

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

CİLT 8
SAYI 1

2024
Temmuz



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 8

SAYI 1

2024

Temmuz

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. Mustafa Kemal ATİLLA

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 sa-
yede değişik kanser türlerinde güncel derlemelerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Bu sayımızda; 5 adet prostat kanseri, 2 böbrek tümörü ve 2 Üst Üriner Sistem Ürotelyal Kanserleri ile ilişkili toplam 9 derleme yer almıştır. Bunlar içerisinde; nadir görülen Lynch sendromu ile Ürolojik kanserlerin ilişkisini irdeleyen, adım adım transperineal biyopsi tekniğinin anlatıldığı ve aktif izlem-mpMR ilişkisini değerlendiren ilgi çekici derlemeleri bulacaksınız.

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

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Barış SAYLAM





Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

İÇİNDEKİLER

1. Transperineal Prostat Biyopsi: Adım Adım Teknik 1
Emin Taha Keskin, Halil Lutfi Canat
2. Prostat Kanserinin Lokal Evrelemede PSMA PET'in Etkinliği 7
Umut Elboğa, Yusuf Burak Çayırılı
3. Aktif İzlemede Multiparametrik Prostat MR Kullanımı 22
Cihan Demirel
4. Metastatik Prostat Kanserinde Metastazlara Yönelik Tedavi 31
Ayberk İplikçi, Asif Yıldırım
5. Prostat Kanserinde Dolaşımdaki Tümör Hücreleri 37
Sakıp Erturhan
6. Parsiyel Nefrektomide Uzun Dönem Renal Fonksiyonların Karşılaştırılması: Robotik Vs Açık Vs Laparoskopik 40
Eyüp Veli Küçük, Murat Beyatlı
7. Üst Üriner Sistem Tümörlerinde Neoadjuvan-adjuvan Kemoterapi 46
Osman Çağatay Çiftçi, Ural Oğuz

8. Lynch Sendromu İlişkili Ürolojik Kanserler 51
Sedat Soyupek
9. Kompleks Renal Kistlerde (Bosniak 3/4) Hasta Yönetimi 61
Mehmet Öztürk, Hakkı Perk

Transperineal Prostat Biyopsi: Adım Adım Teknik

Emin Taha Keskin¹, Halil Lutfi Canat¹

¹Üroloji Kliniği, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

1. Giriş

Prostat biyopsisi 20. yüzyılın başlarından itibaren prostat kanseri doku tanısı için kullanılan minimal invaziv bir işlemdir. 1980'lerin sonlarına kadar parmak yardımıyla yapılmakta olan biyopsi işlemi, ultrasonun klinik kullanımının artmasıyla görüntüleme eşliğinde yapılmaya başlanmış ve prosedürün rutin bir parçası haline gelmiştir (1).

Lokal anestezi altında yapılabilmesi nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan yöntem transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsi (TRUS-biyopsi)'dir. Transperineal (TP) biyopsi ise iki nedenden dolayı giderek artan oranda tercih edilmektedir. Birincisi rektal yol kullanılmadığı için enfektif komplikasyonları azaltması, ikincisi ise bir template kullanıldığında ileride planlanabilecek fokal tedavi ve olası aktif izlem takibi için doğru kanser haritalaması sağlamasıdır (2).

Gün geçtikçe artan antibiyotik direnci nedeniyle gelişebilecek enfektif komplikasyonlarla mücadelenin daha da zorlaşacağı ve fokal tedavilerin gittikçe klinik kullanımda daha çok tercih edilmeye başlanacağı

çağı öngürüsü nedeniyle TP biyopsinin kısa zamanda TRUS biyopsinin yerini alacağı öngörülmektedir.

2. Hasta Hazırlığı

Tüm hastalar işlem öncesinde yeterli düzeyde bilgilendirilmeli ve her hastadan mutlaka bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

1. Antiagregan/Antikoagülan kullanımı: Düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) için biyopsi işlemi öncesinde mutlak kesilme endikasyonu yoktur. Anti-koagülan tedavinin ise işlem öncesi kesilmesi önerilmektedir. Varfarin ve klopidogrel işlemden 7 - 10 gün önce, apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban ise 2 - 5 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Tromboemboli olay riskine göre varfarin kullanan ve düşük riskli hastalarda INR'nin 1.5'in altına inmesi önerilmektedir. Yüksek tromboemboli riskli hastalarda (metalik kalp kapağı varlığı gibi) ise antikoagülan tedaviye ara verilmesi önerilmekte ancak bu süre zarfında düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme tedavisi önerilmektedir (3).



Resim 1. Biplane endokaviter ultrason probu

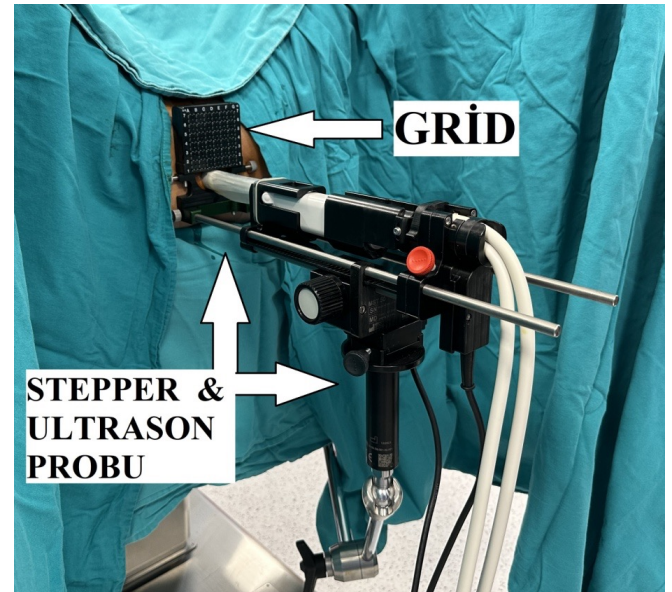
II. Antibiyotik Profilaksisi: Rektal yol kullanılmadığı için sepsis ve enfeksiyöz komplikasyonların TP biyopside TRUS biyopsiye göre çok daha düşük olduğu bilinmektedir. TP biyopsi temiz bir prosedür olarak kabul edilmekte olup işlem öncesinde hasta hazırlığında idrar analizinin negatif olması ve perineal cildin rutin cerrahi alan dezenfeksiyonu zorunludur. Antibiyotik profilaksisi ise halen net olmamakla birlikte TP biyopsi için antibiyotik profilaksisi protokollerinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Güncel literatürde profilaktik antibiyotik kullanımının enfektif komplikasyonları önlemede ek bir katkısının olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (4). Beklenenin aksine pozitif idrar kültürü olan hastalarda bile TP biyopsi ile enfektif komplikasyon oranının artmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Bu nedenle çalışmalarda herkese değil de sadece risk faktörü olan hastalara antibiyotik profilaksisi önerilebilmektedir. Bu konuda diabetes mellitus ve üriner retansiyon öyküsü en sık kabul edilen risk faktörleridir (6). Profilakside hangi antibiyotiğin tercih edileceği de halen net değildir. Tek doz 1 gr intravenöz sefazolin uygulanan hastaların hiçbirinde ürosepsis görülmemiştir (7). Oral ajan olarak ise işlem öncesi tek doz sefuroksim veya sefalekssin, kalp kapağı replasmanı olan hastalara amoksisilin ve gentamisin, şiddetli penisilin alerjisi olanlarda ise sülfametoksazol kullanıldığında hiçbir hastada ürosepsis gelişmemiştir. Ayrıca ilk dozu işlemden 1 gün alınacak şekilde 3 günlük günde 2 kez 400 mg norfloksasine ek olarak işlemden hemen önce 1gr intravenöz seftriakson uygulanması gibi görece agresif profilaksi kullanımını tercih eden klinikler de mevcuttur. Bu nedenle uygun antibiyotik seçimi için net bir kılavuz önerisi olmadığından her klinik kendi protokolünü uygulamaktadırlar (8).

III. Rektal Hazırlık: TP biyopsi işlemi esnasında sadece net bir ultrason görüntüsü sağlanması nedeniyle lavman ile rektum temizliği yapılması yaygın olarak tercih edilmektedir.

3. Ekipman

- Litotomi masası
- Cerrahi alan sterilizasyonu seti (Povidon iyodür, steril spanç ...vs)
- Biplanar endokaviter ultrason probu (**Resim 1**)
- Koruyucu prezervatif
- Stepper ve Grid* (**Resim 2**)
- 22G Chiba iğnesi**
- Lokal anestezi ajanı (Lidokain)**
- 14-15G Trokar iğne**
- 18G otomatik biyopsi tabancası
- Biyopsi Örneklem patoloji kutuları

(*: Sadece grid yardımcı TP biyopside; **: Sadece Free-Hand TP biyopside)



Resim 2. Grid ve Stepper

4. Hasta pozisyonu

Dorsal litotomi pozisyonu hem grid yardımcı hem de Free-Hand TP biyopsi tekniklerinde tercih edilmektedir (**Resim 3**). İşlem genel anestezi veya sedasyon altında yapılacak ise anestezi işlemi sonrasında hastaya pozisyon verilmelidir. Ancak lokal anestezi ile işlem yapılacak ise hastaya uygun pozisyon anestezi öncesinde verilmelidir. İşleme başlamadan önce rutin olarak parmakla rektal muayene mutlaka yapılmalı ve patolojik bulgu varlığı kaydedilmelidir. Litotomi pozisyonunda iken perine cildinin görünürlüğünü arttırmak için skrotum yukarıya doğru bir bant yardımıyla fiske edilmelidir. %10 povidon iyodür kullanılarak perine cildi temizlenmelidir. Takiben grid kullanılacağı durumlarda grid ve stepper masaya sabitlenmeli ve sonrasında biplanar ultrason probu lumbrikan jel eşliğinde rektuma yerleştirilerek hasta pozisyonu tamamlanır.

5. Anestezi

Biyopsi işlemi ağrılı bir işlem olduğu için mutlaka anestezi eşliğinde yapılmalıdır. TP biyopside yaygın olarak 2 teknik kullanılmaktadır. TP yolun grid kullanılarak genellikle MR-füzyon biyopsi ile birlikte tercih edildiği teknikte genel anestezinin tercih edilme-



Resim 3. Free-Hand TP biyopsi tekniğinde pozisyon ve trokar yerlerinin işaretlenmesi

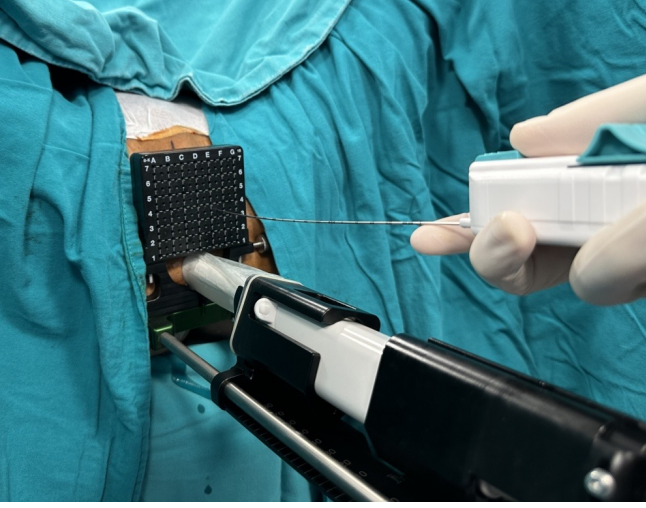
lidir. Çünkü multiple perineal iğne girişi olduğundan TRUS biyopsiye göre daha ağrılı bir işlemdir. Ayrıca ağrı kaynaklı hasta pozisyonunun korunamaması özellikle füzyon görüntülemesini zorlaştırmakta, gridin lokalizasyonunda kaymaya yol açabilmektedir. Lokal anestezi altında TP biyopsi yapılabilmesini sağlayan Free-Hand tekniğinde ise öncelikle perinenin cilt ve cilt altı dokularına lokal anestezi uygulanmalıdır. Ayrıca prosedüre periprostatik blokaj mutlaka eklenmelidir ve yeterli analjezi sağlanamayan durumlarda ise ek olarak pudental sinir blokajının da katkısı olacaktır. Periprostatik blokajda lokal anestetik ajanın ultrason klavuzluğunda prostatın apikal veya bazal kısmına uygulanması arasında fark saptanmamıştır ve anestetik ajan tercihi olarak %1 ila %2 lidokain optimal olarak 5-10 ml dozunda TRUS klavuzluğu ile uzun bir spinal iğne (7 inç, 22 gauge) yardımıyla bilateral periprostatik alana uygulanması tercih edilmektedir (9).

6. Teknik:

Biyopsi işlemine başlanmadan önce ultrasonografik görüntüde anatomik sınırlar belirlenmelidir. İlk olarak biplanar ultrason probu kraniokaodal düzlemde ileri ve geriye doğru hareket ettirilerek basis seviyesinde seminal veziküller ve orta hatta üretra tesbit edilir. Daha sonra prostat apeksi, basisi ve median lob varlığı değerlendirilir. Bu aşamada MR görüntülerinde veya rektal muayenede saptanan lezyonların hipoeoik alan karşılığının varlığı ultrason ile değerlendirilmelidir. Takiben prostat hacmi ölçümü yapılmalı ve kaydedilmelidir.

1. Grid yardımcı TP biyopsi

Genel anestezi sonrası grid, prob ve stepper masa ve hasta üzerine sabitlenerek biyopsi işlemine hazır hale getirilir (**Resim 4**). Eğer MR-füzyon yapılacak ise ultrason ve MR görüntüleri senkronize edilerek işleme hazır hale getirilir. Tercih edilen biyopsi şablonuna uygun olan grid noktası kullanılarak 18G otomatik biyopsi tabancası ile biyopsi örnekleri alınarak işlem sonlandırılmaktadır. Her bir örneklem için ayrı bir perineal iğne girişi ve mutlak has-



Resim 4. Grid yardımlı TP biyopsi işlemi

ta immobilizasyonu gerektirmesi nedeniyle genel anestezi altında bu işlemin yapılması bu tekniğin dezavantajları olarak kabul edilmektedir.

II. Free-Hand TP biyopsi

Free-Hand TP biyopsi tekniğinde ise grid ve stepper kullanılmadan perine cildine yerleştirilen ve içinden biyopsi tabancasının iğnesinin geçebileceği bir trokar kullanılmaktadır. Cerrahi alan temizliğini takiben bu trokarların anokutanöz çizginin orta hatta 1-1,5



Resim 5. Free-Hand TP biyopsi tekniğinde trokar yerleştirilmesi

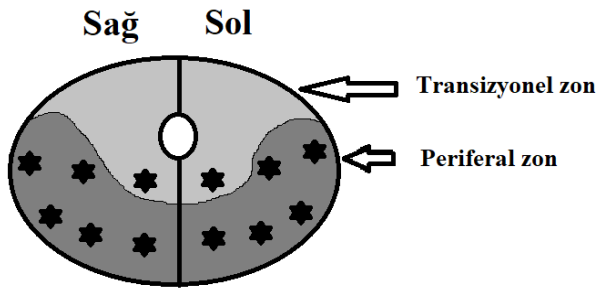


Resim 6. TP biyopsi işlemi

cm anterioruna ve bu seviyede orta hattın bilateral 1-1,5 cm laterale yerleştirileceği noktalar belirlenir. Trokarların yerleştirileceği bu noktaların cilt-ciltaltı dokularına %1 ila %2 lidokain optimal olarak 5-10 ml dozunda kullanılarak lokal anestetik uygulanmalıdır. Yeterli cilt analjezisi sağlandıktan sonra trokar perine cildine yerleştirilir (**Resim 5**) ve 22G Chiba iğnesi ile ultason kılavuzluğunda periprostatik blokaj uygulanmaktadır. Takiben bu trokarlar içerisinden tercih edilen biyopsi şemasına uygun olarak 18G otomatik biyopsi tabancası ile biyopsi örnekleri alınarak biyopsi işlemi sonlandırılır (**Resim 6**). Bu yöntem ile çok sayıdaki perineal iğne girişinin önüne geçilmiş olup transperineal biyopsinin lokal anestezi altında yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Stepper ve grid gibi yardımcı ekipmanlar kullanılmadığı için öğrenim eğrisinin uzun oluşu bu tekniğin bir dezavantajıdır.

7. Biyopsi şeması ve Kor sayısı:

Transperineal biyopside kullanılmak üzere "Barzell tekniği", "Ginsburg protokolü", "12-core", "10-sector" ve "MUSIC (Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative) şeması" gibi çok sayıda biyopsi şeması tanımlanmıştır (10-14).



Resim 7. Kliniğimizde kullandığımız Free Hand TP Biyopsi şeması

Ancak güncel literatürde ve kılavuzlarda transrektal biyopideki gibi sistematik 10-12 kor biyopsi şeması gibi önerilen sabit bir biyopsi şeması henüz yoktur (15). Tanımlanan bu tekniklerde kor sayısı 12 ile 64 kor arasında değişmektedir. Anlaşıldığı üzere alınacak kor sayısında da bir standardizasyon yoktur. Literatüre göre eğer görüntüleme yöntemlerinde saptanmış bir lezyon yok ise standart olan sistematik 12-kor biyopsi alınması yeterli olabilmektedir. Ancak görüntülemelerde saptanan lezyon varlığında hedefe yönelik biyopsiye ek olarak sistematik biyopsinin de yapılması önerilmektedir. Bu nedenlerle her klinik kendi uygun gördüğü şemayı ve kor sayısını hastalarına uygulamaktadır (16) (**Resim 7**).

Alınan her bir örneğin çapı 0,1 cm ve uzunluğu 1,0 ila 1,5 cm arasında olmalıdır. Yetersiz doku örneği alındığında aynı yerden tekrar doku örnekleme yapılmalıdır. Doku örnekleri patolojik analize gönderilmeden önce mutlaka örneğin alındığı konum patoloji kabı üzerine etiketlenmelidir.

8. TP biyopside "Tips and Tricks"

- Daha net bir görüntüleme elde etmek için biyopsi öncesi rektal hazırlık yapılmasının faydası olacaktır.
- Rektumdaki gazdan kaynaklanan artefaktı en aza indirmek için yeterli ultrason jeli kullanılmalı ve prob prostata doğru bastırılarak rektal duvarı ile arasında yeterli temasın olduğundan emin olunmalıdır.

- Biyopsiden kaynaklanacak artefaktları engellemek için önce prostatın posteriorundan sonra distalinden en son olarak ise proksimalden biyopsi alınmalıdır.
- Hedefe yönelik füzyon biyopsi yapılacak ise öncelikle bu hedeflerden örnekleme yapılmalıdır. Gelişebilecek hematoma ve artefaktlar nedeniyle lezyonun tanımlanmasının zorlaşabileceğinden sistematik biyopsi hedefe yönelik biyopsiyi takiben yapılmalıdır.
- İşlem esnasında iğnenin yavaş hareketi daha az hematoma gelişimine yol açmakta ve dolayısıyla bu durumun daha az ağrıya neden olacağı unutulmamalıdır.
- Apekten biyopsi almak için iğnenin prostata dokunduğu hissedilebilir ve biyopsiler buradan başlatılabilir.
- Prostat dokusundan geçerken iğnenin ucunun nerede olduğuna dikkat edilmelidir. Biyopsi iğnesi ucundan yaklaşık 2 cm ileriye doğru ateş eder, bu nedenle sagittal düzlemde bakıldığında iğnenin örneklemek istenen dokunun tam üzerine değil lezyonun daha proksimaline yerleştirilerek ateşlenmesi daha uygun olacaktır.
- Büyük boyutlu prostatlarda grid ile biyopsi yapılırken pubik kemik işlemi engelleyebilmektedir. Bu durumda osteit gelişmesi riski nedeniyle biyopsi iğnesinin pubik kemiğe temas etmemesine özen gösterilmelidir.
- Transizyonel zon orta hat örnekleri alınırken retansiyon riski nedeniyle iğnenin üretraya temas etmemesine özen gösterilmelidir.
- Transizyonel zondan alınacak biyopsi sayısı prostat boyutuna göre değişebilir. Küçük prostatlarda 2, orta boyutlularda 3, büyük prostatlarda ise 4 farklı örnek alınabilir.
- Yüksek derecede hipoekoik alan varlığında tümör dokusu ile skar dokusu ayırımında dopler ultrasonografiden faydalanılabilir. Klinik kullanımları sınırlı olsa da tümör dokusunun ultrasonografik olarak identifikasyonunda elastografi ve microbubbles gibi teknikler de kullanılabilir (17).

KAYNAKLAR

1. Bhanji Y, Allaway MJ, Gorin MA. Recent advances and current role of transperineal prostate biopsy. *Urologic Clinics of North America*. 2021;48(1):25-33.
2. Dahl DM, Wu S, Lin SX, Hu M, Barney AA, Kim MM, Cornejo KM, Harisinghani MG, Feldman AS, Wu C-L, editors. Clinical significance of prostate cancer identified by transperineal standard template biopsy in men with nonsuspicious multiparametric magnetic resonance imaging. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2024: Elsevier.
3. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR, White JR, Lightner DJ. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1026-34.
4. Castellani D, Pirola GM, Law YXT, Gubbiotti M, Giulioni C, Scarcella S, Wroclawski ML, Chan E, Chiu PK-F, Teoh JY-C. Infection rate after transperineal prostate biopsy with and without prophylactic antibiotics: results from a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *The Journal of Urology*. 2022;207(1):25-34.
5. Tohi Y, Fujiwara K, Harada S, Matsuda I, Ito A, Yamasaki M, Miyauchi Y, Matsuoka Y, Kato T, Taoka R. Positive culture prior to transperineal prostate biopsy was not associated with post-biopsy febrile urinary tract infection development. *Research and Reports in Urology*. 2021:691-8.
6. Ding X-f, Luan Y, Lu S-m, Zhou G-c, Huang T-b, Zhu L-y, Guo C-h. Risk factors for infection complications after transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy. *World Journal of Urology*. 2021;39:2463-7.
7. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, Hanegbi U, Landau A, Snow R, Grummet J. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World journal of urology*. 2017;35:1199-203.
8. Stefanova V, Buckley R, Flax S, Spevack L, Hajek D, Tunis A, Lai E, Loblaw A. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. Prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *The Journal of urology*. 2019;201(6):1121-6.
9. ÖZDEN E, YAMAN Ö, GÖĞÜŞ Ç, ÖZGENCİL E, Soygür T. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *The Journal of urology*. 2003;170(6):2319-22.
10. Barzell W, Whitmore W. Transperineal template guided saturation biopsy of the prostate: rationale, indications, and technique. *Urology Times*. 2003;31(5):41-2.
11. Hansen NL, Barrett T, Lloyd T, Warren A, Samel C, Bratt O, Kastner C. Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU international*. 2020;125(2):260-9.
12. Ristau BT, Allaway M, Cendo D, Hart J, Riley J, Parousis V, Albertsen PC, editors. Free-hand transperineal prostate biopsy provides acceptable cancer detection and minimizes risk of infection: evolving experience with a 10-sector template. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2018: Elsevier.
13. Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, Partin AW, Allaf ME, Gorin MA. Initial experience performing in-office ultrasound-guided transperineal prostate biopsy under local anesthesia using the precisionpoint transperineal access system. *Urology*. 2018;115:8-13.
14. Maruf* M, George A, Wei J, Montie J, Miller D, Wu RC, Ferrante S, Qi J, Rogers C, George V. PD38-08 multi-institutional prospective validation of the novel Michigan Urological Surgery improvement collaborative transperineal biopsy template. *The Journal of Urology*. 2020;203(Supplement 4):e804-e.
15. Keskin ET, YIKILMAZ TN, Öztürk E, Başar H. Prostat iğne biyopsisi örneklem sayısının radikal prostatektomi ve biyopsi gleason skorlarının korelasyonuna etkisi. *The New Journal of Urology*. 2017;12(2):6-10.
16. ŞİMŞEK A. Her Yönüyle Prostat Kanseri: Akademisyen Kitabevi; 2023.
17. Keskin ET, Kaplanoglu V, Senocak C, Basar H, Bozkurt OF. Transrectal shear wave elastography for detection of prostate cancer. *Urologia Journal*. 2023;90(2):230-5.

