklarda nadir görülür, daha sonra tüm çocukluk çağı kanserlerinin %2-4'ünü oluşturur [3, 4]. Pediyatrik popülasyonda görüme sıklığının iki zirvesi vardır: yenidoğan ve ergenlik. İnsidansın 9 yaş üzerinde artması, pubertedeki yüksek hormon seviyelerine bağlı olabilir. GHT'nin kötü huylu potansiyeli bu yaştan sonra hızla artarken,

iyi huylu tümörler küçük erkek çocuklarda daha sık görülür [5]. Çocukların yaklaşık %13'ünde 2 cm'den küçük insidental TT görülür ve 5-12 yaş arasındaki çocuklarda bu oran %30'a kadar çıkar [6, 7].

Genel Bilgiler

İntrauterin maruziyetler, perinatal değişkenler ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Artmış TT riski kriptorşidizm ve gonadal disgenезis ile ilişkilidir [8, 9]. Matür teratom, pediyatrik intraabdominal testislerde en sık görülen tümördür (%83). GHT'nin nedenleri arasında kriptorşidizm, cinsel gelişim bozuklukları, in-utero östrojen maruziyeti, yenidoğan sarılığı, düşük veya yüksek doğum ağırlığı yer almaktadır [10, 11]. Kriptorşidizm GHT için en önemli risk faktörlerinden biridir, yaşam boyu GHT riskini dört kat artırmaktadır ve tüm vakaların %10'u ile ilişkilidir. Kriptorşidizmde malignite gelişimi için risk faktörleri bilateral, anormal dış genital organlar ve geç veya düzeltilmemiş inmemiş testistir; seminom kriptorşidizm ile ilişkili en sık malign tümör-

dür. Orşiopekside gecikme ile malignite oranı da artmaktadır [12]. Cinsel farklılaşma bozukluklarında mevcut olan gonadal disgenezinin TT geliştirme riski yüksektir (%35-50), bu nedenle profilaktik gonadektomi gerektirir. Hipovirilizasyon ve gonadal disgenezi başta olmak üzere cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda GHT insidansında artış gözlenmiştir. Gonadal disgenezide Y kromozomunun varlığı tümör riskini daha da artırır ve 20 yaşında insidansı %10'a çıkarır [13].

Prepubertal tip teratomlar (%50) ve prepubertal yolk kesesi tümörleri (%15) çocuklarda en sık görülen TT'lerdir. Diğer tümörler epidermoid kist (%15) ve stromal tümördür (Leydig hücresi ve Sertoli hücresi), bunlar da yaklaşık %10'luk bir orana sahiptir [6, 14]. Bazı seriler yolk kesesi tümörünü en sık görülen tümör olarak tanımlamaktadır çünkü iyi huylu tümörler dahil edilmemiştir [4]. Mikst germ hücreli tümörler prepuberal erkek çocuklarda nadiren görülürken, postpuberal erkek çocuklarda çoğu tümör maligndir ve mikst germ hücreli tümörler daha fazla sayıda bulunur [7, 14]. En sık görülen ikincil tümör lösemik infiltrasyondur. Tipik klinik prezentasyon tek veya çift taraflı ağrısız testiküler kitle şeklindedir. Skrotum boyutu diğer primer TT'lerden daha büyüktür [15]. TT'ler ağırlıklı olarak homojen hipoeoiktir, ancak altta yatan histolojik özellikleri yansıtan solid, kistik veya kalsifik bileşenlerle heterojen de olabilir [16]. Prepubertal TT dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Prepubertal Testis Tümörleri

Tümör Tipi	Oran (%)
Germ Hücreli Tümörler	
Yolk Sac Tümörü	62
Teratom	23
Epidermoid Kist	3
Gonadal Stromal Tümörler	
Juvenil Granuler Hücreli	3
Sertoli Hücreli	3
Leydig Hücreli	1
Özellikli olmayan	4
Gonadoblastom	1

Ultrasonografi (US), %100 duyarlılık ve neredeyse %100 negatif öngörü değeri ile TT'leri incelemek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir [17, 18] ancak özgüllüğü düşüktür çünkü çoğu vakada benign ve malign neoplazmlar arasında ayırım yapmak zordur. Manyetik rezonans (MR), skrotal US bulgularının yetersiz veya tanısal olmadığı istisnai durumlarda, abdominal kriptorşidizmin değerlendirilmesinde ve histolojik olarak doğrulanmış malign bir TT'nin uzanımında tamamlayıcı bir görüntüleme tekniği olarak kullanılabilir [16, 19].

Hasta Yönetimi

Geleneksel olarak testisteki solid kitlelerin aksi ispatlanıncaya kadar malign olduğu düşünülür [20]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklardaki TT'lerin çoğunluğunun benign olduğu saptanmıştır. Bujons ve ark. [21] çalışmasında puberte öncesi TT'lerin %80'inin, Taskinen ve ark. çalışmasında puberte öncesi TT'lerin %77'sinin ve adolesanlardaki TT'lerin ise %38'inin benign olduğu bildirilmiştir [22]. Bu nedenle geçmişte malignite oranının çok yüksek olduğu düşünülerek hemen hepsinde orşiektomi uygulanan bu tümörlerin tedavisinde, günümüzde testis koruyucu girişimler ön plana çıkmaya başlamıştır [21].