Prostat Kanserinin Lokal Evrelemesinde PSMA PET'in Etkinliği

Umut Elboğa, Yusuf Burak Çayırılı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prostat kanserinin lokal evrelemesi, metastazların tespiti ve nüks saptanmasında rol oynayan görüntüleme metotları prostat kanserinin yönetiminde kritik öneme sahiptir. Bu anlamda, belirli avantajlar ve yer yer kısıtlılıklara sahip çeşitli görüntüleme modaliteleri ön plana çıkmaktadır. Geleneksel radyografi, ultrasonografi, BT (Bilgisayarlı Tomografi), MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), SPECT (Tek Foton Emisyon Tomografisi) ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) prostat kanserinde kullanılabilen güncel görüntüleme metotları arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, PET/BT veya PET/MRG metotlarında uygulandığı üzere hibrit modalite kombinasyonları morfolojik, anatomik detaylar ile fonksiyonel verinin bir arada değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Geçtiğimiz yıllarda önemi giderek belirginleşen bir diğer metod mpMRG (Multi Parametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile; T2-ağırlıklı, DWI ve DCE görüntülemeler bir arada değerlendirilmektedir. mpMRG, daha büyük ve az diferansiye kanserlerin tespitini kolaylaştırmakta, ekstra-kapsüller uzanımın değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (4).

Genel çerçevede PET görüntülemesinde ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -piflufolastat, ^{11}C -choline, ^{18}F -fluciclovine ve ^{18}F -NAF gibi radyofarmasötikler kullanılabilir. Özellikle de prostat kanserinde nüks veya metastatik hastalığın tayininde kullanım alanı hızla genişleyen PET görüntüleme prostat kanseri yönetiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Bunların arasında, PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijen) hedefleyen PSMA-PET özellikle de düşük PSA düzeyleri de dahil olmak üzere oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük göstererek ön plana çıkmaktadır. Dolayısıyla, prostat kanserinin primer evrelemesinde ve biyokimyasal nüks hastalarında, geleneksel görüntülemelerin yerine önerilmektedir. Öte yandan, ^{18}F -NAF ise kemik SPECT taramalarında olduğu gibi osteoblastik aktiviteyi hedeflemekte ve spesifik olarak sklerotik kemik metastazlarının tespitinde kullanılabilir. Ancak yüksek duyarlılığa sahip olmasına karşın PSMA-PET'ten farklı olarak yumuşak doku metastazlarını gösterememektedir (4).

1. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)

PSMA ve aynı zamanda NAAG peptidaz olarak da bilinen Glutamat Karboksipeptidaz-II, insanlarda Folat hidrolaz-1 geni tarafından kodlanan bir transmembran enzimi ifade etmektedir. Prostat kanserindeki rolü ise belirgin ekspresyon paternleri nedeniyle özellikle öne çıkmaktadır. Prostat kanserinde, PSMA ekspresyonu benign prostat dokusuna kıyasla belirgin bir şekilde yükselmektedir. Özellikle hastalıklar ilerledikçe, PSMA ekspresyonu kademeli bir artış göstermekte, yüksek dereceli kanser, metastatik olgular ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde daha belirgin hale gelmektedir. Bu yüksek ekspresyon paterni, PSMA'nın prostat kanseri yönetiminde tanıs ve terapötik müdahaleler için çekici bir hedef olmasını sağlamaktadır. PSMA'nın katalitik domaini, ligand bağlanmasını ve internalizasyonu kolaylaştır ve bu benzersiz özellik, prostat kanserine karşı terapötik stratejiler geliştirmek için hedefleyici yaklaşımlara da olanak tanımaktadır (5-7). Tanısal görüntüleme alanında ise PSMA inhibitörleri, PET/BT veya PET/MRG görüntülemede kullanılan ligandlar olarak öne çıkmaktadır. Bu görüntüleme tekniği, prostat kanserinde PSMA ekspresyonunun görselleştirilmesine ve lokalize edilmesine olanak tanıyarak hastalığın doğru evrelemesine ve takibine yardımcı olmaktadır (6-10).

2. PSMA PET'in Değerlendirilmesi

2.1. PRIMARY Skorlama Sistemi

Prostat kanserinde PRIMARY skorlama sistemi, primer malignitelerin teşhisini ve karakterizasyonunu kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (11). Prostat kanseri teşhisinde mevcut uygulama, PRECISION çalışması ile ortaya konulan mpMRG kullanımını içermektedir. mpMRG klinik olarak anlamlı malignitelerin daha iyi tespit edilmesini sağlamakta ve gereken prostat biyopsisi sayısında azalmayı sağlamaktadır (12). Öte yandan, PSMA PET/BT'nin prostat kanseri evrelemede ve primer terapi sonrası biyokimyasal nüks

olgularındaki etkinliğine dair yüksek düzeyde kanıt bulunmakta olup PSMA PET/BT ile primer tümör değerlendirmesi hususunda bildirilen kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Bu bağlamda tasarlanan PRIMARY çalışması, pelvik PSMA PET/BT ile mpMRG'nin birlikte kullanımının, prostat kanseri teşhisinde duyarlılığı ve negatif prediktif değeri mpMRG'ye kıyasla önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Ek olarak alt grup analizlerinde, benign ve malign durumlar arasında ayırıcı tanı yapmak açısından intraprostatik PSMA aktivitesinin temel paternleri belirlenmiştir. Analiz sonucunda ise PRIMARY adı verilen 5 kademeli bir skorlama kullanılarak bu skorun okuyucular arasında tekrarlanabilir olduğu ve mpMRG'ye kıyasla klinik olarak anlamlı prostat kanseri teşhisinde tanıs doğruluğu artırdığı kanıtlanmıştır. Buna karşın, prostat MRG bulgularının raporlanması için kullanılan 5 kademeli PI-RADS ölçeği, malignite insidansları değişkenlik gösteren prostatın zonal anatomisine odaklanmaktadır. PI-RADS, MRG'de raporlama doğruluğunu artırsa da zonal anatomiyi net olarak ayırt edememesine rağmen PSMA PET/BT'nin tekrarlanabilir paternler sergileyerek klinik olarak anlamlı prostat kanserinin teşhisinde tanıs doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir (11).

PSMA reseptörü aynı zamanda benign patolojilerde de eksprese edildiğinden bu durum PSMA PET/BT'de ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilmektedir. PRIMARY skoru, raporlama doğruluğunu optimize etmek adına tutulum paterni, zonal lokasyon ve yüksek SUVmax'ı birleştiren ve aktivite yoğunluğundan ziyade daha çok aktivite tutulum paternine dayalı bir skorlama sistemi olarak tasarlanmıştır. Bu yaklaşım, PRIMARY skorunu farklı PET cihazları ve PSMA ligandları arasında da uygulanabilir kılmaktadır. PRIMARY skorunun çeşitli veri setlerinde daha fazla doğrulanma ihtiyacı olduğu vurgulanmakta ve okuyucular arasındaki tekrarlanabilirliği yüksek olsa da geniş uygulamalar için ek çalışma gerekliliği belirtilmektedir. Kısıtlılıklara rağmen, PRIMARY skoru, özellikle mpMRG ile birlikte kullanıldığında, prostat kanseri teşhisinin doğruluğunu artırmak için değerli bir araç olarak kullanılabilir (11).

2.2. miPSMA Skorlaması ve miTNM Sınıflaması

Prostat kanserinin moleküler görüntülemesi alanında, PSMA PET/BT modalitelerinin tanınmasıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İlk PROMISE ve ikinci versiyonu PROMISE V2 olan çalışmalar, PET/BT bulguları için standardize bir raporlama önermektedir. Bu çalışmalar, PSMA PET/BT'nin prostat kanseri değerlendirme gücünü geliştirmek adına PRIMARY skor eşliğinde miTNM evrelemesi (Tablo 1) ve miPSMA skoru (Tablo 2) olarak iki ana metodu incelemektedir. miTNM evrelemesi; PSMA ekspresyonu, hastalık yayılımı ve tanınabilirliği entegre eden bir sistem olarak ortaya konulmuştur. Organ sınırlılığı ve lokal yayılımına göre primer tümörü (T), PSMA ekspresyonunu temsil eden miPSMA skoru ile birlikte değerlendiren miTNM, bölgesel lenf nodu

(N) ve uzak metastaz (M) sınıflaması eşliğinde prostat kanserinin tüm vücutta kapsayıcı bir şekilde moleküler evrelenmesine olanak tanımaktadır (13, 14).

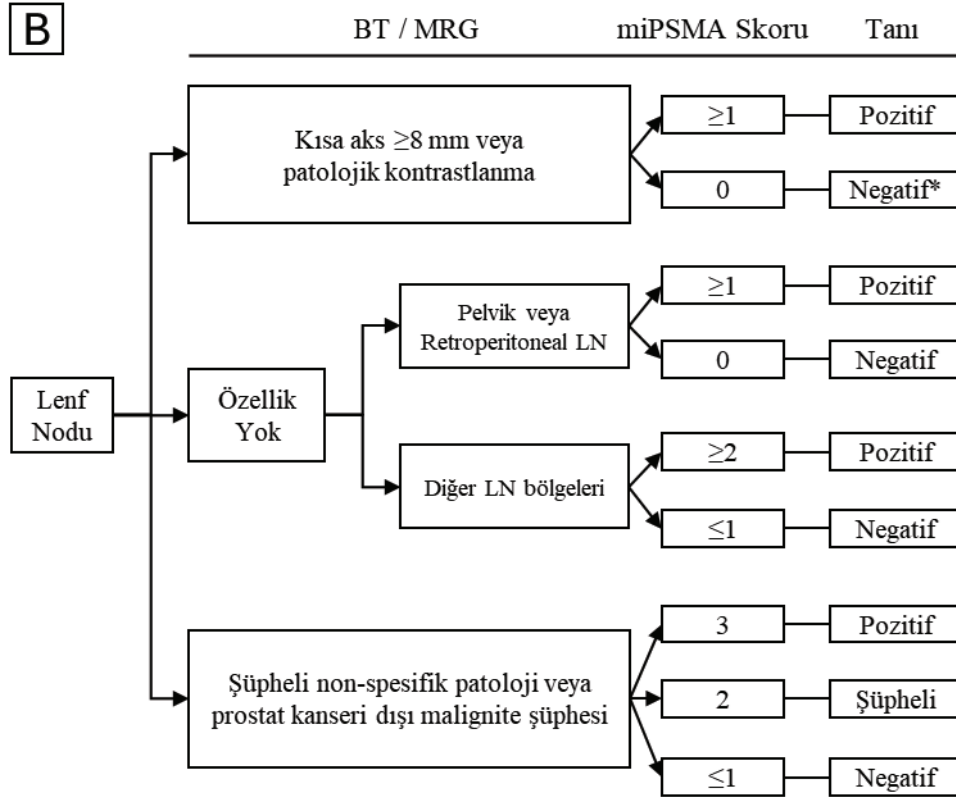
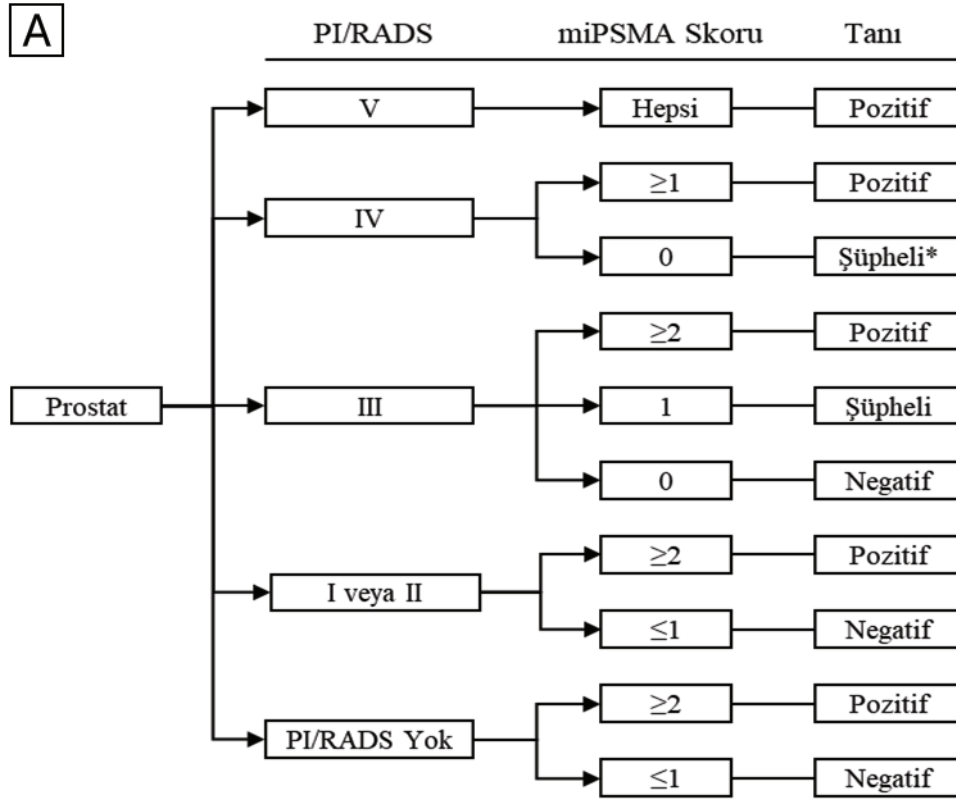
miPSMA skorlaması (Tablo 2), PSMA PET görüntülemelerinde saptanan PSMA ekspresyonlarının standardize raporlamasını hedefleyen yeni bir öneri olarak karşımıza çıkmaktadır. 0 ile 3 arasında sırasıyla PSMA ekspresyonu yok, düşük, orta ve yüksek olacak şekilde kategorize edilen miPSMA skorları tümörün agresif natürü hakkında önemli veriler sunmaktadır. Skoru 2 veya 3 olan lezyonların tipik olarak PSMA hedefli radyoligand tedaviler açısından uygun lezyonlar oldukları düşünülmektedir. Skorlama genel olarak görsel yapılmakta olup klinik bağlam ve diğer görüntüleme modalitelerinde saptanan bulguların da PET/BT değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gerekliliği vurgulanmaktadır (Şekil 1) (13, 14).

Tablo 1: Prostat kanserinin PSMA PET/BT'ye göre miTNM sınıflaması

miT Sınıfı	Kriterler
miT0	Lokal tümör izlenmedi.
miT2	Tümör prostata sınırlı.
miT2u	Unifokal
miT2m	Multifokal
miT3	Tümör ekstraprostatik uzanımlı.
miT3a	Ekstrakapsüller uzanım
miT3b	Seminal vezikül invazyonu
miT4	Tümör seminal vezikül dışındaki komşu yapılara invaze.
miTr	Radikal prostatektomi sonrası lokal nüks varlığı.
miN Sınıfı	Kriterler
miN0	Pozitif pelvik lenf nodu yok.
miN1	Tek lenf nodu bölgesinde metastaz var.
miN2	Birden fazla lenf nodu bölgesinde metastaz var.
miM Sınıfı	Kriterler
miM0	Uzak metastaz yok.
miM1	Uzak metastaz var.
miM1a	Uzak lenf nodu metastazı
miM1b	Kemik metastazı
miM1c	Diğer metastazlar (Plevra ve periton dahil)

Tablo 2: miPSMA skorlaması (PROMISE V2)

Skor	PSMA Ekspresyonu	PSMA Ekspresyon Düzeyi
0	Yok	≤ Kan Havuzu
1	Düşük	> Kan Havuzu, ≤ Karaciğer
2	Orta	> Karaciğer, ≤ Parotis
3	Yüksek	> Parotis



Şekil 1. Prostat kanserinin primer evrelemede PSMA PET ve geleneksel görüntüleme metodlarının kombine kullanımı ile prostat lezyonlarının (A) ve lenf nodlarının (B) değerlendirilmesine yönelik karar alma algoritması (13). *PSMA-negatif prostat kanseri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda olgu 18FDG PET/BT ile değerlendirilmelidir.


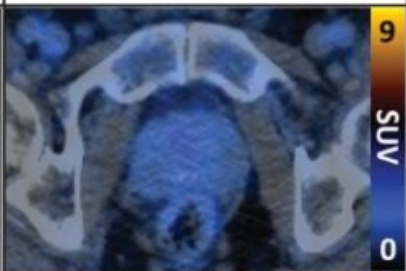

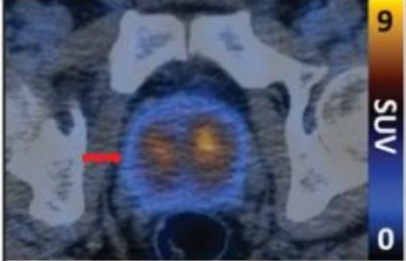


Tablo 3: PRIMARY skor sistemi

PRIMARY Skor	PSMA Paterni ve Yoğunluğu	miPSMA Skoru	miT Evresi
1	Baskın patern göstermeyen düşük tutulum	0-1	miT0
2	Perifere uzanmayan difüz TZ veya simetrik CZ tutulumu	1-2	miT0
3	Görsel olarak zeminin iki katı fokal TZ tutulumu	2-3	miT2 / miT3 / miT4
4	Herhangi bir düzeyde fokal PZ tutulumu	1-3	miT2 / miT3 / miT4
5	Görsel olarak yoğun tutulum (SUVmax>12)	3	miT2 / miT3 / miT4

Biyopsi-naif hastalarda intraprostatik lezyonların değerlendirilmesinde ise miTNM sınıflaması ile miPSMA skorlamasına ek olarak PRIMARY skoru da dahil edilmektedir (**Tablo 3**). Buna göre, PRIMARY skor 1-2 olan olgular negatif (miT0) değerlendirilirken skoru 3-5 olan olgular lezyonun lokal yayılımıyla (miT2 – miT4) birlikte pozitif olarak değerlendirilirler. Bu yaklaşım, klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespitini kolaylaştırmakta ve biyopsi planlama ile tedavi kararlarının alınması hu-

suslarında oldukça kullanışlı bilgiler sunmaktadır (14).

Önerilen miTNM sınıflaması ve miPSMA skorlama sistemi okuyucular arasında tutarlı, standardize bir raporlama imkanı sağlamaktadır. miPSMA ve PRIMARY skorları tümör karakteristiklerinin anlaşılmasında kullanışlı veriler sunsa da klinik pratikteki uygulamaları prospektif çalışmalar ile doğrulanmalı ve klinik bağlam gözetilerek dikkatli biçimde kullanılmalıdır.

PRIMARY score	PET	PET/CT
<p>Score 1 No pattern. Low grade activity only.</p>		
<p>Score 2 Diffuse TZ (Pattern A). It spares the prostate peripheral margin on fused PET/CT (red arrow). This pattern can have moderate variation in TZ intensity.</p>		
<p>Score 2 CZ activity (Pattern B). Frequently symmetrical. This pattern is classified as a PRIMARY score 4 if it extends to the prostate peripheral margin on fused PET/CT.</p>		

3. PSMA PET ve Evreleme

Görüntüleme yönteminin seçimi, klinik senaryolara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Başta PSMA PET olmak üzere, PET modaliteleri hastaların tedavi planlarını etkileyerek klinik yönetimde önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Ancak, uzun dönem sağkalım üzerindeki etkileri henüz net olarak ortaya konulmamıştır. Özellikle mpMRG ve belirli radyofarmasötikler ile yapılan PET görüntülemenin kliniklerdeki bütünleşmiş kullanımı, prostat kanserinin değerlendirilmesini ve yönetilmesine önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Bu gelişmeler, daha doğru teşhis, evre belirleme ve verimli takip süreçleri sağlayarak nihayetinde tedavi kararlarını ve hastaların klinik çıktılarını etkilemektedir (4).

3.1. Prostatik Lezyonun Değerlendirilmesi

Radikal prostatektomi ve standart pelvik lenf nodu diseksiyonu öncesinde PSMA PET/BT veya PSMA PET/MRG uygulanan 130 hasta ile yapılan bir klinik çalışmada PSMA PET'in intraprostatik lezyonları tespit etme başarısı morfolojik görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. İntraprostatik lezyonların tespitinde; PSMA PET'in duyarlılığı, özgüllüğü ve tanısallığı sırasıyla %78.2, %99.1 ve %95.7 olup bu oranlar morfolojik görüntülemeler için %29.1, %97.2 ve %86.1 olarak kaydedilmiştir (15). Prostat kanserinin evrelemede PSMA PET/BT'yi ele alan 4 ve 10 çalışmayı inceleyen iki meta-analiz, intraprostatik lezyonların değerlendirilmesinde havuzlanmış duyarlılığı sırasıyla %70 ve %71; havuzlanmış özgüllüğü ise sırasıyla %84 ve %92 olarak ortaya koymuştur (16, 17). İlgili 9 çalışmayı ele alan bir diğer meta-analizde ise PSMA PET/BT'nin intraprostatik lezyon saptama oranlarının %94-100 arasında değişkenlik gösterdiği ve pozitif prediktif değerlerin %84 olduğu dikkati çekmektedir (18). Toplamda 1227 hastadan oluşan 6 çalışmayı inceleyen meta-analizde ise PSMA PET/BT ile mpMRG'nin intraprostatik lezyonların tespitindeki etkinliği kıyaslanmıştır. PSMA PET/BT için havuzlanmış duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %87

ve %80 iken, mpMRG için bu değerler sırasıyla %84 ve %74 olarak kaydedilmiştir. Her iki modalitenin duyarlılığı ve özgüllüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup bu anlamda PSMA PET/BT ile mpMRG'nin intraprostatik lezyonların saptanmasında benzer etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir (19). PSMA PET (12 çalışma), mpMRG (13 çalışma) ve her iki modalitenin kombinasyonunu (5 çalışma) inceleyen meta-analizde; eğri altında kalan alan (AUC) 0.852 iken mpMRG'nin havuzlanmış duyarlılığının %64.7, özgüllüğünün ise %86.4 olduğu gösterilmiştir. PSMA PET'in, AUC: 0.889 iken duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %75.7 ve %87.1 olup iki modalitenin kombinasyonu için bu değerler %70.3 ve %81.9 olarak kaydedilmiştir (AUC: 0.796). Genel olarak, her iki modalitenin ve kombinasyonlarının intraprostatik lezyonların tespitinde olumlu sonuçlar ortaya koyduğu dikkati çekmektedir (20). PSMA PET/MRG modalitesini ele alan bir diğer meta-analizde, hasta bazlı incelemelerde intraprostatik lezyonların; %97.6 duyarlılık ve %73.9 özgüllük ile değerlendirilebildiği ortaya konulmuştur. Aynı grupta, lezyon bazlı analizlerde ise duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %72.1 ve %83.8 olduğu belirtilmiştir. Meta-regresyon analizi sonucunda duyarlılığın hasta bazlı analizlerde, lezyon bazlı analizlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, özgüllüğün ise her iki durumda da benzer izlendiği dikkati çekmiştir. Başta PIRADS 3 lezyonlarda olmak üzere, PSMA PET'in, mpMRG'yi tamamlayıcı rolüne dikkat çekilmekte ve lokal evrelemede PET/MRG'nin PET/BT'ye, özellikle de MRG-okült prostat kanseri olan hastaların ekstrakapsüller uzanımının tespitinde, daha üstün olabileceği düşünülmektedir (21). Bilinen prostat kanseri olan hastalarda PSMA PET'in intraprostatik lezyonlarda %42-98 duyarlılık ve %71-99 özgüllük sergilediğinin gösteren bir meta-analizde ise ekstrakapsüller uzanımının tespitinde kısıtlı olarak %47 duyarlılık, ancak %90 özgüllük dikkati çekmiştir. Ek olarak, seminal vezikül invazyonunun değişken düzeylerde %47-75 duyarlılık ve yüksek düzeyde %81-100 özgüllük ile saptanabildiği gösterilmiştir (22). Orta veya yüksek riskli prostat kanseri olan hastalarda yapılan prospektif bir klinik

çalışmada, radikal prostatektomi öncesinde uygulanan PSMA PET/BT ve mpMRG'nin etkinliği karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın %19'u orta riskli ve %81'i yüksek riskli olarak kaydedilmiş olup lezyon bazlı analizlerde intraprostatik tümörlerin saptanma oranları PSMA PET/BT'de, mpMRG'de ve PSMA PET/BT + mpMRG kombinasyonunda sırasıyla %85, %83 ve %87 olarak belirlenmiştir. Buna istinaden yapılan istatistiksel analizlerde PSMA PET/BT ve mpMRG modalitelerinin tekil kullanımı arasında anlamlı bir etkinlik farkı saptanmamış, ancak her iki modalitenin kombine kullanımı PSMA PET/BT'nin veya mpMRG'nin tekil kullanımına göre anlamlı ve belirgin olarak daha başarılı bulunmuştur. Öte yandan, mpMRG ile ekstrakapsüller uzanımın veya seminal vezikül invazyonunun tespitinde PSMA PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha üstün performans ortaya konulmuştur. PSMA PET/BT ve mpMRG modaliteleri intraprostatik lezyonların tespitinde benzer etkinlik göstermesine karşın orta-yüksek riskli prostat kanserinde primer lezyonun T-sınıflamasında mpMRG'nin ön planda olduğu dikkat çekmektedir. Dolayısıyla, mümkün olduğu sürece PSMA PET/BT'nin mpMRG ile birlikte kullanımının veya PSMA PET/MRG hibrit görüntülemenin lokal prostat kanserinin değerlendirilmesi ve klinik yönetiminde daha olumlu sonuçlar ortaya koyacağı görülmektedir (23). Bununla paralel olarak, toplamda 969 hastadan oluşan 23 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde PSMA PET/BT ve PSMA PET/MRG'nin intraprostatik lezyonların tespitinde tanısal doğruluk oranları sırasıyla %86 ve %97 olarak belirtilmiştir. Ek olarak, ekstrakapsüller uzanımın tespitinde PSMA PET/BT'nin tanısal doğruluğu %73 iken bu oran PSMA PET/MRG ile %77 olarak gösterilmiştir. Seminal vezikül invazyonunun tespitinde ise PSMA PET/BT ve PSMA PET/MRG modalitelerinin tanısal doğruluk oranları sırasıyla %87 ve %90 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, intraprostatik lezyon tespiti ve T-sınıflaması bağlamlarında; PSMA PET/MRG'nin tanısal doğruluk oranlarının mpMRG'ye kıyasla daha yüksek olduğu ancak, PSMA PET/BT ile mpMRG'nin, bahsedilen

prospektif çalışmadan farklı olarak, benzer doğruluk oranları gösterdiği vurgulanmaktadır (24). %26'sında seminal vezikül invazyonu histolojik olarak doğrulanmış 142 hastada radikal prostatektomi öncesinde yapılan PSMA PET ve mpMRG'yi kıyaslayan bir diğer klinik çalışmada, seminal vezikül invazyonunun PSMA PET ile %47 duyarlılık ve %87 özgüllük oranlarıyla saptandığı görülmüştür. mpMRG ile duyarlılık %30 olarak daha düşük kaydedilmiş olsa da özgüllük %99 olarak bildirilmiştir. Düşük duyarlılığına rağmen mpMRG'nin tanısal doğruluğu seminal vezikül invazyonunun tespitinde PSMA PET'e göre daha üstün kaydedilmiştir. Ancak, bu durum her iki modalitenin de radikal prostatektomi öncesinde hastalığın daha doğru değerlendirilmesi için birbirini tamamlayıcı yönlerine dikkat çekmektedir (25). Buna paralel olarak, PET ve MRG modalitelerinin hibrit kullanımının prostat kanserinin lokal evrelemedeki başarısı, 2431 hastadan oluşan 31 çalışmanın sistematik derlemede yapılan meta-analiz ile ortaya konulmuştur. Analiz sonucunda, orta - yüksek riskli prostat kanserinin primer evrelemede PSMA PET/MRG'nin mpMRG'ye göre ekstrakapsüller uzanımın (%78.7'ye %52.9) ve seminal vezikül invazyonunun (%66.7'ye %51) tespitinde daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (26). Toplamda 39 çalışmadan (3630 hasta) oluşan bir diğer meta-analizde PSMA PET/BT ve mpMRG'nin prostat kanserinin lokal evrelemedeki etkinlikleri kıyaslanmıştır. PSMA PET/BT'nin havuzlanmış duyarlılık oranları lokalize tümörlerde %84, T3a sınıflamasında (Ekstrakapsüller uzanım) %61 ve T3b sınıflamasında (Seminal vezikül invazyonu) %62 olarak bildirilmiştir. Lokalize tümörlerde, T3a ve T3b sınıflamalarında mpMRG ile saptanan duyarlılık oranları ise sırasıyla; %84, %67 ve %60 olup bu bağlamda mpMRG ile PSMA PET/BT modalitelerinin etkinlikleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Mevcut meta-analizde, alt grup incelemeleri de dahil olmak üzere, lokalize tümörlerde ve T sınıflamasında PSMA PET/BT ile mpMRG'nin birbirine benzer performans gösterdiği ve bazı benzer çalışmaların aksine iki modalitenin kombinasyonunun duyarlılık veya özgüllüğün arttırılmasına katkı sağlamadığı bildiril-

miştir. Bununla birlikte, alt grup analizlerinde PSA değeri <10 ng/ml olan olgularda benzer özgüllüğe rağmen PSMA PET/BT'nin mpMRG'ye göre daha yüksek duyarlılık sergilediğine dikkat çekilmiştir (27). Son olarak, prospektif DeTeCT çalışmasında %33.3'ü pT3a ve %13.3'ü pT3b olan 30 prostat kanseri hastasında PSMA PET/BT'nin lokal evreleme etkinliği incelenmiştir. Pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %83.3 ve %62.5 olmak üzere PSMA PET/BT'nin lokal-ileri (\geq pT3a) tümörlerin tespitinde duyarlılığı %35.7, özgüllüğü %93.8 olarak bildirilmiştir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla, pT3a alt grubunda; %20, %100, %100 ve %71.4 iken, pT3b alt grubunda; %75, %92.3, %60 ve %96 olarak kaydedilmiştir. Otuz hastanın prostat bezinde toplamda incelenen 420 segmentte; %30.7 oranda intraprostatik lezyon ve %29 oranda klinik önemi olan prostat kanseri raporlanmıştır. Segment bazlı analizlerde, araştırmacılar arası tam uzlaşma ile, PSMA PET/BT'nin klinik önemi olan prostat kanserini tespit etmede; duyarlılığı %61.4, özgüllüğü %88.3, pozitif prediktif değeri %68.1 ve negatif prediktif değeri %84.8 düzeylerinde belirlenmiştir. Araştırmacılar arasında tama yakın uzlaşma durumunda ise bu değerler sırasıyla; %84.4, %97.0, %92.0 ve %93.8 olarak bildirilmiştir (28).

Güncel bulgular; prostat kanseri hastalarında, intraprostatik lezyonların saptanmasında ve primer malignitenin T sınıflamasında PSMA PET modalitelerinin ve PSMA PET/BT - mpMRG kombinasyonunun anlamlı rolünü ortaya koymuştur. PSMA PET, geleneksel görüntüleme metotlarına göre duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk anlamında genel olarak üstün performans sergilemiştir. Ayrıca yapılan meta-analizlerde, PSMA PET/BT ve PSMA PET/MRG modalitelerinin intraprostatik lezyonların saptanmasında değişken duyarlılık (%42-98) gösterdiği, buna karşın görece tutarlı ve yüksek düzeylerde özgüllük (%71-99.1) sergilediği dikkati çekmiştir. Bununla birlikte, çoğu bulgu, PSMA PET'in mpMRG ile kombinasyonunun, özellikle lokal ileri prostat kanserinin değerlendirilmesinde, tanısal etkinliği arttırdığını göstermektedir. Bu anlamda, PSMA PET/BT ve

mpMRG intraprostatik lezyonlarında tespitinde yakın düzeylerde etkinlik gösterse de mpMRG'nin ekstrakapsüller uzanımının ve seminal vezikül invazyonunun tespitinde sergilediği yüksek tanısal doğruluk oranları özellikle orta-yüksek riskli prostat kanseri hastalarında lokal ileri hastalığın değerlendirilmesinde mpMRG'yi ön plana çıkarmaktadır. Nihayetinde, PSMA PET/BT - mpMRG kombinasyonunun veya PSMA PET/MRG hibrit görüntülemenin artan tanısal doğruluk eşliğinde, lokalize prostat kanserinin değerlendirilmesinde ve klinik yönetiminde etkin yöntemler olduğu görülmektedir. Sonuçta, PSMA PET'in prostat lezyonlarının tespitinde tanısal doğruluğu arttırdığı ve tedavi kararlarının alınmasında yol gösterici bir modalite olarak kullanılabilmesi ortaya konulmuştur.

3.2. Nodal Yayılımın Değerlendirilmesi

Orta-yüksek riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi ve standart pelvik lenf nodu diseksiyonu öncesinde PSMA PET/BT ve PSMA PET/MRG modalitelerinin etkinliğini 130 hastadan oluşan bir kohortta inceleyen klinik çalışmada; lenf nodu metastazlarının tespitinde tanısal doğruluğu inceleyen hasta bazlı ROC analizlerinde PSMA PET için eğri altında kalan alan 0.835, morfolojik görüntülemeler için ise 0.691 olarak kaydedilmiştir. Lenf nodlarında bölge bazlı analizlerde eğri altında kalan alanlar PSMA PET ve morfolojik görüntülemelerde sırasıyla 0.877 ve 0.704 olarak bildirilmiştir. Lenf nodu tespitinde morfolojik görüntülemelerin tanısal doğruluğu %86.1 iken, duyarlılığı %28.2, özgüllüğü %97.1, pozitif ve negatif prediktif değerleri ise %64.7 ve %87.7 olarak hesaplanmıştır. PSMA PET'in duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %73.5, %99.2, %94.5 ve %95.2 olup tanısal doğruluk %95.1 olarak morfolojik görüntülemelere göre üstün olarak raporlanmıştır (15). Prostat kanserinin lokal evrelemede, PSMA PET/BT'nin etkinliğini geleneksel görüntüleme metotlarıyla kıyaslayan çok merkezli, randomize ProPSMA çalışmasında 300 hasta birinci basamakta uygulanan görüntüleme modalitesine göre 1:1 oranda randomize edilmiştir (PSMA PET/BT:

edilmiştir. Ancak, duyarlılık %84 oranında bildirilmiştir. Yine literatüre benzer olarak, duyarlılık özgülüğün gerisinde kalsa da PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesine yönelik yapılan analizlerde eğri altında kalan 0.97 ve duyarlılık ile özgülük arasındaki dengeyi yansıtan Youden indeksi ise 0.79 olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla bulgular, PSMA PET/BT'nin orta-yüksek riskli prostat kanserinde preoperatif lenf nodu evrelemede etkin ve dengeli bir metot olarak kullanılabileceğini göstermektedir (32). Öte yandan, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu prostat kanserinde nodal evreleme açısından altın standart olarak görülmektedir. Bunu temel alan prospektif SALT çalışmasında, preoperatif dönemde yapılan PSMA /BT'nin nodal evreleme başarısı, 117 prostat kanseri hastasında genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada, diseksiyon kararı, MSKCC nomogramına göre lenf nodu tutulumu riski \geq %8 olmasına veya olguların yüksek risk özelliklerini (PSA > 20 ng/ml, Gleason skoru: 8-10 veya >cT2c şüphesi) barındırmasına göre alınmıştır (33, 34). Dahil edilen hastaların 17'sinde (%14.5) bölgesel lenf nodu metastazları histolojik olarak doğrulanmıştır. Hasta bazlı analizlerde, preoperatif PSMA PET/BT'nin duyarlılığı, özgülüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla; %41.2, %94, %53.8 ve %90.4 olarak raporlanmıştır. Özgülüğü oldukça yüksek olsa da duyarlılığı kısıtlı kaldığından PSMA PET/BT'nin tanısal lenf nodu diseksiyonunun yerini tamamen alamayacağı görülmektedir. Ancak, ortaya konulan yüksek negatif prediktif değer, PSMA PET/BT'si negatif çoğu olguda, altın standart olarak görülse de invaziv bir işlem olan diseksiyondan kaçınılması bağlamında umut vadetmektedir. Yine de preoperatif dönemde PSMA PET/BT'den bu anlamda fayda görebilecek belirli hasta gruplarının özellikleri gelecek çalışmalarla daha detaylı tanımlanmalı ve SALT çalışmasında izlenen düşük nodal metastaz prevalansı (%14.5) kayda değer bir kısıtlılık olarak göz önünde bulundurulmalıdır (35). Özellikle nodal metastazın tespiti hususunda, lenf nodlarının boyutu PSMA PET çıktılarını önemli ölçüde etkileyen bir özellik olarak karşımıza

çıkılmaktadır. Lenf nodu metastazının tespitinde PSMA PET'in duyarlılığı %15-96 ve özgülüğü %88-100 oranlarında raporlanan 34 çalışmayı inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analizde buna değinilmiştir. Bu bağlamda, histolojik incelemelerle kıyaslandığında PSMA PET tetkikinde izlenen gerçek pozitif lenf nodlarının medyan boyutları 4 – 13.6 mm iken yanlış negatif lenf nodlarının medyan boyutları 2.5 – 5 mm olarak raporlanmıştır. Buradan yola çıkarak, metastatik lenf nodu boyutlarının negatif prediktif değeri etkileyen önemli bir faktör olduğu görülebilmektedir (22). Prospektif, çok merkezli bir faz III çalışmada orta-yüksek riskli prostat kanseri olan prostatektomi adayı 764 hastada preoperatif evreleme amacıyla PSMA PET/BT yapılmıştır. Dahil edilen hastalarında 277'sinde (%36) prostatektomi ve lenf nodu diseksiyonu kararı alınmış olup bu hasta kohortunda PSMA PET/BT'nin tanısal etkinliği histolojik değerlendirmeler ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Diseksiyon sonrasında, 277 hastanın 75'inde (%27) pelvik nodal metastaz tespit edilmiştir. PSMA PET/BT ise 277 hastanın 40'ında (%14) pozitif pelvik nodal tutulum göstermiştir. Analiz sonucunda, pelvik nodal metastazın tespitinde PSMA PET/BT'nin duyarlılığı, özgülüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla; %40, %95, %75 ve %81 olarak bildirilmiştir (36). Benzer olarak, yüksek riskli prostat kanseri olan 384 hastadan oluşan kohortta prostatektomi ve lenf nodu diseksiyonu öncesi PSMA PET/BT'nin tanısal etkinliğini inceleyen OSPREY çalışmasında operasyon geçiren 252 hasta analiz edilmiştir. Analiz edilen kohortta, PSMA PET/BT'nin pelvik lenf nodu tespitindeki duyarlılığı %40.3 ve özgülüğü %97.9 olarak bildirilmiştir. Medyan pozitif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla; %86.7 ve %83.2 olarak hesaplanmıştır (37). Orta – yüksek riskli prostat kanserinde preoperatif PSMA PET/BT'nin etkinliğini genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonuyla kıyaslamalı olarak inceleyen bir diğer prospektif klinik çalışmada (MINT çalışması) 99 hasta analize dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların %30.3'ünde lenf nodu metastazı histolojik olarak doğrulanmıştır. Hasta bazlı analizlerde; duyarlılık,

özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla; %53.3, %89.9, %69.6 ve %81.6 olup nodal bölge bazlı analizlerde ise bu değerler; %12.9, %97.7, %23.5 ve %95.3 olarak raporlanmıştır (38). Yapılan klinik çalışmalarda, pozitif ve negatif prediktif değerler yer yer varyasyon gösterse de lenf nodlarının tespitinde PSMA PET'in genel olarak tutarlı biçimde yüksek düzeylerde özgüllük sergilediği ancak duyarlılığın ise kısıtlı olarak seyrettiği görülmüştür. Bu anlamda, PSMA PET'in lenf nodu diseksiyonunun yerini tamamen dolduramayacağı bir kez daha gözlenmekte ancak preoperatif değerlendirmede önemli bir araç olarak ön plana çıktığı dikkat çekmektedir (36-38). PSMA PET/BT'nin bölgesel lenf nodu metastazı saptanmasındaki tanısal doğruluğu pelvik lenf nodu diseksiyonu ile kıyaslamalı olarak, 27 çalışmayı (2832 hasta) ele alan bir meta-analizle de değerlendirilmiştir. Çalışmalar arasında orta düzeyli heterojenite gözlenirken, PSMA PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri hasta bazlı analizlerde sırasıyla; %58, %95, %79 ve %87 olarak belirlenmiştir. Tanısal doğruluk ROC analiziyle incelendiğinde ise eğri altında kalan alan 0.84 olarak raporlanmıştır. Lezyon bazlı analizlerde, metastatik lenf nodunun tespit edilmesinde PSMA PET/BT'nin %97 düzeyinde dikkat çekici bir negatif prediktif değer ortaya koyduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, alt grup analizlerinde çeşitli çalışmalardan toplanan veriler havuzlanarak prostat kanseri risk gruplarının PSMA PET/BT'nin etkinliği ile olan ilişkileri incelenmiştir. Buna göre; yüksek riskli kohort için 9, orta riskli kohort için 1, orta-yüksek (karışık) risk kohort için 15 ve risk sınıfı belirtilmemiş kohort için 2 çalışma analize dahil edilmiştir. Nihayetinde, duyarlılık oranları kohortlar arasında varyasyon göstermiş olup PSMA PET/BT'nin metastatik lenf nodlarını tespit etme duyarlılığı; yüksek risk kohortunda %54, orta risk kohortunda %93, karışık risk kohortunda %58 ve risk sınıfı belirtilmemiş kohortta %56 olarak hesaplanmıştır. Yapılan univaryans meta-regresyon analizinde risk grupları arasında anlamlı fark saptandığı bildirilmiştir. PSMA PET/BT'nin özgüllüğü ise aynı kohortlarında sırasıyla; %95, %96, %94 ve %98 ola-

rak bildirilmiş olup risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak, pozitif ve negatif prediktif değerler de risk grupları arasında varyasyon göstermiştir. Pozitif prediktif değer, yüksek risk kohortunda %77, orta risk kohortunda %93, karışık risk grubunda %77 ve risk sınıfı belirtilmemiş kohortta %90 olarak raporlanmış ancak meta-regresyon analizi sonucunda risk grupları arasında pozitif prediktif değer açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Buna karşın negatif prediktif değer açısından risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup yüksek risk, orta risk, karışık risk ve risk sınıfı belirtilmemiş kohortlarda negatif prediktif değer sırasıyla %83, %96, %88 ve %88 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, meta-analize dahil edilen çalışmalar içerisinde saptanan lenf nodu metastazlarının medyan prevalansı %26 olup pozitif ve negatif prediktif değerler alt gruplarda yüksek ve düşük lenf nodu prevalansına göre de analiz edilmiştir. Buna göre, lenf nodu prevalansı %5'ten %40'a yükseldiğinde pozitif prediktif değer %59'dan %91'e kayda değer bir artış sergilemiştir. Negatif prediktif değer ise aynı prevalans artışı söz konusu olduğunda %99'dan %84'e belirgin bir düşüş kaydetmiştir. Bulgular ışığında PSMA PET/BT, prostat kanserinin primer nodal evrelemede ön planda yüksek özgüllük ile oldukça başarılı bir tanısal doğruluk ortaya koymaktadır. Sergilenen yüksek negatif prediktif değerler, lenf nodu metastazı riski düşük olan hastalarda lüzumsuz lenf nodu diseksiyonu sayılarının azaltılması açısından PSMA PET/BT'nin potansiyelini göstermektedir. Ancak, görünen o ki yüksek riskli prostat kanserinin nodal evrelemede, negatif bir PSMA PET/BT tetkiki, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunun yerini doldurabilecek tanısal performansa sahip değildir (39).