TT tanısına yaklaşım ultrasonografik bulgulara, klinik ve endokrinolojik verilere ve alfa-phetoprotein (AFP), beta-insan gonadotropin koryonik (B-HCG), laktat dehidrogenaz (LDH) veya testosteron gibi tümör belirteç düzeylerine dayanmaktadır [4, 18]. Fizyolojik olarak 12 ayın altındaki bebeklerin yüksek AFP seviyeleri gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır ve yaşa göre değerlendirme yapmak gereklidir [6, 23]. Perkütan testis biyopsisi, lenfatik yayılma riski nedeniyle genellikle uygulanmaz [24].

TT'ler genellikle ağrısız testiküler kitle (%82-90) ve %10'dan azı kanama veya nekroza ikincil ağırlı kitle olarak ortaya çıkar [4]. Fizik muayene ve diğer klinik veriler (ateş, akut ağrı, kusma) intratestiküler bir lezyonun hidrosel, inguinal herni, testis torsiyonu veya inflamatuvar skrotumdan ayırt edilmesine yardımcı olabilir. TT'ler prenatal US'de tespit edilebilir;

en sık görülen konjenital TT juvenil granüloza hücreli tümördür, sol testis en çok etkilenendir ve %20 'ye kadarında belirsiz dış genitalya vardır [25-27].

TKC, normal testis dokusunun US'de kurtarılabilir görüldüğü ve normal tümöral belirteçleri olan TT'li çocuklarda kullanılmalıdır. İntraoperatif dondurulmuş kesit incelemesi patolojik tümörü doğrulamak ve konservatif cerrahiye gerekçelendirmek için uygulanabilir [6, 7].

Prepubertal tip teratomlar benign olduğundan, prepubertal erkek çocuklarda TKC önerilmektedir. Epidermoid kistler, klasik ultrasonografik görüntülemeye sahip olduklarında veya lezyon 3 cm'den küçük olduğunda tümörektomi ile tedavi edilebilir [15]. Leydig hücre tümörü çocuklarda her zaman iyi huyludur ve tedavi mümkün olduğunca konservatif olmalıdır. Malign Leydig tümörünün teşhis edildiği istisnai durumlarda (%10) orşiektomi gereklidir [28-30]. Juvenil granüloza tümörü sınırdan bir tümör olarak kabul edilir ve normalde radikal inguinal orşiektomi uygulanmasına rağmen, sağlıklı testis dokusu mevcut olduğunda tümör enükleasyonu yeterli olabilir [27].

Multisentrik bir derlemede küçük kitle boyutunun TKC için bir gösterge olduğunu savunurken, bu durumun pediatrik literatürde desteklenmediği bildirilmiştir. Literatürde TKC'de dondurulmuş kesit incelemesi için %100'e yakın özgüllük bildirilmektedir [31].

Belirli tümöral belirteçler yüksek olduğunda (yolk kesesi tümörü durumunda AFP, koryokarsinom durumunda BHCG) inguinal radikal orşiektomi planlanır. Kasıkta bir kesi yapılır ve ürolog testis ve spermatik kord ile birlikte tüm tümörü çıkarır. Spermatik kordon, vücudun geri kalanına yayılma yolu olarak işlev görebilecek vas deferens, vasküler damarlar ve lenfatik damarlar içerir. Kötü huylu TT'lerde adjuvan kemoterapi gereklidir. Tedavi sonrasında çocuklar fizik muayene, skrotal ultrasonografi ve tümöral belirteçler ile izlenir [32, 33].

Sonuç

Testis tümörü çocuklarda nadirdir. Testisin iyi huylu tümörleri çocuklarda daha yaygındır ve teratom en