Preoperatif PSMA PET/BT'nin prostat kanserinin nodal evrelemedeki etkinliğinin yanı sıra PET bulgularının primer tedavi yanıtı ile ilişkisi, nüks hastaların bölgesel evrelemesi ve PSMA PET'in radyo-kılavuzlu cerrahide kullanımı, çeşitli çalışmalara konu edilmiştir. Preoperatif PSMA PET/BT ile yapılan nodal

evrelemenin, cerrahi yanıt (PSA<0.03 ng/ml) ile ilişkisini inceleyen klinik bir çalışmada radikal prostatektomi olan ve 101'i lenf nodu diseksiyonu geçiren 142 hasta analiz edilmiştir. Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların 73'ünde PSMA PET/BT negatif olup histolojik incelemelerle karşılaştırıldığında, bu hastaların 61'i (%84) gerçek negatif, 12'si ise (%16) yanlış negatif olarak bildirilmiştir. Çalışmada, PSMA-pozitif lenf nodu varlığının cerrahi yanıt açısından güçlü bir prediktif parametre olduğu ortaya konulmuştur. PSMA PET/BT'de pozitif lenf nodu saptanmayan olgularda cerrahi yanıt oranı %79 iken, PSMA-pozitif lenf nodu saptanan olgularda cerrahi yanıt %25 olarak bildirilmiştir. Ek olarak, alt grup analizlerinde PSMA PET/BT'de lenf nodu negatif ancak, histolojik incelemelerde lenf nodu pozitif olan olgularda dahi dikkat çekici bir şekilde cerrahi yanıt oranının %75 (9/12) olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, beklendiği üzere en yüksek cerrahi yanıt oranı %80 ile hem PSMA PET/BT'si hem de histolojisi negatif olan olgularda kaydedilirken en düşük cerrahi yanıt oranı %14 ile PSMA-pozitif, histoloji pozitif olgularda izlenmiştir. Bununla birlikte, olguların çoğunda PSMA PET/BT'ye ek olarak uygulanan MRG (112/142) tetkikinde lenf nodlarının tespitinde daha düşük duyarlılık gözlenmiş olup MRG bulgularının cerrahi yanıt açısından prediktif değerinin olmadığı bildirilmiştir (25). Küratif primer tedavi öyküsü ve biyokimyasal nüksü olan hastalarda salvaj lenf nodu diseksiyonu öncesinde PSMA PET'in lokal evreleme etkinliği, yapılan bir meta-analiz ile incelenmiştir. Lezyon bazlı analizlerde, PSMA PET'in lenf nodlarının saptanmasında %84 duyarlılık ve %97 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir. Nodal bölge bazlı analizlerde ise duyarlılık %82, özgüllük ise %95 olarak kaydedilmiştir. Böylelikle, biyokimyasal nüks hastalarında salvaj lenf nodu diseksiyonu öncesinde PSMA PET'in yüksek doğrulukta tanısal performans gösterdiği ve klinik yönetime üzerine potansiyel etkisi ortaya konulmuştur (40). PSMA PET/MRG'nin robot yardımlı radyo-kılavuzlu cerrahide kullanımı, geleneksel görüntüleme metotlarıyla cN0cM0 olarak sınıflanan, orta-yüksek riskli prostat kanseri ve lenf nodu metastaz riski >%5 olan 12 hastada faz II bir

klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Operasyondan önceki gün hastalara ^{99m}Tc-PSMA-I&S IV enjeksiyonu uygulanmış, SPECT/BT görüntülemesi yapılmış ve operasyon günü intraoperatif gama probu ile tespit edilen pozitif lenf nodlarının (Zemine göre ≥ 2 sayım) eksizyonunu takiben genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Hastaların 4'ü (%33) orta riskli, 6'sı (%50) yüksek riskli ve 2'si (%17) lokal ileri prostat kanseri olarak sınıflandırılmıştır. PSMA PET/BT ile patolojik lenf nodu tutulumu hastaların 2'sinde (%17) gözlenmiş olup medyan operasyon süresi, kan kaybı ve yatış süresi sırasıyla; 230 dk, 100 ml ve 5 gün olarak raporlanmıştır. Bu sürede advers etki veya intraoperatif komplikasyon saptanmamıştır. Yalnız, hastaların birinde 30 gün sonra komplikasyon gelişmiştir (Clavien-Dindo II). Pelvik lenf nodu diseksiyonu sonucunda 3 hastada (%25) lenf nodu metastazı saptanmıştır. PSMA ile radyo-kılavuzlu cerrahi 96 lenf nodu istasyonunda yapılan bölge bazlı analizlerde %63 duyarlılık, %99 özgüllük, %83 pozitif prediktif değer ve %96 negatif prediktif değer ortaya koymuştur. Hasta bazlı analizlerde ise bu değerler sırasıyla; %67, %100, %100 ve %90 olarak raporlanmıştır. PSMA ile robot yardımlı radyo-kılavuzlu cerrahi yüksek özgüllük ve suboptimal duyarlılık göstermiştir (41). Söz konusu yöntemin etkili ve güvenli bir yaklaşım olabileceği izlenmiş ancak, daha geniş bir örneklemede bulguların desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Yapılan klinik çalışmalar ve meta-analizler, orta-yüksek riskli prostat kanserinde PSMA PET'in primer lokal evrelemede etkin bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, geleneksel metotlar ile kıyaslandığında PSMA PET'in patolojik lenf nodlarının tespitinde üstün duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerler sergilediği dikkati çekmektedir. Lokal evrelemede, geleneksel görüntülemelere göre sergilediği artmış tanısal doğruluk, PSMA PET'in klinik yönetim ve cerrahi planlama üzerinde önemli etkiler göstermesini sağlamıştır. Bununla birlikte; geleneksel görüntülemelere göre üstün olsa da hasta, lezyon ve nodal bölge analizlerinde PSMA PET'in patolojik lenf nodu saptanmasında kısıtlı duyarlılık gösterdiği

göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde tutarlı bir biçimde izlenen yüksek tanısal doğruluk ise genel olarak saptanan yüksek özgüllük ve negatif prediktif değer ile açıklanabilmektedir. Ek olarak, ortaya konulan yüksek negatif prediktif değerler lenf nodu metastazı riski düşük olan hastalarda lüzumsuz lenf nodu diseksiyonu sayılarının azaltılması açısından PSMA PET'in potansiyeline işaret etmekte ancak, özellikle de yüksek riskli olgular söz konusu olduğunda güncel bulgular, PSMA PET tetkiklerinin lenf nodu evrelemede altın standart olarak kabul edilen genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunun yerini tamamen dolduramayacağını göstermektedir. Histolojik incelemelerle kıyaslamalı olarak yapılan analizlerde ise PSMA PET'in tanısal performansının lenf nodu boyutlarıyla, risk gruplarıyla ve tespit edilen lenf nodu prevalansı ile yakından ilişkili olduğu dikkati çekmektedir. Sonuçta, PSMA PET tetkiki prostat kanserinin preoperatif nodal evrelemede dengeli ve etkin bir modalite olarak ön plana çıkmakta olup bunun yanı sıra cerrahi yanıt açısından prediktif öneme sahip olması, salvaj lenf nodu diseksiyonu öncesinde kayda değer klinik etki sağlaması ve radyo-kılavuzlu cerrahide umut verici sonuçlar göstermesi PSMA PET'in evrelemede de ötesinde hasta yönetimine rol oynayabileceğini de göstermektedir.

4. Sonuç ve Öneriler

Güncel kanıtlar ışığında, orta-yüksek riskli prostat kanseri olgularının lokal evrelemesi ve preoperatif değerlendirilmesi yönünden PSMA PET modalitelerinin birinci basamakta yüksek düzeyde etkili olduğu görülmektedir. Yapılan klinik çalışmalara ve meta-analizlere göre PSMA PET, intraprostatik lezyonların tespitinde ve primer tümörün evrelemede üstün performans sergilemiştir. Ancak, PSMA PET modalitelerinin mpMRG ile kombinasyonunun özellikle de lokal ileri prostat kanseri başta olmak üzere primer evrelemede etkin bir biçimde tanısal doğruluğu arttırdığı ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, geleneksel görüntülemelerle kıyaslandığında, PSMA PET'in preoperatif nodal evrelemede

duyarlılığı, özgüllüğü ve genel tanısal doğruluğu anlamlı düzeylerde yükselttiği görülmüştür. Yükselen tanısal doğruluk oranlarının, tedavi planlaması ve klinik sonuçlar üzerinde olumlu etkileri göz önüne alındığında, PSMA PET'in preoperatif dönemdeki çarpıcı rolü dikkat çekmektedir. Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunun yerini tamamen alması da raporlanan yüksek negatif prediktif değerler dolayısıyla PSMA PET'in, metastaz riski düşük olgularda gereksiz diseksiyon sayısını potansiyel olarak azaltabileceği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, PSMA PET modalitelerinin özellikle de mpMRG kombinasyonu ile birlikte prostat kanseri hastalarının tanısal ve evreleme süreçlerine entegre edilmesi önerilir. Bu yaklaşımın, tümör lokalizasyonu ve lokal evrelemede yüksek doğruluk ile tedavi kararlarını kolaylaştıracağı ve prostat kanserinde daha iyi klinik çıktılar doğuracağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, gelecek çalışmalarda varlığı artarak görülecek olan bireyselleştirilmiş yaklaşımların önünü açan PSMA PET'in bütünüyle lokal prostat kanserinin yönetiminde, transformatif potansiyeli dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Kavoussi PK. "Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System: Prostate" In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology, E-Book: 3-Volume Set. Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 1378-1380.
2. Ginzburg S, Corcoran AT, Kutikov A. "Bladder, prostate and urethra: Prostate" In: Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, E-Book. Netherlands: Elsevier Limited; 2016. p. 1267-1268.
3. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. New York, Springer; 2017.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Version 4.2023 — 07.09.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Erişim tarihi: Ekim 2023.
5. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1443(1-2):113-127. doi:10.1016/s0167-4781(98)00200-0
6. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
7. Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell*. 2003;14(12):4835-4845. doi:10.1091/mbc.e02-11-0731

8. Juzeniene A, Stenberg VY, Bruland ØS, Larsen RH. Preclinical and Clinical Status of PSMA-Targeted Alpha Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):779. Published 2021 Feb 13. doi:10.3390/cancers13040779
9. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;196(2):382-391. doi:10.1016/j.juro.2016.02.2969
10. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using 177Lu-PSMA I&T and 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1199-1207. doi:10.2967/jnumed.121.262713
11. Emmett L, Papa N, Buteau J, et al. The PRIMARY Score: Using Intraprostatic 68Ga-PSMA PET/CT Patterns to Optimize Prostate Cancer Diagnosis. *J Nucl Med*. 2022;63(11):1644-1650. doi:10.2967/jnumed.121.263448
12. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoal801993
13. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT [published correction appears in *J Nucl Med*. 2018 Jun;59(6):992]. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-478. doi:10.2967/jnumed.117.198119
14. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol*. 2023;83(5):405-412. doi:10.1016/j.eururo.2023.02.002
15. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436-1443. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
16. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018 Sep;4(5):686-693. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.002.
17. Jeet V, Parkinson B, Song R, Sharma R, Hoyle M. Histopathologically Validated Diagnostic Accuracy of PSMA-PET/CT in the Primary and Secondary Staging of Prostate Cancer and the Impact of PSMA-PET/CT on Clinical Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *Semin Nucl Med*. 2023 Sep;53(5):706-718. doi: 10.1053/j.semnucmed.2023.02.006.
18. Huang YT, Tseng NC, Chen YK, Huang KH, Lin HY, Huang YY, et al. The Detection Performance of 18 F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 PET/CT in Primary Prostate Cancer : A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2022 Sep 1;47(9):755-762. doi: 10.1097/RLU.0000000000004228.
19. Ren X, Nur Salihin Yusoff M, Hartini Mohd Taib N, Zhang L, Wang K. 68Ga-prostate specific membrane antigen-11 PET/CT versus multiparametric MRI in the detection of primary prostate cancer: A systematic review and head-to-head comparative meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2024 Jan;170:111274. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111274.
20. Dhar A, Cendejas-Gomez JJ, Castro Mendez L, Boldt G, McArthur E, Zamboglou C, Bauman G. Using multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to detect and delineate the gross tumour volume of intraprostatic lesions - A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2024 Mar;192:110070. doi: 10.1016/j.radonc.2023.110070.
21. Mapelli P, Ghezzi S, Spataro A, Bezzi C, Samanes Gajate AM, Chiti A, et al. Systematic Review and Metanalysis on the Role of Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging for Intraprostatic Tumour Assessment. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2023 Nov;31(4):605-611. doi: 10.1016/j.mric.2023.06.006.
22. Hernes E, Revheim ME, Hole KH, Tulipan AJ, Stromme H, Lilleby W, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET for Assessment of Primary and Recurrent Prostate Cancer with Histopathology as Reference Standard: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PET Clin*. 2021 Apr;16(2):147-165. doi: 10.1016/j.cpet.2020.12.001.
23. Sonni I, Felker ER, Lenis AT, Sisk AE, Bahri S, Allen-Auerbach M, et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with a Histopathology Gold Standard in the Detection, Intraprostatic Localization, and Determination of Local Extension of Primary Prostate Cancer: Results from a Prospective Single-Center Imaging Trial. *J Nucl Med*. 2022 Jun;63(6):847-854. doi: 10.2967/jnumed.121.262398.
24. Gossili F, Mogensen AW, Konnerup TC, Bouchelouche K, Alberts I, Afshar-Oromieh A, Zacho HD. The diagnostic accuracy of radio-labeled PSMA-ligand PET for tumour staging in newly diagnosed prostate cancer patients compared to histopathology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Dec;51(1):281-294. doi: 10.1007/s00259-023-06392-0.
25. Nandurkar R, van Leeuwen P, Stricker P, Woo H, Kooner R, Yuen C, et al. 68Ga-HBEDD PSMA-11 PET/CT staging prior to radical prostatectomy in prostate cancer patients: Diagnostic and predictive value for the biochemical response to surgery. *Br J Radiol*. 2019 Mar;92(1095):20180667. doi: 10.1259/bjr.20180667.
26. Chow KM, So WZ, Lee HJ, Lee A, Yap DWT, Takwoingi Y, et al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2023 Jul;84(1):36-48. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.001.
27. Wang YF, Lo CY, Chen LY, Chang CW, Huang YT, Huang YY, et al. Comparing the Detection Performance Between Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Patients With Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2023 Jul 1;48(7):e321-e331. doi: 10.1097/RLU.0000000000004646.
28. Bodar YJL, Jansen BHE, van der Voorn JP, Zwezerijnen GJC, Meijer D, Nieuwenhuijzen JA, et al. Detection of prostate cancer with 18F-DCFPyL PET/CT compared to final histopathology of radical prostatectomy specimens: is PSMA-targeted biopsy feasible? The DeTeCT trial. *World J Urol*. 2021 Jul;39(7):2439-2446. doi: 10.1007/s00345-020-03490-8.
29. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomi-

- sed, multicentre study. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
30. Szigeti F, Schweighofer-Zwink G, Meissnitzer M, Hauser-Kronberger C, Hitzl W, Kunit T, et al. Incremental Impact of [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT in Primary N and M Staging of Prostate Cancer Prior to Curative-Intent Surgery: a Prospective Clinical Trial in Comparison with mpMRI. *Mol Imaging Biol*. 2022 Feb;24(1):50-59. doi: 10.1007/s11307-021-01650-9.
 31. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. 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):387-395.
 32. Peng L, Li J, Meng C, Li J, You C, Tang D, et al. Can ⁶⁸Ga-prostate specific membrane antigen positron emission tomography/computerized tomography provide an accurate lymph node staging for patients with medium/high risk prostate cancer? A diagnostic meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2020 Oct 1;15(1):227. doi: 10.1186/s13014-020-01675-4.
 33. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. In: MSKCC, editor. https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients: MSKCC.
 34. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
 35. Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, Meijer D, van der Voorn JP, Nieuwenhuijzen JA, et al. Pelvic lymph-node staging with ¹⁸F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):509-520. doi: 10.1007/s00259-020-04974-w.
 36. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic Accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Nov 1;7(11):1635-1642. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3771.
 37. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with ¹⁸F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPReY). *J Urol*. 2021 Jul;206(1):52-61. doi: 10.1097/JU.0000000000001698.
 38. Hermsen R, Wedick EBC, Vinken MJM, van Kalmthout LWM, Küsters-Vandeveldde HVN, Wijers CHW, et al. Lymph node staging with fluorine-18 prostate specific membrane antigen 1007-positron emission tomography/computed tomography in newly diagnosed intermediate- to high-risk prostate cancer using histopathological evaluation of extended pelvic node dissection as reference. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Sep;49(11):3929-3937. doi: 10.1007/s00259-022-05827-4.
 39. Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, de Angelis M, Barletta F, et al. Can Negative Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Avoid the Need for Pelvic Lymph Node Dissection in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients? A Systematic Review and Meta-analysis with Backup Histology as Reference Standard. *Eur Urol Oncol*. 2022 Feb;5(1):1-17. doi: 10.1016/j.euo.2021.08.001.
 40. Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Iwata T, Parizi MK, Foerster B, et al. Performance of [⁶⁸Ga] Ga-PSMA 11 PET for detecting prostate cancer in the lymph nodes before salvage lymph node dissection: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Mar;23(1):1-10. doi: 10.1038/s41391-019-0156-z.
 41. Gandaglia G, Mazzone E, Stabile A, Pellegrino A, Cucchiara V, Barletta F, et al. Prostate-specific membrane antigen Radioguided Surgery to Detect Nodal Metastases in Primary Prostate Cancer Patients Undergoing Robot-assisted Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection: Results of a Planned Interim Analysis of a Prospective Phase 2 Study. *Eur Urol*. 2022 Oct;82(4):411-418. doi: 10.1016/j.eururo.2022.06.002.

Aktif İzlemede Multiparametrik Prostat MR Kullanımı

Cihan Demirel

İstanbul Aydın Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Özet:

Prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanımı ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile prostat kanseri tanı sıklığı artmış (aşırı tanı) ve bu da beraberinde aşırı tedaviyi getirmiştir. Son dekadlarda aşırı tedavinin önüne geçmek için klinik olarak uygun olan düşük riskli hastalarda kesin tedaviyi erteleyerek veya geciktirerek hastaların yaşam kalitesini korumak ve aynı zamanda kesin tedaviyi uygulama potansiyelini devam ettirmek için seri PSA ölçümleri, fizik muayene ve tekrarlayan biyopsilere dayanan aktif izlem (AI) kavramı ortaya atılmıştır.

Aktif izlem sırasında en çok tartışılan konu seri biyopsilerin hastaya getireceği maliyet ve komplikasyon yüküdür, bu yükü azaltmak amaçlı birçok fikir ortaya atılmıştır. Genel kanı AI protokolünün hastaya göre belirlenmesi ve biyopsi zamanına karar vermek için PSA dinamiklerinin multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ile birlikte kullanılmasıdır. Ancak mevcut çalışmaların hiçbirinin sonucu ve bu çalışmalara bağlı olarak yazılan kılavuzlar henüz eldeki veriler ile hiçbir tetkikin veya görüntülemenin seri biyopsilerin yerini alamayaca-

ğını vurgulamaktadır ve bunların ancak hastalığın seyri ile ilgili öngöründe bulunmaya faydalı olabileceği yönündedir.

Giriş:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO-GLOBOCAN) 2024 verilerine göre tüm Dünya'da prostat kanseri görülme sıklığı bakımından %14,2 ile, akciğer kanserinden (%15.2) sonra 2. en sık görülen solid organ kanseridir ve kanserden ölüm sebepleri arasında ise %7.3 ile 5. sıradadır (1). Bununla birlikte, tanı anında erkeklerin çoğunda, başlangıçta tedavi edilmese bile zarar görme olasılığı düşük olan düşük riskli tümörler tespit edilmektedir (aşırı tanı) (2). Ayrıca, prostat kanseri tedavi yöntemleri genellikle ereksiyon problemlerine, idrar inkontinansına sebep olabilen veya bağırsakla ilgili yaşam kalitesini tehlikeye atan invaziv tedavilerdir (3).

Bu nedenle aşırı tanı nedeniyle uygulanacak aşırı tedavilere bağlı komplikasyonları önlemek amacı ile bir grup hastanın invaziv tedavi uygulanmadan da gerektiğinde müdahale edilebilecek şekilde takip edilebileceği fikri ortaya atılmış ve bu hasta grubu-

nun hangisi olacağını belirlemek için de risk grupları standardize edilmiştir. Günümüzde bu standardizasyonda EAU, AUA ve NCCN kılavuzları başta olmak üzere prostat kanseri ile ilgili tüm kılavuzlarda D'Amico' nun sınıflandırması temel alınmaktadır. Zaman içinde bu sınıflandırmada birçok güncelleme yapılmıştır. EAU ve AUA tarafından son kılavuzlarda kabul edilen üçlü sınıflama iken (düşük-orta ve yüksek), NCCN kılavuzları dördü sınıflamayı (çok düşük-düşük-orta ve yüksek) kabul etmektedir (**Tablo 1**) (4-6). Yapılan birçok randomize kontrollü çalışmanın sonucuna dayanarak kılavuzlarda 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan çok düşük ve düşük risk grubundaki erkeklere aktif izlem (AI) önerilirken, yine olumlu orta riskli gruba giren hastalarla da AI'in tartışılması gerektiği belirtilmektedir.

Sonuç olarak AI; çok düşük, düşük ve dikkatle seçilmiş olumlu orta riskli prostat kanseri olan hastalar için küratif tedavi yerine önerilen bir tedavi alternatifi olarak ortaya çıkmıştır.

Aktif İzlem

Aktif izlemin amacı, prostat kanserinin ölüme veya önemli morbiditeye neden olma olasılığının düşük olduğu durumlarda kesin tedaviyi erteleterek veya geciktirerek hastaların yaşam kalitesini korumak ve aynı zamanda kesin tedaviyi uygulama potansiyelini sağlamaktır (7). Aktif izlem altındaki hastalar, seri PSA ölçümleri, klinik muayene, multiparametrik MRG (mpMRG) ve tekrarlanan prostat biyopsilerinden oluşan düzenli takip ile yapılandırılmış gözetim programları aracılığıyla yakın gözetim altında tutulmaktadır. Bu yakın takip sayesinde de potansiyel olarak önemli bir hastalığın gelişmesi halinde küratif tedavi şansını hep korumaktadırlar.

Halen tüm Dünya'da standart uygulanan ortak bir AI protokolü yoktur, bu nedenle küratif tedaviler ile AI'i karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamaktadır. Ancak bazı büyük merkezlerin kendi AI protokollerini kullanarak yaptıkları RKÇ

Tablo 1: Çeşitli kılavuzlara göre prostat kanserinde risk sınıflaması.

Tablo 1A: EAU Kılavuzlarına göre prostat kanserinde risk sınıflaması (4).			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/ml ve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-T2a*	PSA 10-20 ng/ml ve GS = 7 (ISUP grade 2/3) ve cT2b*	PSA > 20 ng/ml ve GS > 7 (ISUP grade 4/5) ve cT2c*	Herhangi bir PSA Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP grade) cT3-4 veya N+**
Lokalize			Lokal İleri

*PRM bulgularına göre

** Bilgisayarlı Tomografi/kemik sintigrafisine göre

Tablo 1B: AUA Kılavuzlarına göre prostat kanserinde risk sınıflaması (5).

Düşük Risk	PSA < 10 ng/ml VE GS < 7 (ISUP grade 1) VE evre cT1-T2a
Orta Risk	PSA 10-20 ng/ml VE GS = 7 (ISUP grade 2/3) VEYA evre cT2b-c
	Olumlu: Grade grup 1 VE PSA 10-<20 ng/ml VEYA cT2b-c VE <%50 kor pozitifliği * VEYA Grade grup 2 VE PSA < 10 ng/ml VE cT1-2a VE < %50 kor pozitifliği
	Olumsuz: Grade grup 1 VE PSA 10-<20 ng/ml VE cT2b-c VEYA Grade grup 2 VE PSA < 10 ng/ml VE/VEYA cT2b-c VE/VEYA ≥ %50 kor pozitifliği VEYA Grade grup 3 VE PSA < 20ng/ml
Yüksek Risk	PSA ≥20 ng/ml VEYA Grade grup 4-5 VEYA cT3

*Pozitif biyopsi korlarının yüzdesi, kanser içeren toplam kor sayısının elde edilen toplam kor sayısına bölünmesiyle elde edilir (%). Bu, pozitif bir kor içindeki kanser yüzdesi değildir. Risk sınıflandırması için pozitif biyopsi korlarının yüzdesinin değerlendirilmesiyle ilgili olarak, biyopsi öncesi manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) ve ardından hedefe yönelik biyopsilerin artan kullanımıyla, hedeflenen bir lezyondan birden fazla kor elde edilebileceği kabul edilmektedir. Aynı lezyondan alınan birden fazla kor tek bir kor olarak değerlendirilmelidir (yani, risk değerlendirmesinde pozitif kor yüzdesinin hesaplanması için). Tüm korlar negatifse, bu tek bir negatif kor olarak kabul edilir. Aynı lezyondan alınan bir veya daha fazla kor pozitifse, bu tek bir pozitif kor olarak kabul edilir ve risk sınıflandırması için en yüksek Gleason skoru kullanılır.

Tablo 1C: NCCN Kılavuzlarına göre prostat kanserinde risk sınıflaması (6)			
Risk grubu			
Çok Düşük	Aşağıdakilerin hepsini sağlamalı: <ul style="list-style-type: none"> cT1c Grade grup 1 PSA <10 mg/ml <3 kor pozitifliği, her bir pozitif korda ≤%50 kanserli doku PSA dansitesi <0.15 ng/ml/gr 		
Düşük	Aşağıdakilerin hepsini sağlayan ancak çok düşük risk için uygun olmayan hastalar: <ul style="list-style-type: none"> cT1–cT2a Grade Grup 1 PSA <10 ng/mL 		
Orta	Aşağıdakilerin hepsini sağlamalı: <ul style="list-style-type: none"> Yüksek risk grubu bulguları olmamalı Çok yüksek risk grubu bulguları olmamalı Orta risk faktörlerinden (ORF) bir veya daha fazlası olmalı <ul style="list-style-type: none"> cT2b-c Grade grup 2 veya 3 PSA 10-20 ng/ml 	Olumlu Orta	Aşağıdakilerin hepsini sağlamalı: <ul style="list-style-type: none"> 1 ORF Grade grup 1 veya 2 <%50 kor pozitifliği
		Olumsuz Orta	Aşağıdakilerin birini veya daha fazlasını sağlamalı: <ul style="list-style-type: none"> 2 veya 3 ORF Grade grup 3 ≥%50 kor pozitifliği
Yüksek	Çok yüksek riskli özelliği yoktur ve tam olarak bir yüksek riskli özelliği vardır: <ul style="list-style-type: none"> cT3a VEYA Grade grup 4 veya Sınıf Grubu 5 VEYA PSA >20 ng/mL 		
Çok Yüksek	Aşağıdakilerden en az birini sağlamalı: <ul style="list-style-type: none"> cT3b–cT4 Primer Gleason paterni 5 2 veya 3 yüksek riskli özellik Grade grup 4 veya 5 ile >4 kor 		

GS = Gleason skoru; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostat-spesifik antijen.

sonuçları mevcuttur ve bu sonuçlar Thomsen ve ark. tarafından geniş bir sistematik derlemede verilmiştir (**Tablo 2**) (8). Bu derlemeye göre Aİ ile takip edilen hastalarda 10 yıllık genel sağkalım ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım sonuçlarının gayet iyi olduğu açıkça görülmektedir. Ancak hastaların üçte birinden fazlasında takip sırasında 'yeniden sınıflandırma' gerekir ve bu hastaların çoğu hastalığın evresinin ilerlemesi, hastalığın yayılması veya hasta tercihi nedeniyle küratif tedaviye yönelir.

Düşük riskli prostat kanseri olan hastaların tedavisi ve takibi hakkında bilgi vermek için en uygun veriler, **ProteCT** çalışmasında mevcuttur. Asıl olarak geniş tabanlı bir RKÇ olsa da resmi bir Aİ stratejisi içermediğinden, Aİ' i aktif tedaviyle karşılaştıran bir çalışma değildir. Çalışmada kullanıldığı şekliyle Aİ, klinik takip açısından sıkı bir takip şekli değildir. Takiplerde sadece PSA kullanılmış ve Aİ' deki gibi

seri görüntülemeler ve tekrarlayan biyopsiler yapılmamıştır. Bu çalışmada, klinik olarak lokalize prostat kanseri olan 1,643 hasta cerrahi, radyoterapi veya Aİ arasında rastgele üç kola ayrılmıştır. Çalışmadaki hastaların %77'sinde Gleason skoru 6 dır, %76'sında klinik evre T1c (elle hissedilmeyen) hastalık vardır ve %56'sında düşük riskli prostat kanseri saptanmıştır. Radikal prostatektomi, radyoterapi ve Aİ için tüm nedenlere bağlı ölüm oranları sırasıyla 1,000 kişi-yıl başına 10.1, 10.3 ve 10.9 olarak belirtilmiştir (P=0.87). Temel bulgu Aİ' in 15 yılda aktif tedavi kadar etkili olduğudur (CSS = Aİ grubunda %96,9, RP grubunda %97,8 ve EBRT grubunda %97,1, p=0,53). Metastaz gelişme riski ise sırasıyla %9,4'e karşı %4,7 ve %5 ve ayrıca 15 yılda ise Aİ için %25,9'a karşılık RP/RT için %10,7 olarak bulunmuştur. Bu nedenle ProteCT çalışması, belirli hastaların tedaviyi erteleyebileceğini veya tamamen önleyebileceğini destekleyen

Tablo 2: Tarama ile tespit edilen prostat kanserinde aktif izlem (uzun süreli takip süresi olan büyük çalışmalar) (4)

Çalışma	N	Median Takip (ay)	Radikal Prostatektomi yapılan hastalarda pT3 *	10 yıllık genel sağkalım (%)	10 yıllık kansere özgü sağkalım (%)
Adamy, 2011	533-1000	48	4/24 (%17)	90	99
Godtman, 2013	439	72	-	81	99.5
Klotz, 2015	993	77	-	85	98.1
Tosoian, 2020	1818	60	-	93	99.9
Carlsson, 2020	2664	52	-	94	100
Toplam	6447-6914	61.8	-	88.6	99.3

*İlk aktif izlemi takiben aktif tedavi alan hastalar.

yüksek düzeyde kanıtlar sağlamaktadır. Bu ProtecT çalışmasından elde edilen sonuçlar, Aİ ile yönetilen düşük riskli prostat kanseri hastalarının sonuçlarını belgeleyen birçok kohort çalışmasını güçlendirmiştir ve tanıdan sonraki 10 yıl içinde metastaz (<%1.5) ve prostat kanseri ile ilişkili ölüm (<%1) oranlarının düşük olduğunu göstermiştir (9, 10).

Aktif İzlem-Dahil Etme Kriterleri

Hasta seçimi ve uygunluğu, takip politikaları, aktif tedavinin ne zaman başlatılması gerektiği (yani yeniden sınıflandırma kriterleri) ve hangi sonuç ölçütlerine öncelik verilmesi gerektiği ile ilgili çalışmalar arasında önemli farklılıklar vardır (7). Bu nedenle Aİ için seçim kriterlerine ilişkin rehberlik, prospektif RCT'lerden elde edilen verilerin eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Sonuç olarak, Aİ'in tüm alanlarını kapsayan, lokalize PCa için küratif amaçlı ertelenmiş tedaviye yönelik fikir birliği beyanları geliştirmek üzere klinisyenler ve hastaları içeren Uluslararası bir iş birliği çalışması (**DETECTIVE Çalışması**) (11) planlanmış ve çeşitli Aİ protokolleri üzerine resmi bir sistematik derleme (12) yayınlanmıştır.

En sık kabul gören ve uygulanan kriterler şunları içermektedir:

- **Sistematik biyopsi şemalarına göre ISUP derece grubu 1,**
- **Klinik evre cT1c veya cT2a,**
- **PSA <10 ng/mL ve**
- **PSA-Dansitesi <0,15 ng/mL/cc (8, 13, 14).**

Bu kriterler DETECTIVE çalışmasında da fikir birliğiyle desteklenmiştir. Kanserle ilgili olabilecek maksimum sistematik kor sayısı veya maksimum kor tutulumu yüzdesi konusunda bir anlaşma yoktur. Ancak kesin bir tanımlama olmamasına rağmen mpMRG'de yaygın hastalığı bulunan hastaların (hedefe yönelik biyopsilerde ISUP derece grubu 1 olsa bile) Aİ'den dışlaması gerektiği kabul edilmiştir (11).

Diğer bir büyük grup olan **Movember konsensüs grubu** (Dünyanın dört bir yanından 27 sağlık profesyoneli ve 12 deneyimli hasta katılımından oluşur), **Aİ'e uygunluğun belirlenmesinde en önemli kriterlerin ISUP derece grubu ve MpMRG olduğu konusunda hemfikir olduklarını beyan etmişlerdir (15).**

Petrelli ve ark.'nın yayınladığı bir meta-analize göre yeniden sınıflandırma için, yüksek PSA-Dansitesi, sistematik biyopsilerde >2 pozitif çekirdek ve Afrika-Amerikalı kökenli olma ile önemli ölçüde ilişkili olan üç klinikopatolojik değişken olduğu belirtildi (16). Vigneswaran ve ark., Aİ ile takip edilen Afrika-Amerikalı erkeklerde ilerleme riski üzerine yaptıkları bir incelemede de potansiyel olarak artan bir ilerleme riskine işaret etmişler, bu ilişki Afrika-Amerikalı erkekleri Aİ'e girmekten caydıracak kadar güçlü olmadığını belirtmişler, ancak kapsamlı doğrulama testlerinin yapılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır (17).

Histolojik sonuçlara göre yapılan önermede ise, patoloji konsensus grupları, **baskın duktal karsinom (saf intraduktal karsinom dahil), kribriiform histoloji, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli**

karsinom, iğne biyopsisinde ekstraprostatik yayılım (EPE) veya lenfovasküler invazyon (LVI) (18) ve perinöral invazyon (19) gibi histolojik özelliklerden herhangi biri mevcut olduğunda erkeklerin Aİ programına alınmamasını önermiştir.

Diğer bir önemli parametre, genetik yatkınlık ve kromozom analizleridir. Buna göre Dünya çapındaki fikir birliği; ailesinde prostat, meme veya over kanseri öyküsü olan erkeklerde BRCA2 gen mutasyonu mutlaka araştırılmalı, sonuç pozitif gelse bile diğer risk faktörleri tamamen normale Aİ programından dışlanmamalı, ancak BRCA2 mutasyonu olduğu bilinen hastalar, daha sağlam veriler elde edilene kadar mutlaka dikkatle izlenmelidir (20).

Özet olarak bütün kılavuzlarda kabul edilen şekli ile Aİ için aday hastaların;

- Yaşam beklentileri 10 yıl ve üzerinde olmalı,
- Düşük risk grubunda olmalı (NCCN kılavuzlarına göre çok düşük ve düşük risk grubu),
- PSA düzeyleri <10 ng/dl olmalı,
- Tutulan kor sayısı ve kor başına hastalık yükü düşük olmalıdır.

Olumlu orta risk grubundaki hastalara karar vermede hasta ile durumu paylaşılmalı ve hastanın istekleri doğrultusunda karar verilmelidir.

Aktif İzlem Protokolü

Bu konuda da Dünya çapında bir fikir birliği yoktur. Ancak çeşitli büyük merkezlerin, ekollerin ve Uluslararası kılavuzların önerdikleri protokoller vardır ve aslında birbirlerinden çok farklı değillerdir. Yani takipte uygulanacak yöntemler standarttır ama uygulama süreleri her protokolda farklıdır. Bu protokollerin hepsi en nihayetinde hastaya göre takibin önemli olduğunu belirtmiştir ve asıl olanın definitif tedaviye geçiş kriterlerinin birbirlerine çok benzer olmasıdır. Aşağıdaki **tablo 3'** de bazı merkezlerin Aİ protokolleri listelenmiştir.

Özet olarak önerilen bir protokol olmasa da mutlaka hastalara düzenli aralıklarla PSA takibi, PRM ve prostat biyopsileri yapılmalıdır. Kılavuzlara baktığımızda (EAU, AUA, NCCN vb.) hiçbir kılavuzda doğrudan tek başına MpMRG ile ilgili olumlu ya da olumsuz bir öneri olmayıp ancak belli parametrelerle (PSA Dansitesi, PSA Velositesi, genomik belirteçler vb.) birlikte uygulanması durumunda takipte faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Multiparametrik Prostat MR Görüntülemenin Aktif İzlemedeki Rolü

PSA'nın bir tarama aracı olarak kullanılmasından bu yana, prostat kanserinden ölüm oranı %20 oranında

Tablo 3: Mevcut aktif izlem protokolleri.

Kurum	PSA ve PRM (Parmakla Rektal Muayene)	Tekrar biyopsisi
EAU (4)	PSA 6 ayda bir PRM en az yılda bir kez	Hastaya göre planlanmalı (doğrulama biyopsisi ilk 24 ay içinde mutlaka yapılmalı, sonraki biyopsiler 3 yılda bir yapılabilir-10 yıllık süre için)
AUA (5)	PSA her 6 ayda birden daha sık değil PRM her 12-24 ayda bir	Hastaya göre planlanmalı (Her 1 ila 4 yılda bir)
NCCN (6)	PSA her 6 ayda birden daha sık değil PRM her 12 ayda birden daha sık değil	Her 12 aydan daha erken değil
Johns Hopkins (21)	Her 6 ayda bir (hem PSA/hem PRM)	Düşük risk grubu için her 12 ayda bir Çok düşük risk grubu için her 24 ayda bir
UCSF (22)	Her 3 ayda bir (hem PSA/hem PRM)	Her 12-24 ayda bir
University of Toronto (23)	İlk 2 yıl her 3 ayda bir, sonrasında her 6 ayda bir (hem PSA/hem PRM)	Doğrulama biyopsisi 6-12 ay aralığında, sonra 3-4 yılda bir
Canary PASS (24)	PSA her 3-6 ayda bir PRM her 6 ayda bir	Doğrulama biyopsisi 6-12 ay aralığında, sonraki 2. yılda, sonrasında her 2 yılda bir
ASCO (25)	PSA her 3-6 ayda bir PRM her 12 ayda bir	Doğrulama biyopsisi 6-12 ay aralığında, sonra 2-5 yılda bir

azalmıştır (26), ancak bu durum klinik olarak önemsiz prostat kanserinin aşırı teşhis ve aşırı tedavisine sebep olmuştur (27). Prostat kanserinin kesin tedavisi önemli ölçüde morbidite ile ilişkili olduğundan (28), birçok hasta artık düşük ve orta riskli kanserlerin tanısında tedavi edilmek yerine yakından takip edildiği (Aİ) tercih etmektedir. Aktif izlem, düşük riskli hastalığı olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olsa da orta riskli hastalığı olanlar için uygun aday belirlemek genellikle zordur. Bu nedenle, yeni tanı konmuş prostat kanserli hastalarda aktif izlem kararını vermenin en kritik bileşenlerinden biri, hastanın prostatında biyopsi tespit edilenden daha agresif bir hastalık barındırma riskinin değerlendirilmesidir.

mpMRG, yüksek dereceli prostat kanseri için endişe duyulan alanları belirlemede faydalı olabileceğinden, aktif izlemedeki faydası hakkında iki önemli soru ortaya çıkıyor:

1. Prostat mpMRG izlem biyopsisi yerine kullanılabilir mi?
2. Seri mpMRG'ler aktif izlemede yüksek dereceli prostat kanserinin saptanma oranını arttırır mı?

Birçok çalışmada mpMRG, özellikle de ilk prostat biyopsisi öncesinde mpMRG yapılmayan hastalar arasında risk değerlendirmesi için bu tür bir araç olarak kullanılmıştır (29, 30). Bu iddiaya göre yapılması gereken, hastanın tanısız biyopsisinde örneklenmeyen bölgelerde prostatta daha agresif hastalığın tespit edilmesine potansiyel olarak izin veren tam görüntülemenin elde edilmesidir. Pozitif mpMRG bulguları olan hastaların klinik olarak anlamlı hastalık (tipik olarak daha yüksek Derece Grup) içermesi olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (31).

Aktif izlemi seçen hastaların sonuçlarını bildiren birçok çalışma olmasına rağmen, çok azı mpMRI'yi protokollerine dahil etmiştir. Klotz ve arkadaşları yakın zamanda "**Aktif İzlem Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması**" (ASIST) çalışmasının 2 yıllık takip sonuçlarını yayınlamıştır (32, 33). Düşük riskli prostat kanseri için aktif gözetim altında olan hastalarda doğrulayıcı biyopsi öncesinde mpMRG'nin rolü prospektif, randomize olarak yapılan bu çalışmada

araştırılmıştır (32). Çalışmanın ilk sonuçlarına göre, biyopsi öncesi mpMRI yapılan ve yapılmayan hastalar arasında biyopside yüksek evreleme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, çalışmanın sonraki raporunda mpMRG yapılan hastalarda biyopsi sonrası iki yıllık takipte Aİ'de daha az başarısızlık ve daha az evre ilerlemesi olduğu belirtilmiştir (33). Ancak, araştırmacılar farklı çalışma bölgelerinden elde edilen verileri analiz ettiklerinde, yükseltme oranlarının %8-33 arasında değişen büyük farklılıklar gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu durum, iki merkezde füzyon biyopsisinin (Fbx) öğrenme eğrisine bağlanmıştır (32). Doğrulayıcı biyopsinin ardından, MRG'siz kolda 101 erkek ve MRG kolunda 98 erkek Aİ'e devam etmiştir. 2 yıllık takipte, MRG kolundaki hastaların sadece %19'u (19/98) Aİ'i bırakırken, MRG kullanılmayan kolda bu oran %35'tir (35/101) ($p = 0,017$). Ayrıca, 2 yıllık takipte biyopsi sonuçları MRG kolundaki erkeklerin sadece %9,9'unda (8/81) klinik olarak anlamlı kanser olduğunu ortaya koyarken, MRG olmayan kolda bu oran %23'tür (17/75) ($p = 0,048$) (33). Bu çalışma, doğrulayıcı biyopsi öncesinde başlangıç mpMRG yapılan hastalarda %50 daha az Aİ başarısızlığı olduğunu göstermiş olsa da, bu bulguların doğrulanması için daha uzun takip süreli daha büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Liss ve ark. **Canary PASS** çalışmasında mpMRG-Fbx deneyimini araştırmışlar, 395 mpMRG çalışması ve ortalama 4,1 yıllık takip süresine sahip 361 erkekten oluşan bir çalışmada, erkeklerin 108'inin (%72) derece grubuna göre yeniden sınıflandırıldığını bulmuşlardır. 194 Fbx'den, Grade grup ≥ 2 kanser, sadece MRG hedefli korlarda %11 oranında ve yalnızca sistematik korlarda %13 oranında bulundu (29). Avrupa'daki PRIAS çalışmasını kullanan Luiting ve arkadaşları, 1.488 MRG-Fbx yapılan 1.185 hastayı incelediler ve ilk tanıdan önce mpMRG yapılan erkekler ile yapılmayan erkekler arasında evrede yükselme açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (34).

Rajwa ve meslektaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, Aİ sırasında prostat kanseri ilerlemesinin tespiti için seri prostat mpMRG'sini

değerlendirmek üzere 2.240 erkeği kapsayan 15 çalışmayı gözden geçirilmiştir. Seri mpMRG için negatif prediktif değer 0,81-0,88 olması, yazarların seri mpMRG'nin aktif takipte prostat kanserinin ilerlemesini dışlamak için tek faktör olarak kullanılmaması gerektiği sonucuna varmasına yol açmıştır (35). Bir başka sistematik derlemede, seri prostat mpMRG'nin aktif takipte ilerlemeyi yeterince takip edemeyeceğini belirlemek için 800 hastayı içeren yedi çalışmayı analiz edildi. Yazarlar, hastalık ilerlemesini belirlemek için seri mpMRG'nin negatif prediktif değerinin 0.81 olduğunu bulmuşlardır; bu da yine düşük riskli prostat kanseri olan erkeklerin gözetiminde prostat mpMRG'nin yerini alamayacağı sonucuna varmıştır (36).

Diğer yandan, Turkbey ve ark. MpMRG'nin Aİ için aday olacak hastaları doğru bir şekilde tanımlayıp tanımlayamayacağını belirlemek için yaptıkları bir çalışmada (37), Aİ için uygunluğu tahmin etmede mpMRG'nin Prostat Kanseri Risk Değerlendirmesi (CAPRA), Einstein ve D'Amico gibi mevcut klinik-patolojik kriterlerle karşılaştırdıklarında, mpMRG'nin bu tahminde en doğru yöntem olduğunu bulmuşlardır (%93 duyarlılık, %57 pozitif prediktif değer, %92 genel doğruluk, $p < 0.005$).

Buna ek olarak, mpMRG her bir klinik-patolojik kriterle birlikte kullanıldığında, her bir sistemin duyarlılığı ve genel doğruluğu büyük ölçüde artmıştır. Aİ adaylarının doğru bir şekilde belirlenmesi çok önemli olmakla birlikte, bu tedavi seçeneğini tercih eden hastalar için progresyonun öngörülmesi de aynı derecede önemlidir. Bloom ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, Aİ seçen hastalar için Fbx platformunu kullanarak doğrulayıcı biyopsi sonuçlarının prognostik etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır (38).

Yazarlar ayrıca Fbx'de kanser bulunmamasının Grade grup progresyonu riskinin azalmasıyla (HR 0,41, %95 CI 0,22-0,77, $p < 0,01$) ve progresyona kadar geçen medyan sürenin artmasıyla (74,3'e karşı 44,6 ay, $p < 0,01$) ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalara dayanarak, mpMRG'nin Aİ için doğru hastaların seçilmesinde değerli bir araç olduğu kanıtlanmaktadır. mpMRG Aİ için hasta seçimini iyileştirmiş

olsa da, görüntülemenin güvenli bir şekilde izlem biyopsilerinin yerini alamayacağını destekleyen yeterli kanıt olduğunu belirtmek önemlidir (39-42).

“The Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance” (MRIAS) çalışmasının sonuçlarının ara analizi, negatif bir mpMRG'nin doğrulayıcı biyopsiyi atlamak için yararlı olabileceğini, ancak görünmeyen tümörlerin varlığı nedeniyle 3 yıllık izlem biyopsisinin yerine kullanılmayacağını ortaya koymuştur (39). Başka bir çalışmada, mpMRG'deki progresyonun izlem biyopsisinde patolojik progresyonun tek öngörücüsü olmasına rağmen, tüm Aİ kohortları için mpMRG progresyonunun negatif prediktif değerinin %81 olduğu bulunmuştur (42). Aİ sırasında mpMRG'deki değişikliklerin rolünü değerlendiren daha yeni bir çalışmada, sadece mpMRG'deki ilerleme için biyopsi yapmanın \geq grade grup 2 hastalığa ilerleyen hastaların %53'ünü kaçırmakla sonuçlanacağı belirtilmiştir (40).

Sonuç

Sonuç olarak, hem mpMRG hem de mpMRG hedefli biyopsiler, Aİ uygulanan düşük riskli prostat kanserli erkeklerin seçiminde ve izlenmesinde faydalı olabilir. Aİ sırasında mpMRG hedefli bir biyopsi potansiyel olarak önemli kanseri tanımlayabilir. Bu nedenle, mpMRG ve/veya mpMRG hedefli biyopsiler, ilk yanlış sınıflandırmayı en aza indirmek için tarama aşamasında veya sadece standart TRUS biyopsi yapılmış erkekler için düşünülmelidir. Öte yandan, önemli sayıda patolojik progresyon ancak sistematik TRUS biyopsileri ile teşhis edilebilmiş olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle, mpMRG'de görünür bir lezyon saptanmadığında, mpMRG hedefli biyopsi ile birlikte sistematik biyopsi ihmal edilmemelidir.

Bütün bu yukarıda bahsedilen çalışmalardan elde edilen genel sonuç, mpMRG'nin aktif izlem sırasında asla prostat biyopsisinin yerini almaması gerektiğidir. Aslında, diğer tüm hasta ve hastalık faktörleri hesaba katıldığında, mpMRG, takip biyopsisinin tanısal doğruluğuna önemli ölçüde katkıda bulunmayabilir.

Güncel kılavuzlarda öneriler bu yönde olsa da mpMRG ile ilgili devam eden çalışmalar ve bunların

uzun dönem sonuçları ve teknolojideki ilerleme gelecek için umut vaad edici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&sexes=1&types=1
2. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62:976.
3. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:436.
4. https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf
5. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-uaa/astro-guideline-2022>
6. National comprehensive cancer network prostate cancer guidelines [Internet]. [version 3.2024]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
7. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312.
8. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014. 109: 830.
9. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*, 2008. 54: 976.
10. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415.
11. Lam, T.B.L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*, 2019. 76: 790.
12. Willemse, P.M., et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *Eur Urol*, 2022. 81: 337.
13. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*, 2015. 67: 619.
14. Ha, Y.S., et al. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. *Urology*, 2014. 84: 365.
15. Moore, C.M., et al. Best Current Practice and Research Priorities in Active Surveillance for Prostate Cancer—A Report of a November International Consensus Meeting. *Eur Urol Oncol*, 2023. 6: 160.
16. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2016. 91: 136.
17. Vigneswaran, H.T., et al. Progression on active surveillance for prostate cancer in Black men: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022. 25: 165.
18. Marks, R.A., et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*, 2007. 38: 1207.
19. Moreira, D.M., et al. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol*, 2015. 194: 1258.
20. Giri, V.N., et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 2798.
21. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3379–85.
22. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N, Greene KL, et al. Extended follow-up and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(3):807–11
23. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):126–31.
24. Newcomb LF, Thompson IM, Boyer HD, Brooks JD, Carroll PR, Cooperberg MR, et al. Outcomes of active surveillance for clinically localized prostate cancer in the prospective, multiinstitutional canary PASS cohort. *J Urol*. 2016;195(2):313–20.
25. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *JCO*. 2018;36(32):3251–8.
26. Nelen V et al (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360(13):1320–1328
27. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ (2008) Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 8(4):268–278
28. Davis KM, Kelly SP, Luta G, Tomko C, Miller AB, Taylor KL (2014) The association of long-term treatment-related side effects with cancer-specific and general quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*. 84(2):300–306
29. Liss MA, Newcomb LF, Zheng Y et al: Magnetic resonance imaging for the detection of high grade cancer in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *J Urol* 2020;**204**:701.
30. Tran GN, Leapman MS, Nguyen HG et al: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy during prostate cancer active surveillance *Eur Urol* 2017;**72**:275.
31. Schoots IG, Petrides N, Giganti F et al: Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2015;**67**:627.
32. Klotz L, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman DM, Van der Kwast T et al (2019) Active surveillance magnetic resonance imaging study (ASIST): results of a randomized multicenter prospective trial. *Eur Urol* 2019 75(2):300–309
33. Klotz L, Pond G, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman D et al (2019) Randomized study of systematic biopsy versus magnetic resonance imaging and targeted and systematic biopsy in men on active surveillance (ASIST): 2-year postbiopsy followup. *Eur Urol* 2020 77(3):311–317
34. Luiting HB, Remmers S, Boev. ER, Valdagni R, Chiu PK, Semjonow A, et al. A multivariable approach using magnetic resonance imaging to avoid a protocol-based prostate biopsy in men on active surveillance for prostate cancer—Data from the international multicenter prospective PRIAS study. *European Urology Oncology* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2022 Jul 22]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258893112000578>.
35. Rajwa P, Pradere B, Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Huebner NA, et al. Reliability of serial prostate magnetic resonance imaging to detect prostate cancer progression during active surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2021;80(5):549–63.
36. Hettiarachchi D, Geraghty R, Rice P, Sachdeva A, Nambiar A, Johnson M, et al. Can the use of serial multiparametric magnetic resonance imaging during active surveillance of prostate cancer avoid the need for prostate biopsies?—A systematic diagnostic test accuracy review. *European Urology Oncology* 2021;4(3):426–36.
37. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR et al (2013) Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help iden-

- tify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology* 268(1):144–152
38. Bloom JB, Hale GR, Gold SA, Rayn KN, Smith C, Mehralivand S et al (2019) Predicting gleason group progression for men on prostate cancer active surveillance: role of a negative confirmatory magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy. *J Urol* 201(1):84–90
39. Amin A, Scheltema MJ, Shnier R, Blazeovski A, Moses D, Cusick T et al (2020) The magnetic resonance imaging in active surveillance (MRI-AS) trial: use of baseline multiparametric magnetic resonance imaging and saturation biopsy to reduce the frequency of surveillance prostate biopsies. *J Urol* 203(5):910–917
40. Chesnut GT, Vertosick EA, Benfante N, Sjoberg DD, Fainberg J, Lee T et al (2020) Role of randomized study of systematic biopsy versus magnetic resonance imaging and targeted and systematic biopsy in men on active surveillance (ASIST): 2-year postbiopsy follow-up. *Eur Urol* 77(4):501–507
41. Felker ER, Wu J, Natarajan S, Margolis DJ, Raman SS, Huang J et al (2016) Serial magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: incremental value. *J Urol* 195(5):1421–1427
42. Frye TP, George AK, Kilchevsky A, Maruf M, Siddiqui MM, Kongnyuy M et al (2017) Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound guided fusion biopsy to detect progression in patients with existing lesions on active surveillance for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 197(3 Pt 1):640–646

Metastatik Prostat Kanserinde Metastazlara Yönelik Tedavi

Ayberk İplikçi, Asif Yıldırım

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı*

Prostat kanseri (PCa) her yıl yaklaşık 1,4 milyon yeni vakayla erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (1,2). Tanıda hastaların yaklaşık dörtte üçünde lokalize hastalık saptanırken lokalize hastalık için küratif tedavi alan hastaların da dörtte birinde biyokimyasal nüks (BKN) gelişir. BKN gelişen hastaların yaklaşık yüzde onunda ise takipte metastatik hastalık ortaya çıkar (3). Oligometastatik kanser Hellmann ve Weichselbaum tarafından lokalize hastalık ile agresif metastatik hastalığın ortasında bir "ara durum" olarak tanımlanmıştır ve bu tanım özellikle son yıllarda prostat kanserinde çok kullanılmaktadır (4). Prostat kanserinin evrelemesi/yeniden evrelemesi için yeni nesil görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımı oligometastatik hastalık tanısının artmasına neden olmuştur (5,6). Oligometastaz genelde beşe kadar uzak metastazın varlığı olarak tanımlanır (7). Hem senkron hem de metakron kastrasyon duyarlı (mHSPC) ve kastrasyon dirençli (mCRPC) hastalıkta görülebilir. Oligometastatik ve kastrasyona duyarlı hastalarda sistemik tedavi açısından agresif yaklaşılmaması ve küratif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi

uygun olacaktır (8,9). Günümüzde küçük metastatik odakların belirlenebilmesi sayesinde; stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) veya cerrahi gibi metastaz odaklı tedavi (MDT) gitgide daha çok kullanılmaktadır (10). Metastatik yükün az olması ve sıklıkla olumlu sonuçlar nedeniyle; MDT, progressionsuz sağkalımı iyileştirmek, sistemik tedaviyi erdemek ve hatta terapötik bir alternatif olarak hem hormona duyarlı hem de kastrasyon dirençli hastalarda araştırılmıştır (11,12).

mHSPC (de novo ya da tekrarlayan) hastalarında çoğunlukla multidisipliner yaklaşımla kombinasyon tedavileri uygulanır. Androjen deprivasyon tedavisini (ADT) kemoterapi (KT) (dosetaksel, kabazitaksel) veya yeni nesil hormonal tedavilerle (abirateron asetat, apalutamid ve enzalutamid) birleştiren sistemik tedavi protokolü metastatik yüke bağlı olarak üçlü tedaviye (ADT + KT + yeni nesil hormonal tedavi) genişletilebilir (13). İlerlemiş hastalıkta ise mevcut eğilim; ikili veya üçlü kombinasyon tedavisinde primer tümöre yönelik tedavinin daha erkene yoğunlaştırılması ve MDT'nin sistemik tedaviye eklenmesidir. Ana

amaç; en az yan etkiyle mümkün olan en iyi bakımı ve onkolojik sonuçları sağlamaktır (14).

Lokal bir tedaviden sonra nükseden hastalarda sistemik tedaviyi geciktirmek amacıyla metastazları hedef alan bir tedavi önerilmiştir. MDT uygulanan 211 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir analizde Milenkovic ve ark.; metastazsız sağkalım (MFS), palyatif ADT'siz (pADT) sağkalım ve nedene özgü sağkalım (CSS) için prognostik faktörleri tanımlamayı amaçlamıştır. MDT'den sonra ortalama 42 aylık takip süresi olan çalışmada cN1 hastalarda M1 hastalara kıyasla sadece 5 yıllık MFS, pADT ve CSS değerleri anlamlı derecede üstün görülmüştür ($p<0.02$). İlginçtir ki hastaların %23'ünde beş yılda biyokimyasal nüks görülmemiştir (15).

Devos ve ark. radikal prostatektomi sonrası oligorekürrensi olan 191 kastrasyon duyarlı hastayı değerlendirmiştir. Kurtarma lenf nodu diseksiyonu (sLND), metastazektomi ya da SBRT şeklinde MDT uygulanan hastalarda palyatif ADT'siz sağkalım açısından olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Çalışmada ilk MDT'den sonra ortalama takip süresi 45 ay iken tahmini ortalama palyatif ADT'siz sağkalım 66 ay saptanmıştır. Makalede MDT'nin nihai amacının saptanamayan bir PSA elde etmek değil, palyatif ADT ve mCRPC'nin başlangıcını ertelemek olduğu vurgulanmıştır (16).

Mevcut literatüre göre ADT olsun ya da olmasın sLND ile uzun süreli nüksüz sağkalım (RFS) elde edebilen bir hasta alt grubu bulunmaktadır. sLND uygulanan en geniş hasta serileri göz önüne alındığında bir yıllık takip süresi içinde erkeklerin yalnızca %25'inde klinik nüks geliştiği görülmektedir (17). sLND ile ilgili iki çalışmada; retroperitoneal nodal hastalık için 8 yıllık klinik RFS %38 ve 5 yıllık klinik RFS %34 olarak bildirilmiştir (18,19). Bu veriler ışığında ameliyatın oligometastatik prostat kanseri hastalarında geçerli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Oligorekürren prostat kanserinde cerrahi ± SBRT'ye karşı izlem veya SBRT'ye karşı izlem kullanılarak MDT'yi araştıran iki randomize faz 2 çalışma vardır (20,21). Oligorekürrens, yalnızca kolin-PET/

BT'de veya MRG/BT ve/veya kemik taramasıyla geleneksel görüntüleme 3'ten az sayıda lezyon olarak tanımlanmıştır (20,21). Ost ve ark. tarafından yapılan çalışmada 62 hasta değerlendirilmiştir ve ADT'siz sağkalım, MDT ile izleme göre daha iyi bulunmuştur (21). ORIOLE çalışmasındaki birincil sonlanım noktası ise altı ay sonraki progresyondur ve SBRT'de izleme göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (%19'a karşı %61, $p=0,005$) (20). 2022'de yayınlanan STOMP ve ORIOLE çalışmalarının birleşik sonuçları, progresyonsuz sağkalımda (PFS) MDT lehine anlamlı iyileşme olduğunu doğrulamıştır ($p<0,001$) (22). Bir başka faz 2 çalışma, 18F-DCFPyL PET/MRG ve uygulanan MDT sonrasında biyokimyasal cevabı değerlendirmiştir. Glicksman ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada PSA değerinde > %50 düşüş olarak tanımlanan genel biyokimyasal yanıt oranı %60 iken tam biyokimyasal yanıt oranı %22 idi (23).

mCRPC KT'ye veya yeni nesil antiandrojenlere dirençli ise genellikle kötü sağkalım sonuçlarına sahiptir. RT genellikle semptomatik lezyonlar için palyatif amaçlı kullanılır. Bu nedenle mCRPC'de metastatik bir bölgeye lokalize RT'nin rolünü araştıran az sayıda çalışma vardır. OPeRATIC çalışması (Oligometastatic Prostate cancer Radiotherapy Augmenting T Immune Cells) oligometastatik bölgelere SBRT alan mCRPC hastalarında genel sağkalımı (OS) ölçmek için tasarlanmıştır (24). mCRPC tanılı (kolin PET-BT'te 3 veya daha az metastatik lezyonu olan) 89 erkek SBRT ile tedavi edilmiştir. İki yılda OS ve PSA-PFS sırasıyla %80 ve %21 görülmüştür. Medyan OS 29,3 ay, medyan PSA-PFS ise 9,2 aydır. OPeRATIC çalışması kapsamında gerçekleştirilen önemli bir analiz de periferik kan mononükleer hücrelerinin RT öncesinde ve sonrasında toplanmasıdır. Bu çalışmada, başlangıçta yüksek tümör reaktif T hücresi (TTR) olan hastalar başlangıçta düşük TTR'si olan hastalarla karşılaştırıldığında, medyan PFS'de (9,7'ye karşı 5,6 ay) ve lokal rekürrense kadar geçen ortalama sürede iyileşme göstermiştir. SBRT sonrasında TTR düzeyi artan hastaların genel sağkalımı SBRT sonrasında TTR düzeyi azalan hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi (33,3'e karşı 28,2 ay) görülmüştür. Bu veriler

mCRPC'li ve antitümör bağışıklığı gelişmiş, özellikle RT'den fayda görececek bir grup hasta olabileceğini göstermektedir. Bu fayda lokal tümör kontrolüyle sınırlı olmayabilir aynı zamanda daha iyi sağkalım sonuçlarıyla gelişmiş sistemik kontrolü de kapsayabilir (24).

MDT'nin PFS üzerindeki etkisini, mCRPC'ye kadar geçen süreyi, multimetastatik hastalığa kadar geçen süreyi araştıran faz 3 çalışmaları da dahil olmak üzere mHSPC'de MDT uygulamasını analiz eden çok sayıda devam eden çalışma da mevcuttur. Bildirilen serilerde mCRPC için hedefe yönelik tedavi ile PSA progresyonsuz sağkalım 8,5-17,9 aydır (25–27).

PSMA PET-BT'nin metastazlara yönelik tedavideki rolü

Radyasyon onkologları ve prostat kanseri uzmanlarından oluşan Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) Kılavuz Komitesi 2022 yılında oligometastatik prostat kanseri ile ilgili başlıca tartışılacak konulara ilişkin 41 soruyu içeren özel bir anket çalışması yayınlanmıştır (28). Uzman paneli hasta seçimi ve evreleme için PSMA PET-BT'nin rutin kullanımı konusunda fikir birliğine varmıştır. Nodal, kemik ve iç organ metastazlarına yönelik de novo oligometastatik, oligorekürren ve oligoprogresif hastalık ortamında MDT stratejileri önerilmiştir (28). PSMA PET-BT, nodal ve uzak metastazların saptanmasında daha yüksek doğruluk sağladığından, PSMA PET-BT kılavuzluğunda MDT'nin daha iyi onkolojik sonuçlar sağlaması beklenmektedir. Bu spesifik konuyu araştıran devam eden araştırmaların sonuçları, PSMA PET-BT kılavuzluğunda MDT'nin sistemik tedaviyi geciktirerek tedavinin azaltılması için önemli bir fırsatı temsil edip etmediğine dair güvenilir kanıtlar sağlayacaktır (29).

Metastazlara yönelik tedavide genel sağkalım sonuçları ve yan etkiler

Bugüne kadar MDT'nin genel sağkalımda (OS) bir iyileşme sağladığını gösteren hiçbir veri yoktur. İki

kapsamlı incelemede MDT (SBRT), devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçları elde edilene kadar hala araştırma aşamasında olarak değerlendirilmesi gereken umut verici bir terapötik yaklaşım olarak vurgulanmıştır (30,31). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda MDT'nin toksisitesi düşük gibi görünmektedir ancak bunun da doğrulanması gerekmektedir (16,32). Metastatik hastaların tedavisinde kullanılan MDT'nin onkolojik faydasını ve toksisitesini özetlemek ve raporlamak amacıyla hazırlanan ve 22 prospektif çalışmayı içeren derlemeye göre tahmini 2 yıllık PFS %42-46 aralığındadır. Tahmini 2 yıllık lokal kontrol (LC), ADT'siz sağkalım ve OS sırasıyla; %97, %55 ve %97'dir. Tedaviyle ilişkili derece 2 yan etki (%2,4) ve derece > 2 yan etki (%0,3) azdır (33). MDT; olumlu PFS ile mükemmel LC sağlayan ve oligorekürren hormona duyarlı hastaların ADT ilişkili toksisiteden (kemik mineral yoğunluğunda azalma, metabolik değişiklikler, ateş basması, jinekomasti, anemi, yorgunluk) kurtulmasına olanak tanıyan umut verici bir tedavi stratejisidir (34,35). Bununla birlikte randomize çalışmaların yokluğunda tedaviyi yoğunlaştırmak için MDT'nin kullanılması deneysel bir yaklaşım olmaya devam etmektedir ve OS üzerindeki etkisi belirsizdir (33). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2023 kılavuzunda; M1 hastalarda yalnızca klinik araştırma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışması kapsamında metastaza yönelik tedavi önerilir (Güçlü öneri) (13).

Literatürdeki çalışmaların göz ardı edilemeyecek limitasyonları vardır. Çoğu veri erken faz çalışmalardan elde edilmiştir. Kastrasyon durumu, hastalık hacmi ve eş zamanlı/önceki sistemik tedaviler gibi özelliklerde farklılıklar bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışma sayısı azdır ve çalışmaların büyük çoğunluğunda tek kollu tasarımı nedeniyle güvenilir bir karşılaştırmacı yoktur. Çalışmaların sonlanım noktalarının farklı olması ve MDT'nin tek bir kavram olmaması da diğer bir limitasyondur. Vakaların çoğunda SBRT kullanılırken, bazı çalışmalar geleneksel RT veya cerrahi vardır (33). Tüm pelvis elektif nodal ışınlama (WPRT) ile birlikte sistemik tedavi ve tek başına SBRT içeren farklı MDT stratejileri olduğundan

literatürde dozlar ve hacimler açısından da büyük farklılıklar vardır (36). Hastaların çoğunluğuna multimodal bir tedavi kapsamında MDT uygulandığından, MDT'nin saf onkolojik etkisi belirlenememektedir.

Genetik ve gelecekteki araştırmalar

Günümüzde oligometastatik hastalığın biyolojisi hakkında bilinmesi gerek çok şey vardır, genetik temelin metastatik hastalık yelpazesi içinde benzersiz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (37). STOMP ve ORIOLE'den elde edilen genomikler yüksek riskli mutasyonların MDT'ye yanıtla ilgili prognostik-öngörücü bilgiler sağlayabileceğini ve dolayısıyla tedavinin daha fazla kişiselleştirilmesi için kullanılabileceğini öne sürmektedir (22). Ayrıca hem mikroRNA hem de dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), prostat kanserinde potansiyel biyobelirteçler olarak önerilmiştir. Kırk iki hasta üzerinde yapılan bir çalışmada multimetastatik hastalığı olanlarla oligometastatik hastalığı olanlar arasında mikroRNA ekspresyon profillerinde farklılıklar bulunmuştur (38). Gelecekte yapılacak çalışmalar sayesinde daha kesin görüntüleme yöntemleri (PSMA-PET-BT) ve hastalık biyobelirteçlerinin (mRNA ve ctDNA) kullanımı ile hangi hastaların gerçekten oligometastatik hastalığa sahip olduğu, dolayısıyla da kimin MDT'ye olumlu yanıt vereceği belirlenebilir (39).

REFERANSLAR

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* [Internet]. 2020 Jan;77(1):38–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31493960>
2. IARC. WHO. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
3. Stensland KD, Caram MV, Burns JA, Sparks JB, Shin C, Zaslavsky A, et al. Recurrence, metastasis, and survival after radical prostatectomy in the era of advanced treatments. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Jun 1;40(16_suppl):5090–5090. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5090
4. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 1995 Jan;13(1):8–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799047>
5. Lancia A, Zilli T, Achard V, Dirix P, Everaerts W, Gomez-Iturriga A, et al. Oligometastatic prostate cancer: The game is afoot. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2019 Feb;73:84–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30684842>
6. Farolfi A, Hadaschik B, Hamdy FC, Herrmann K, Hofman MS, Murphy DG, et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2021 Oct;4(5):714–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33750684>
7. Sutura P, Phillips RM, Deek M, Ozyigit G, Onal C, Tran PT. The Promise of Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer: Going Beneath the Surface with Molecular Imaging. *J Nucl Med* [Internet]. 2022 Mar;63(3):339–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35058322>
8. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Oct;74(4):455–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30227924>
9. Imber BS, Varghese M, Goldman DA, Zhang Z, Gewanter R, Marciscano AE, et al. Clinical Outcomes of Combined Prostate- and Metastasis-Directed Radiation Therapy for the Treatment of De Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol* [Internet]. 2020;5(6):1213–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33305082>
10. Rajwa P, Yanagisawa T, Gruber M, Heidenreich A, Joniau S, Briganti A, et al. Surgical Metastasectomy for Visceral and Bone Prostate Cancer Metastases: A Mini-Review. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2023 Mar;9(2):232–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36371377>
11. Cornford P, 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. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2021 Feb;79(2):263–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33039206>
12. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 27;377(4):352–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>
13. N. Mottet, P. Cornford, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, D. Eberli, G. De Meerleer, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2023;1–234. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>
14. Esen T, Esen B, Yamaoh K, Seleik U, Tilki D. De-Escalation of Therapy for Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* [Internet]. 2024 Jan;44(2):e430466. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38206291>
15. Milenkovic U, Kuijk J, Roussel E, Devos G, Van den Broeck T, Van Eecke H, et al. Predictors of Recurrence After Metastasis-directed Therapy in Oligorecurrent Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2023 Dec;6(6):582–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36878753>
16. Devos G, Berghen C, Van Eecke H, Stichele A Vander, Van Poppel H, Goffin K, et al. Oncological Outcomes of Metastasis-Directed Therapy in Oligorecurrent Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Aug 13;12(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33039206>

- gov/pubmed/32823690
17. Juan GR, Laura FH, Javier PV, Natalia VC, M^a Isabel GR, Enrique RG, et al. Where Do We Stand in the Management of Oligometastatic Prostate Cancer? A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Apr 16;14(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35454924>
 18. Rigatti P, Suardi N, Briganti A, Da Pozzo LF, Tutolo M, Villa L, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Nov;60(5):935–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840116>
 19. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Feb;67(2):299–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571959>
 20. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 May 1;6(5):650–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215577>
 21. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 10;36(5):446–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29240541>
 22. Deek MP, Van der Eecken K, Sutura P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Oct 10;40(29):3377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36001857>
 23. Glicksman RM, Metser U, Vines D, Valliant J, Liu Z, Chung PW, et al. Curative-intent Metastasis-directed Therapies for Molecularly-defined Oligorecurrent Prostate Cancer: A Prospective Phase II Trial Testing the Oligometastasis Hypothesis. *Eur Urol* [Internet]. 2021 Sep;80(3):374–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33685838>
 24. Zhang H, Orme JJ, Abraha F, Stish BJ, Lowe VJ, Lucien F, et al. Phase II Evaluation of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) and Immunity in 11C-Choline-PET/CT-Identified Oligometastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021 Dec 1;27(23):6376–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34593526>
 25. Triggiani L, Mazzola R, Magrini SM, Ingrosso G, Borghetti P, Trippa F, et al. Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer: a multicenter study. *World J Urol* [Internet]. 2019 Dec;37(12):2631–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859273>
 26. Yoshida S, Takahara T, Arita Y, Ishii C, Uchida Y, Nakagawa K, et al. Progressive Site-Directed Therapy for Castration-Resistant Prostate Cancer: Localization of the Progressive Site as a Prognostic Factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2019 Oct 1;105(2):376–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31201896>
 27. Deek MP, Tapparra K, Phillips R, Velho PI, Gao RW, Deville C, et al. Metastasis-directed Therapy Prolongs Efficacy of Systemic Therapy and Improves Clinical Outcomes in Oligoprogressive Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2021 Jun;4(3):447–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32536574>
 28. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, Schmidt-Hegemann N, Jereczek-Fossa BA, Lancia A, et al. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiother Oncol* [Internet]. 2022 Nov;176:199–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36228761>
 29. Alberto M, Yim A, Papa N, Siva S, Ischia J, Touijer K, et al. Role of PSMA PET-guided metastases-directed therapy in oligometastatic recurrent prostate cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12:929444. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36059632>
 30. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, Moris L, Van den Broeck T, Devos G, et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2019 Mar;2(2):174–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31017094>
 31. Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2020 Oct;3(5):582–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891600>
 32. Marvaso G, Volpe S, Pepa M, Augugliaro M, Corrao G, Biffi A, et al. Oligorecurrent Prostate Cancer and Stereotactic Body Radiotherapy: Where Are We Now? A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Eur Urol open Sci* [Internet]. 2021 May;27:19–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34337513>
 33. Miszczyk M, Rajwa P, Yanagisawa T, Nowicka Z, Shim SR, Laukhtina E, et al. The Efficacy and Safety of Metastasis-directed Therapy in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Eur Urol* [Internet]. 2024 Feb;85(2):125–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37945451>
 34. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico A V, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* [Internet]. 2015 May;67(5):825–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097095>
 35. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022 Dec;20(12):1288–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36509074>
 36. Achard V, Bottero M, Rouzaud M, Lancia A, Scorsetti M, Filippi AR, et al. Radiotherapy treatment volumes for oligorecurrent nodal prostate cancer: a systematic review. *Acta Oncol* [Internet]. 2020 Oct;59(10):1224–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32536241>
 37. Deek MP, Van der Eecken K, Phillips R, Parikh NR, Isaacsson Velho P, Lotan TL, et al. The Mutational Landscape of Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer: The Spectrum Theory Revisited. *Eur Urol* [Internet]. 2021 Nov;80(5):632–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33419682>

38. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* [Internet]. 2011;6(12):e28650. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174856>
39. Cahill EM, Pfail JL, Fu MZ, Saraiya B, Mayer T, Stephenson RD, et al. Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: An Alternative to ADT? *Curr Urol Rep* [Internet]. 2023 Jul;24(7):299–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37017928>

Prostat Kanserinde Dolaşımdaki Tümör Hücreleri

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Likit biyopsi olarak da bilinen dolaşımdaki tümör hücreleri (DTH)'nin tespiti, tümör hücrelerinin kendisinin veya tümör hücre DNA'sının kan başta olmak üzere idrar, tükürük ve diğer vücut sıvılarında tespiti prensibine dayanmaktadır (1). Son 20 yılda giderek popülerleşen bu konu ilk kez Asworth tarafından 1869'da ortaya atılmıştır ama kendisi tespit ettiği bu hücreleri tümör hücrelerinden çok metastazı teşvik eden hücreler olarak tanımlamıştır. Mandel ve Metais ise ilk kez 1943'de tümör hücre DNA'sını dolaşımdan izole etmişlerdir (2). Günümüzde gelişen moleküler genetik araştırmalarla paralel olarak DTH konusu, metastatik hastalık öngörüsü, tedavi cevabının ölçülmesi veya prognoz öngörüsünde kullanılmaktadır. Bunun yanısıra biyobelirteç tasarımı ve metastaz biyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi gibi konularda da karşılık bulmaktadır.

Tespit Yöntemleri

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin tespiti için kırmızı ve beyaz kan hücrelerinden ayrıştırılması gerekmektedir. Tümör hücre DNA'sının yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup bu sürenin sonunda hepatik, splenik ve renal

klirens ugramaktadır. DTH'nin yarı ömürleri de benzer şekilde 1-2.5 saat arasındadır. Bu nedenle DTH'nin tespiti yüksek teknolojik cihazların yanısıra zamana karşı da yapılan bir inceleme olmaktadır (3). Temelde DTH'lerini tespit etmenin 3 yöntemi bulunmaktadır: direk analiz, immünoafinite ve fiziksel yöntemle tespit. Direk analizde; fiber optik dizi tarama ve Micro-Hall sensör cihazları kullanılmaktadır. Çabuk-pratik, hatta hasta başında yapılabilmesi, zenginleştirme (ek filteleme – ajan kullanımı vs) gerektirmemesi avantajları olmakla birlikte halen geliştirme aşamasında olduğu ifade edilebilir. Fiziksel özelliklere göre tespit yöntemlerinde tümör hücrelerinin; çapı, dansitesi, deformabilitesi ve elektriksel özellikleri kullanılarak kandaki hücrelerden ayrıştırılması prensibine dayanmaktadır. Mikrofiltrasyon ve Dansite Gradient Santrifüjü (DGS) bu amaçla kullanılmaktadır. Hücre yüzey antijenlerinden bağımsız bir işlem olması avantajlı olmakla birlikte DGS'nde uygun solüsyon arayışı devam etmektedir. Gelecek vaad eden spesifitesi yüksek bir yöntem olduğu ifade edilmektedir. İşlem esnasında çok fazla (~300-600cc) kana ihtiyaç duyulması ise dezavantajdır.

Üç yöntem içerisinde en çok kullanılan ve yaygınlaşan yöntem ise immünoafinite yöntemleridir. Burada en sık kullanılan hücre yüzey adezyon moleküllü olan EpCAM (epitelial cell adesion molecule)'dir. Cellsearch sistemi DTH tespiti konusunda tek FDA onayı almış cihaz olup antiEpCAM antikoru kullanılarak DTH saptanması esasına dayalı çalışmaktadır (4).

Klinik Kullanım

Birkaç spot çalışmada tarama amaçlı, yüksek risk faktörü taşıyan hastalarda erken teşhis amaçlı kullanılmıştır. Ancak, genellikle akciğer kanserlerinde yapılan bu şekildeki uygulamalarda düşük DTH algılama nedenli sensitivitenin düşük olduğu gösterilmiştir (5). Akciğer, kolorektal ve pankreatik kanserlerde lokalize hastalıkta kullanılan çalışmalar olmakla birlikte çok yaygınlaştığı söylenemez. Prostat ca (PCa)'da da sınırlı sayıda çalışmada lokalize hastalıkta DTH tespiti yapılmıştır. Hennigan ve ark; 112 lokalize yüksek riskli PCa hastasında ultra düşük geçişli tam genom dizilimi ve hedefe yönelik yeniden dizileme yöntemi ile DTH tespiti yapmaya çalışsalar da başarılı olamadıklarını göstermişlerdir (6). Buna karşın metastatik PCa olgularında prognostik belirleyici olarak kullanılabileceğini gösteren pekçok çalışma mevcuttur. De Bono ve ark.'nın prospektif çalışmasına 213 kastrasyon dirençli prostat kanseri (KRPCa) hastası dahil edilmiş ve Docataxel kemoterapisi öncesinde ve takiplerinde DTH tespiti yapılmıştır. Pirimer sonlanım noktası genel sağkalım (GS) olan çalışmada <5 DTH saptanması favorabl, ≥ 5 DTH ise unfavorabl grup olarak tanımlanmıştır. Takiplerde unfavorabl grupta (%57) GS 11.5 ay iken favorabl (%43) grupta 21.7 ay olarak bulunmuştur ($p < 0.0001$). DTH'lerinin ayrıca PSA düşüşüne göre daha iyi bir prognostik belirleyici olduğu da ifade edilmiştir (7). Nagaya ve ark.'nın DTH'lerinde PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) tespiti ile prognoz öngörüsünün yapılabiliğini araştırdıkları çalışmalarında, 79 KRPCa hastası alınmış ve PSA progresyonu gelişip tedavi değişimi planlanan 56 hastada DTH ve bu hücrelerde PSMA pozitifliği araştırılmış. Otuzdokuz hastada PSMA (+)

DTH tespit edilen çalışmada, sözkonusu pozitifliğin daha kötü PSA progresyonsuz sağkalım ve GS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p < 0.0001$) (8). Çok merkezli prospektif PROPHECY çalışmasında ise yüksek riskli KRPCa hastalarında ARV-7 (Androgen Splice Variant-7) ve hormonoterapi yanıtlarının ölçümünde DTH'nin kullanımı araştırılmıştır. Abirateron veya enzalutamid başlanan 118 yüksek riskli KRPCa hastasında DTH'lerinde ARV-7 pozitifliğinin daha kötü progresyonsuz sağkalım (HR, 1.9 [%95CI, 1.1 - 3.3ay] vs [1.1 - 5.1 ay; $P = .020$] ve genel sağkalım (2.1 - 8.5 ay] vs [1.6 - 8.1ay] ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9).

Dolaşan tümör hücrelerine ait DNA (ctDNA)'nın tespiti de olasıdır ve bunlar DTH'lerine benzer prognoz öngörüsünün yanısıra tümör hücrelerinin genomik profillerinin çıkarılmasında da kullanılabilir. Wyatt ve ark., enzalutamid alan 65 KRPCa hastasını dahil ettikleri çalışmalarında; AR amplifikasyonu, multipl AR mutasyonu, RB1 kaybını değerlendirmişlerdir. AR mutasyonu, baseline ve progresyon örneklerinde sırasıyla %48 ve %60 oranında gözlenirken AR amplifikasyon (≥ 2 kuvvetli AR mutasyonu) ve RB1 kaybını da daha kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulmuşlardır (HR 2.92 (%95 CI, 1.59-5.37 ay vs 1.46-10.64) (10). Dolaşımdaki tümör hücre DNA'sının tespiti üzerine kurgulanmış diğer çalışmada Olaparip alan hastalarda ctDNA değerlendirilmiştir. DNA tamir genlerindeki mutasyonlar üzerine etkili Olaparip alan hastalarda ctDNA düzeyinde $> \%50$ düşüş ile rekürrensiz sağkalım ve genel sağkalım arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (HR GS için : 0.19; 95% CI, 0.06–0.56; $P = 0.003$) (11).

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin bir diğer kullanım alanı da biyobelirteç olarak kullanılabilmesidir. Çok merkezli prospektif bir çalışmada, KRPCa hastalarında abirateron ve docataxel kemoterapisine cevap olarak DTH ölçümü uygulanmış ve başlangıçtaki değerlere göre $> \%30$ DTH azalması tedavi yanıtı olarak kabul edilmiştir. Dört, sekiz ve 12. Haftalarda DTH ölçümü sonucunda; stabil DTH saptanması veya $< \%30$ DTH azalması sağkalımla ilişkili bulunmazken $> \%30$ DTH azalması, univaryans ve multivaryans analizde 4, 8 ve 12. Haftalarda sağkalımda

iyileşme ile korele bulunmuştur (HR 0.45, %95 CI 0.36–0.56; $p < 0.001$) (12). Kastrasyon dirençli prostat kanserlerinde docataxel sonrasında abirateon etkinliğini değerlendiren COU-AA-301 çalışmasının hasta havuzunu kullanan bir diğer çalışmada 711 hastadan DTH tespiti yapılmış ve LDH (Laktik dehidrogenaz) ile kombine edilerek tedavi başarısı ile karşılaştırılmıştır. İki yıllık sağkalım düşük riskli (DTH<5/ 7.5mL kan) grupta %46 iken DTH>5 ve kan LDH> 250 U/L (yüksek risk) olan grupta sadece %2 olarak bulunmuştur (13).

Dolaşımdaki tümör hücrelerindeki dinamik değişimin tedavi yanıtının indikatörü olup olamayacağını araştıran bir diğer derleme metaanalizde 6081 mKRPCa hastanın verilerini içeren 5 randomize çalışmanın sonuçları dahil edilmiştir. Baseline değerlere göre GS ilişkisini belirleyecek 3 kesme noktası belirlenen çalışmada; DTH0 (Baseline değere göre 12. Haftada DTH'nın sınırlanması), DTH dönüşümü (başlangıçta ≥ 5 iken 12. Haftada ≤ 4 olması) ve PSA seviyelerinde başlangıca göre $> \%30$ düşüş; Onikinci haftada bu hedeflerin tutturulma oranları sırasıyla; %30, %50 ve %70 olarak bulunurken multivaryans analizde DTH0 ve DTH dönüşümünün GS'in en güçlü göstergesi olabileceği yorumu yapılmıştır (14).

Sonuç

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin tespiti son 2 dekatta giderek daha da yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarama amaçlı ve lokalize hastalıkta DTH'lerinin tespiti düşük sensitivite nedeniyle çok kullanım alanı bulmamıştır. Prostat kanserinde metastatik ve kastrasyon dirençli evrede; prognoz öngörüsü, tedavi yanıtının belirlenmesi ve biyobelirteç olarak kullanılan çalışmalardaki sonuçlar yüz güldürücüdür. Yanısıra elde edilen tümör hücre DNA'sı üzerinden genomik profillerin de çıkarılabilmesi, ilerde ilaç seçim algoritmasında da kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ancak günümüz şartlarında yüksek teknoloji gereksinimi ve yüksek maliyeti iki ciddi handikap olarak gözükmektedir. Daha pratik, ucuz, hatta hasta başında kullanılabilir tekniklerin gelişimi ile çok daha yaygın olarak kullanılabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Wei Zhang, Wenjie Xia, Zhengye Lv, Chao Ni, Yin Xin, Liu Yang. Liquid Biopsy for Cancer: Circulating Tumor Cells, Circulating Free DNA or Exosomes? *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(2):755-768.
2. Ikenna Madueke, Richard J Lee, David T Miyamoto. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Urologic Cancers. *Urol Clin North Am*. 2023 Feb;50(1):109-114.
3. Joosse SA, Gorges TM, Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells. *EMBO Mol Med* 2015;7(1):1-11.
4. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6897-904.
5. Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, Selva E, Vignaud JM, Padovani B, Mouroux J, Marquette C-H & Hofman P (2014) "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 9,e111597.
6. Hennigan S, Trostel SY, Terrigino N et al. Low Abundance of Circulating Tumor DNA in Localized Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.19.00176.
7. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB et. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct 1;14(19):6302-9
8. Nagaya N, Nagata M, Lu Y, et al. Prostate-specific membrane antigen in circulating tumor cells is a new poor prognostic marker for castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 2020;15(1):e0226219.
9. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROHECY study. *J Clin Oncol* 2019; 17:13: 1120-29
10. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, et al. Genomic Alterations in Cell-Free DNA and Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(12):1598-606.
11. Goodall J, Mateo J, Yuan W, et al. Circulating cellfree DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discovery* 2017;7(9): 1006-17.
12. Lorente D, Olmos D, Mateo J, et al. Decline in Circulating Tumor Cell Count and Treatment Outcome in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;70(6):985-92.
13. Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Jia X, Peng W, Sandhu SK, Olmos D, Riisnaes R et al. (2015) Circulating Tumor Cell Biomarker Panel As an Individual-Level Surrogate for Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 33, 1348-1355.
14. Heller G, McCormack R, Kheoh T, et al. Circulating tumor cell number as a response measure of pro-longed survival for metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison with prostate-specific antigen across five randomized phase III clinical trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):572-580.

Parsiyel Nefrektomide Uzun Dönem Renal Fonksiyonların Karşılaştırılması: Robotik Vs Açık Vs Laparoskopik

Eyüp Veli Küçük, Murat Beyatlı

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Renal Hücreli Karsinom, tüm kanserlerin %3'ünü temsil eder ve insidansı son yıllarda giderek artmaktadır [1–3]. Renal hücreli karsinom (RCC) genellikle insidental olarak tanı konulmaktayken yan ağrısı, hematüri ve ele gelen kitle triadı ile de kliniğe başvurulabilir. Bu bulguların görülmesi ileri evre hastalığın bulguları olabileceği de bilinmelidir [4–8]. RCC'nin ; Berrak hücreli, Papiller, Kromofob şeklinde histolojik tipleri bulunmaktadır. RCC'nin etyolojisinde; sigara, hipertansiyon, obezite ve yakın akrabalarda RCC öyküsü olarak sıralanabilir [1].

Renal Hücreli Karsinom'un evrelemesinde TNM klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır [9]. Bu sınıflandırma sistemine göre 7 cm ve altında olup böbrekle sınırlı olan kanserler T1 olarak adlandırılmaktadır, böbrekle sınırlı 7 cm üzerindeki lezyonlar ise T2 olarak sınıflandırılır [9].

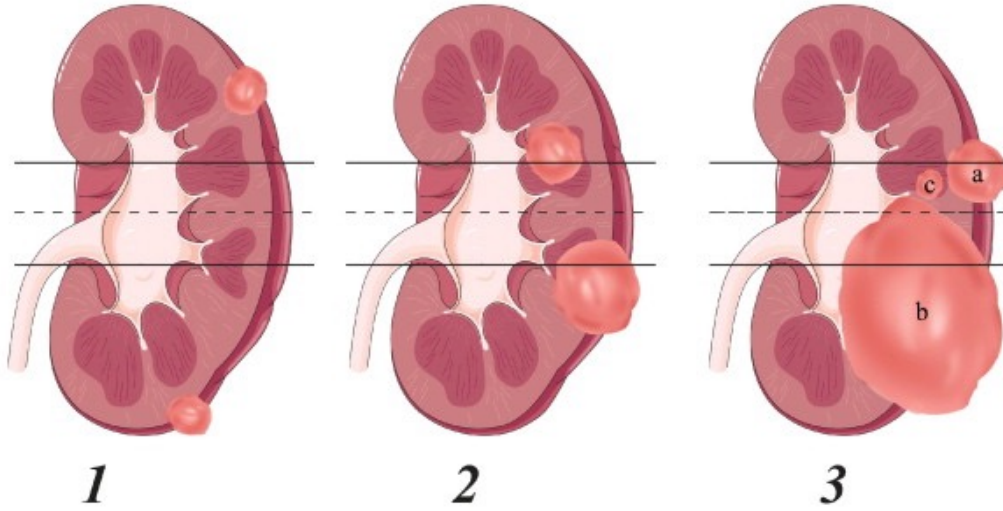
Güncel literatürde T1 lezyonlar için parsiyel nefrektomi standart haline gelmiştir [1]. T2 lezyonlarda ise anatomik veya fonksiyonel olarak soliter böbrek durumu hastanın parsiyel nefrektomi endikasyonlarını genişletilmesi düşüncesini doğurmaktadır [1]. Bu endikasyonun yanı sıra artmış kreatinin düzey-

leri veya ciddi anlamda azalmış Glomerül Filtrasyon Oranı (GFR) veya Diyabetes Mellitus gibi ileride böbrek fonksiyonlarını tehlikeye atabilecek durumlar da teknik olarak mümkünse cerrahi olarak bizi parsiyel nefrektomiye yaklaştırmaktadır [1,10,11].

Fergany ve arkadaşları tarafından yapılan 400 hastanın dahil edildiği çalışmada hasta yaşı ve rezekt edilen renal parankim miktarı postoperatif böbrek fonksiyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmişti [12].

Parsiyel nefrektomi sırasında korunan fonksiyonel parankim miktarı, ameliyat sonrası fonksiyonel iyileşmenin en güçlü değiştirilebilir belirleyicilerinden birisidir [13]. Böbrek fonksiyonu bozulan veya azalan hastalarda dolayısı ile kardiyak fonksiyonların bozulmasına neden olabileceği bilinmelidir. Parsiyel veya radikal nefrektomi yapılan hastalarda böbrek fonksiyonlarının yanı sıra kardiyak fonksiyonların da takibinin yapılması gerektiği unutulmamalıdır [1]. İşte bu husus bizlere postoperatif süreçte renal fonksiyonların ne derece önemli olduğunu göstermekte ve olabildiğince hastaların renal fonksiyonunu korumamızın hastamızın genel sağlığına etki edebileceği bilinmelidir [14,15].

	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤4	>4 but < 7	≥ 7
(E)xophytic/endophytic properties	≥ 50%	<50%	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥7	>4 but <7	≤4
(A)nterior/Posterior	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
(L)ocation relative to the polar lines*	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)
* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein			



Şekil 1. R.E.N.A.L Nefrometri Skoru [22]

Hastanın parsiyel nefrektomiye uygunluğunun değerlendirilmesinde R.E.N.A.L., PADUA, C-index, The Arterial Based Complexity (ABC) ve Zonal nefrometri skoru gibi birçok skala kullanılmaktadır [16–21]. Klinik pratikte en çok kullanılan skalalardan birisi R.E.N.A.L. nefrometri skorlamasıdır.

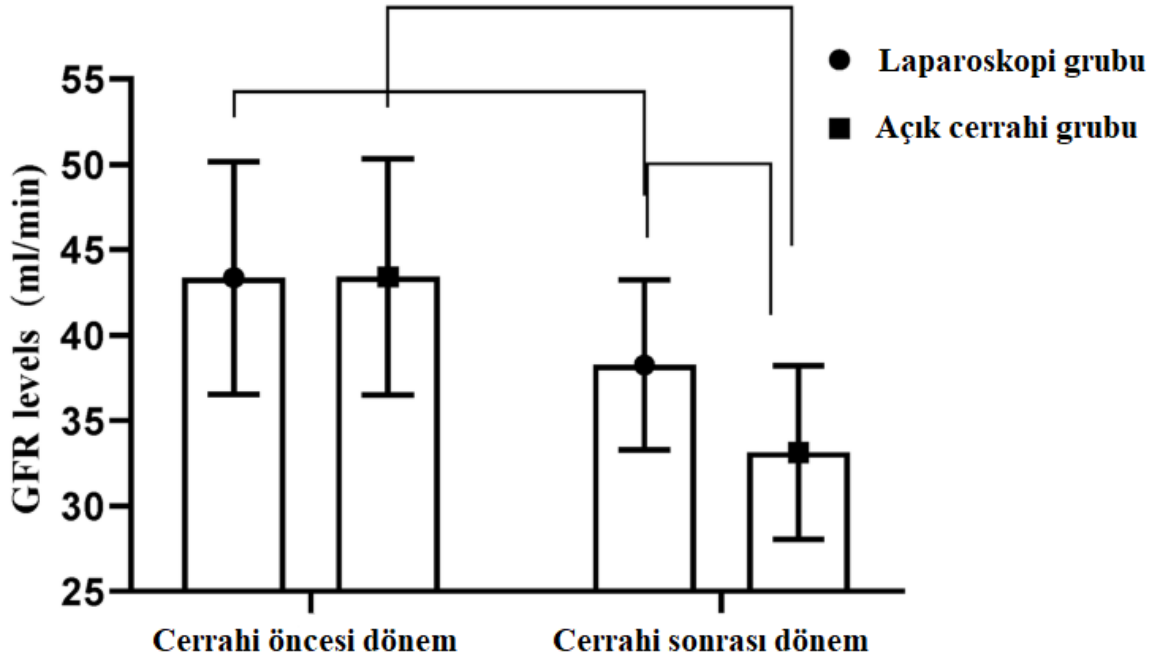
R.E.N.A.L. nefrometri skorlamasına göre (şekil 1) toplam 12 puan mevcutken; 4-6 puan parsiyel nefrektomi için düşük risk, 7-9 puan orta risk, 10-12 puan ise yüksek risk olarak sıralanmaktadır [16].

Teknik olarak uygun hastalarda açık, laparoskopik veya robotik olarak yöntem farketmeksizin yapılabiliyorsa parsiyel nefrektomi ameliyatı uygulanmalıdır [1]. Renal hücreli kanser hastalarının insidansı-

nın zamanla artması ve laparoskopi, robotik cerrahi pratiklerinin ürolojik cerrahide yaygın kullanılmaya başlamasıyla parsiyel nefrektomide hangi tekniğin nasıl bir üstünlük verebileceği tartışma konusu haline gelmiştir.

GFR Açısından Açık Vs Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Giulioni ve arkadaşları tarafından R.E.N.A.L. nefrometri skoru 7 ve üzeri olan böbrek tümürlü hastalarda laparoskopik ve açık yöntemin onkolojik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada ameliyat sonrası birinci yılın sonunda açık cerrahi ve



Şekil 2. Laparoskopik parsiyel nefrektomi ve Açık parsiyel nefrektomi GFR değerleri açısından değerlendirilmesi [24]

laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir ($p=0,87$) [23].

Elli hastanın dahil edildiği laparoskopik ve açık parsiyel nefrektominin kıyaslandığı bir başka çalışmada her iki grupta da ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası dönemdeki GFR oranlarında istatistiki anlamlı düşüş görülmüştü (laparoskopik yapılan grupta $P < 0.05$; açık cerrahi yapılan grupta $P < 0.001$). Aynı zamanda laparoskopik ve açık cerrahi uygulanan hastaların ameliyat sonrası dönemde karşılaştırmalı GFR değerinde de laparoskopik uygulanan grupta ortalama GFR değeri daha yüksek bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir ($P < 0.05$) (**Şekil 2**) [24].

Açık ve laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanan hastaların değerlendirildiği bir meta-analizde

ise ameliyat sonrası eGFR düşüş oranı değerlendirilmiş ve her iki teknik için anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştu ($p = 0,64$) [25].

200 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise laparoskopik yapılan grupta ameliyat öncesi döneme göre postoperatif süreçte GFR'de %8,8 azalma olduğu; açık yapılan hastalarda ise bu azalmanın %0,8 olduğu gösterilmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0,001$). Bu hastaların yaklaşık 3,6 yıllık takibinde ise GFR değerleri ameliyat öncesi dönemle tekrar kıyaslanmış; laparoskopik yapılan grupta ameliyat öncesi döneme göre GFR değerleri %10,9 azalma göstermiş, açık yapılan grupta ise %10,6 azalma görülmüştü. Her iki grup arasında ameliyat öncesi döneme göre takip sırasında çıkan sonuçlar istatistiki bir anlamlılık olmadığını göstermekteydi ($p=0,8$) (**Şekil 3**) [26].

	Laparoscopic		Open		p value
Mean preoperative GFR ml per min/1.72 m ²	88.9 ± 2.4	(26.6–147.7)	84.9 ± 2.0	(26.8–129.9)	0.2
Mean postoperative GFR ml per min/1.72 m ²	80.9 ± 2.6	(24.1–142.5)	83.5 ± 2.3	(22.8–130.1)	0.5
Mean GFR ml per min/1.72 m ² at follow-up ^a	79.3 ± 2.8	(10.8–138.8)	76.7 ± 3.0	(10.2–122.4)	0.5
% decline in GFR from pre- to postoperative	8.8		0.8		<0.001
% decline in GFR from preoperative to follow-up ^a	10.9		10.6		0.8

GFR = glomerular filtration rate; SE = standard error.

Şekil 3. Laparoskopik ve Açık parsiyel nefrektomi GFR değişim sonuçları [26]

GFR Açısından Açık Vs Robotik Parsiyel Nefrektomi

Campi ve arkadaşları tarafından 507 kompleks böbrek tümörlü (PADUA skoru 10 ve üzeri) hastanın dahil edildiği çalışmada açık ve robotik cerrahi sonuçları değerlendirilmiştir. Ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesine göre eGFR düşüşü açık cerrahi tarafında ortalama 12,8 olurken robotik cerrahi tarafında ise 6,9 olarak bulunmuştu. Çalışmada eGFR düşüşünün açık cerrahi tarafında daha fazla olduğu gösterilmiş ve istatistiki olarak bu düşüşün robotik parsiyel nefrektomi grubuna göre anlamlı olduğu gösterilmişti ($p=0,02$) [27].

Wang ve arkadaşları tarafından R.E.N.A.L skoru 7 ve üzeri olup açık ve robotik parsiyel nefrektomi yapılan 380 hastanın dahil edildiği bir çalışmada böbrek fonksiyonlarının uzun dönem takip verileri yayınlanmıştı. Çalışmada eGFR değerleri; ameliyat öncesi, postoperatif 1. günde eGFR değeri, postoperatif 1. günde ameliyat öncesi döneme göre yüzdelik ve miktar olarak düşüş, uzun dönem takipte eGFR değeri ve bu değerdeki düşüşler açısından açık cerrahi ve robotik cerrahi grupları arasında istatistiki değerlendirme yapılmıştı. Grupların tümünde istatistiki olarak anlamlılık oluşmamıştı (**Şekil 4**) [28].

GFR Açısından Laparoskopik Vs Robotik Parsiyel Nefrektomi

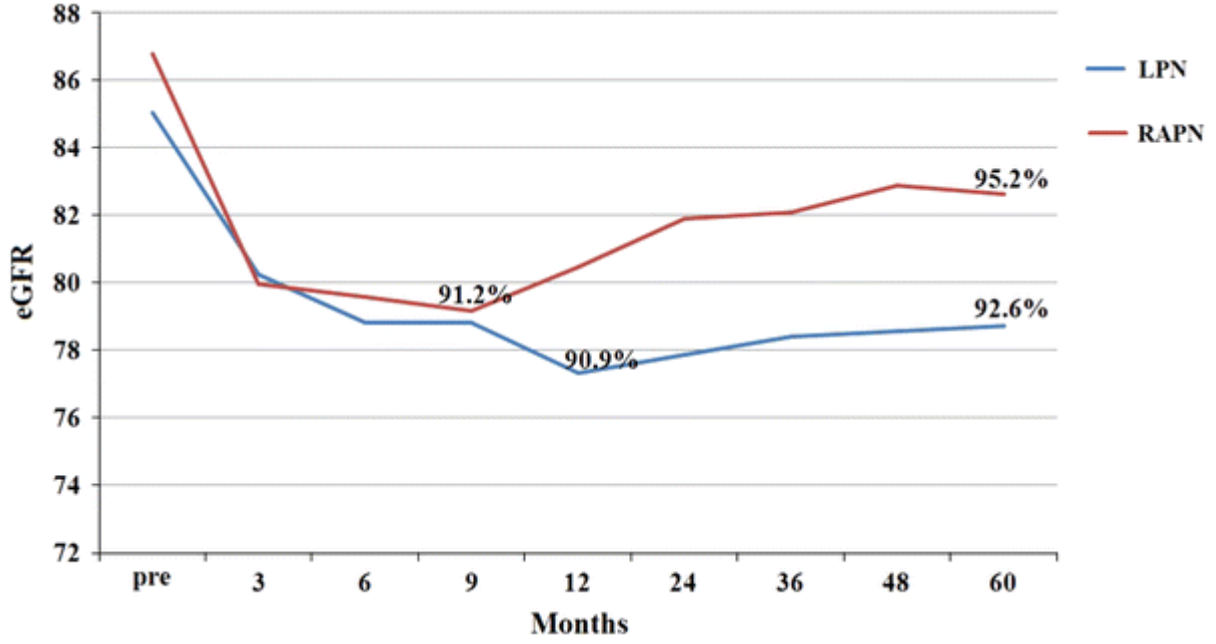
Günümüz minimal invaziv yöntemlerinin gelişmesi ve robotik cerrahinin geniş cerrahi manipulasyon

kabiliyeti, el becerisi, hareket hassasiyeti, hareket hızındaki laparoskopiye göre avantajlarının yanı sıra, yüksek maliyet, cihaza erişim zorluğu gibi dezavantajları mevcuttu [29]. Kim ve arkadaşları tarafından multisentrik olarak tasarlanan çalışmada; ≤ 7 cm'lik böbrek kitlesi olan 1032 hastanın laparoskopik parsiyel nefrektomi ile robotik parsiyel nefrektomi sonuçları incelenmişti. Çalışmada hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve ardından yıllık eGFR değerleri hesaplanmıştı. Ameliyat öncesi ve perioperatif dönemde ayrı ayrı yapılan değerlendirmelerde laparoskopi ve robotik cerrahi grupları arasında kreatinin ve eGFR değeri açısından anlamlı farklılık görülmemişti. Ameliyat sonrası dönemde ise robotik cerrahi yapılan hastaların ameliyat öncesine göre eGFR'nin en düşük olduğu zaman aralığı postoperatif 9. ay olarak bulunmuştu. Ameliyat sonrası 9. ayda robotik cerrahi yapılan grupta eGFR ameliyat öncesi döneme göre %8,8 azalmıştı. Ancak bu dönemde bile laparoskopi yapılan hasta grubuna göre eGFR daha yüksek seviyede idi. Robotik cerrahi grubunda böbrek fonksiyonu, en düşük eGFR değerine ulaşıldıktan sonra yavaş yavaş düzelmeye başlamış ve ameliyattan 60 ay sonra ameliyat öncesi düzeyin maksimum %95,2'sine kadar düzelmışti.

Laparoskopi yapılan grupta ise ameliyattan yaklaşık 12 ay sonra eGFR açısından en düşük değerler görülmüş ve ameliyat öncesi döneme göre eGFR'nin yaklaşık %9.9 azaldığı tespit edilmişti. Robotik cerrahi yapılan hasta grubundaki gibi; laparoskopi yapılan hastalarda da bazal değer görüldükten sonra

	Variables	RPN	OPN	p value
Preoperatif	eGFR, ml/min per 1.73 m ² , mean (SD)	78.3 (18.3)	82.6 (20.8)	0.101
Postoperatif 1. Gün	eGFR, ml/min per 1.73 m ² , mean (SD)	70.6 (15.7)	73.5 (18.4)	0.099
	eGFR decline value, ml/min per 1.73 m ² , mean (SD)	7.7 (5.8)	9.1 (8.2)	0.065
	eGFR decline, %, mean (SD)	9.8 (8.2)	11.2 (9.4)	0.122
Uzun dönem eGFR değeri	eGFR, ml/min per 1.73 m ² , mean (SD)	71.5 (16.4)	74.7 (17.5)	0.108
	eGFR decline value, ml/min per 1.73 m ² , mean (SD)	6.8 (5.7)	7.9 (7.2)	0.100
	eGFR decline, %, mean (SD)	8.7 (7.3)	10.0 (9.1)	0.125
	New-onset CKD, no. (%)	8 (4.2)	5 (2.6)	0.397
	Follow-up, median (range)	49 (12–86)	52 (12–90)	0.261

Şekil 4. Robotik ve Açık Parsiyel Nefrektomi takip verileri [28]



Şekil 5. Laparoskopik ve Robotik parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda postoperatif eGFR değişimi [30]

eGFR artma eğilimindeydi. Ameliyattan yaklaşık 60 ay sonra bakılan eGFR değerinde ameliyat öncesi döneme göre böbrek fonksiyonlarının %92,6 korunduğu gösterilmişti. Renal fonksiyonel iyileşmenin derecesi açısından robotik cerrahi ve laparoskopik cerrahi yapılan hasta grubu arasında bir fark gözlenmişti (**Şekil 5**) [30].

Minimal Invaziv Cerrahide Transperitoneal Vs Retroperitoneal Yaklaşım

Porpiglia ve arkadaşları tarafından yapılan multi-sentrik RECORD 2 çalışmasında minimal invaziv cerrahi uygulanarak (laparoskopi ve robotik cerrahi) parsiyel nefrektomi yapılan hastalar transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşım olarak iki hasta grubuna ayrılmıştı. Altıncı, onikinci ve yirmidördüncü aylarda GFR değerleri kıyaslanmış ve heriki yöntem için istatistiksel anlamlılık ortaya çıkmamıştı (sırasıyla $p=0,65$; $p=0,67$; $p=0,68$). Ancak ameliyat süresi açısından Transperitoneal yöntem kullanılan hasta grubu daha avantajlı görünmekteydi ($p < 0,0001$) [31].

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines on RCC - Uroweb - European Association of Urology n.d. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology>.
2. 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;103:356–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.
3. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>.
4. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein AJ. *Campbell Walsh Urology, E-Book: 3-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2020.
5. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015.
6. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44:226–32. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00216-1](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00216-1).
7. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135–40. [https://doi.org/10.1016/s1078-1439\(01\)00185-5](https://doi.org/10.1016/s1078-1439(01)00185-5).
8. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoku A, Cartledge J, Kimuli M, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multi-centre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open* 2020;10:e035938. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035938>.
9. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition* | Wiley. WileyCom n.d..

10. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6–18.
11. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735–40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70803-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70803-8).
12. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open Partial Nephrectomy for Tumor in a Solitary Kidney: Experience With 400 Cases. *Journal of Urology* 2006;175:1630–3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00991-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00991-2).
13. Bertolo R, Pecoraro A, Carbonara U, Amparore D, Diana P, Muselaers S, et al. Resection Techniques During Robotic Partial Nephrectomy: A Systematic Review. *European Urology Open Science* 2023;52:7–21. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.03.008>.
14. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic Review of Perioperative and Quality-of-life Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *European Urology* 2012;62:1097–117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.028>.
15. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in Patients With Small Renal Tumors—Is There a Difference in Mortality and Cardiovascular Outcomes? *Journal of Urology* 2009;181:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.09.017>.
16. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *Journal of Urology* 2009;182:844–53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>.
17. Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, Axwijk PH, Can C, Horenblas S, et al. Critical Appraisal of the PADUA Classification and Assessment of the R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *Journal of Urology* 2011;186:42–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.020>.
18. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–93. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.07.040>.
19. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183:1708–13. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.005>.
20. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *European Urology* 2016;69:72–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.008>.
21. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin H-Y, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO Scoring System: A Superior Renal Tumor Complexity Classification Model. *Clinical Genitourinary Cancer* 2014;12:e13–8. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.07.009>.
22. Evidencio. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score - Evidencio n.d..
23. Laparoscopic and Open Nephron-Sparing Surgery for Radius Exophytic/Endophytic Nearness Anterior/ Posterior Location Nephrometry Score 7 and Higher Kidney Tumors: A Comparison of Oncological and Functional Outcomes Using the Pentafecta Score n.d..
24. Guo Y, Xu Q, Chen B, Liu L, Wang Y, Zhu A, et al. Clinical outcomes and effect on intraoperative blood loss and postoperative pain of patients undergoing retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumors. *World J Surg Oncol* 2021;19:282. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02397-x>.
25. Zhang F, Hu J, Zhang K, Liu X. Perioperative, functional, and oncologic outcomes of laparoscopic partial nephrectomy versus open partial nephrectomy for complex renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024;13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1283935>.
26. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009;55:1171–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.01.042>.
27. Campi R, Di Maida F, Lane BR, De Cobelli O, Sanguedolce F, Hatzichristodoulou G, et al. Impact of surgical approach and resection technique on the risk of Trifecta Failure after partial nephrectomy for highly complex renal masses. *European Journal of Surgical Oncology* 2022;48:687–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.126>.
28. Wang Y, Shao J, Ma X, Du Q, Gong H, Zhang X. Robotic and open partial nephrectomy for complex renal tumors: a matched-pair comparison with a long-term follow-up. *World J Urol* 2017;35:73–80. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1849-8>.
29. Van Koughnett JA, Jayaraman S, Eagleson R, Quan D, van Wynsberghe A, Schlachta CM. Are there advantages to robotic-assisted surgery over laparoscopy from the surgeon's perspective? *J Robotic Surg* 2009;3:79–82. <https://doi.org/10.1007/s11701-009-0144-8>.
30. Kim JH, Park YH, Kim YJ, Kang SH, Byun SS, Kwak C, et al. Perioperative and long-term renal functional outcomes of robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a multicenter matched-pair comparison. *World J Urol* 2015;33:1579–84. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1488-5>.
31. Porpiglia F, Mari A, Amparore D, Fiori C, Antonelli A, Artibani W, et al. Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (The RECORD 2 Project). *Surg Endosc* 2021;35:4295–304. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07919-4>.

Üst Üriner Sistem Tümörlerinde Neoadjuvan-adjuvan Kemoterapi

Osman Çağatay Çiftçi¹, Ural Oğuz²

¹ Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

Ürotelyal karsinomlar (ÜK) gelişmiş ülkelerde en sık saptanan altıncı malignitedir. Batı ülkelerinde yıllık görülme oranı yaklaşık 2/100.000 olan üst üriner sistem karsinomları tüm ÜK'lerin %5-10'unu oluştururlar (1) Üst üriner sistem karsinomların (ÜÜSK) %60'ının tanı anında invaziv olduğu bildirilmiştir. Bu oran mesane kanserlerinde %15-25 dir (2). Pyelokaliksiyel tümörler, ureter yerleşimli tümörlerden yaklaşık