sık görülen histolojik alt tiptir. Ultrasonografi, testiküler kitlenin saptanması için neredeyse %100 duyarlılığa sahiptir. Elastografi ve kontrastlı ultrason üzerinde çalışılmaktadır ve gelecekte uygulanabilir. MR, skrotal US bulgularının yetersiz olduğu veya tanısız olmadığı istisnai durumlarda ve histolojik olarak doğrulanmış malign bir TT'nin uzantısında tamamlayıcı bir görüntüleme tekniği olarak kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Lee, S.D. and U. Korean Society of Pediatric, *Epidemiological and clinical behavior of prepubertal testicular tumors in Korea*. J Urol, 2004. **172**(2): p. 674-8.
2. Valla, J. and G.D.E.E.U. PÉDIATRIQUE*, *Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children*. The Journal of urology, 2001. **165**(6 Part 2): p. 2280-2283.
3. Steliarova-Foucher, E., et al., *International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(6): p. 719-731.
4. FJ, C.M., et al. *Testicular and paratesticular tumors during childhood and adolescence*. in *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*. 2012.
5. Kusler, K.A. and J.N. Poynter, *International testicular cancer incidence rates in children, adolescents and young adults*. Cancer epidemiology, 2018. **56**: p. 106-111.
6. Muñoz, M.I.R., et al., *Testicular tumours in children: Indications for testis-sparing surgery*. Anales de Pediatría (English Edition), 2018. **88**(5): p. 253-258.
7. Karmazyn, B., et al., *Characteristics of testicular tumors in prepubertal children (age 5-12 years)*. Journal of Pediatric Urology, 2018. **14**(3): p. 259. e1-259. e6.
8. Park, J.S., et al., *Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality*. Medicine, 2018. **97**(37).
9. Mittal, D., et al., *Testicular tumors in undescended testes in children below 5 y of age*. The Indian Journal of Pediatrics, 2015. **82**: p. 549-552.
10. Depue, R.H., M.C. Pike, and B.E. Henderson, *Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1983. **71**(6): p. 1151-1155.
11. Richiardi, L., et al., *Perinatal determinants of germ-cell testicular cancer in relation to histological subtypes*. British journal of cancer, 2002. **87**(5): p. 545-550.
12. Wood, H.M. and J.S. Elder, *Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction*. The Journal of urology, 2009. **181**(2): p. 452-461.
13. Schneider, D., et al., *Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization*. Klinische Pädiatrie, 2001. **213**(04): p. 204-211.
14. Epifanio, M., et al., *Mature testicular teratoma in children: multifaceted tumors on ultrasound*. Urology, 2014. **83**(1): p. 195-198.
15. Rebik, K., J.M. Wagner, and W. Middleton, *Scrotal ultrasound*. Radiologic Clinics, 2019. **57**(3): p. 635-648.

16. Woodward, P.J., et al., *From the archives of the AFIP: tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics, 2002. **22**(1): p. 189-216.
17. Volokhina, Y.V., U.E. Oyoyo, and J.H. Miller, *Ultrasound demonstration of testicular microlithiasis in pediatric patients: is there an association with testicular germ cell tumors?* Pediatric radiology, 2014. **44**: p. 50-55.
18. Tallen, G., et al., *High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms*. Klinische Pädiatrie, 2011: p. 131-137.
19. Mittal, P.K., et al., *Spectrum of extratesticular and testicular pathologic conditions at scrotal MR imaging*. Radiographics, 2018. **38**(3): p. 806-830.
20. Ciftci, A.O., et al., *Testicular tumors in children*. Journal of pediatric surgery, 2001. **36**(12): p. 1796-1801.
21. Bujons, A., et al., *Prepubertal testicular tumours and efficacy of testicular preserving surgery*. BJU international, 2011. **107**(11): p. 1812-1816.
22. Taskinen, S., et al., *Testicular tumors in children and adolescents*. Journal of pediatric urology, 2008. **4**(2): p. 134-137.
23. Wu, D., et al., *Prepubertal testicular tumors in China: a 10-year experience with 67 cases*. Pediatric Surgery International, 2018. **34**: p. 1339-1343.
24. Hatano, T., et al., *Case of gonadoblastoma in a 9-year-old boy without physical abnormalities*. International Journal of Urology, 1999. **6**(3): p. 164-166.
25. Illescas, T., et al., *Prenatal ultrasound diagnosis of a fetal testis granulosa cell tumour*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014. **34**(1): p. 96-97.
26. Leylek, A.M. and R.A. Kane, *Juvenile granulosa cell tumor of the testis*. Ultrasound Quarterly, 2014. **30**(3): p. 219-220.
27. Couture, J. and S. Bolduc, *A rare testicular solid mass in children: juvenile granulosa cell tumour of testis*. Canadian Urological Association Journal, 2012. **6**(2): p. E101.
28. Zu'bi, F., et al., *Testis-sparing surgery for pediatric Leydig cell tumors: evidence of favorable outcomes irrespective of surgical margins*. Urology, 2019. **134**: p. 203-208.
29. González, M.G., et al., *Atypical presentation of Leydig cell tumour in three prepubertal patients: diagnosis, treatment and outcomes*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2019. **32**(4): p. 369-374.
30. Maxwell, F., et al., *Colour Doppler and ultrasound characteristics of testicular Leydig cell tumours*. The British Journal of Radiology, 2016. **89**(1062): p. 20160089.
31. Radford, A., et al., *Testicular-sparing surgery in the pediatric population: Multicenter review of practice with review of the literature*. Current Opinion in Urology, 2019. **29**(5): p. 481-486.
32. Aso, C., et al., *Gray-scale and color Doppler sonography of scrotal disorders in children: an update*. Radiographics, 2005. **25**(5): p. 1197-1214.
33. Song, Q.D., *Ultrasound appearances of pediatric testicular yolk sac tumors: twenty-one cases in a single institution*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2018. **37**(10): p. 2457-2463.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

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

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni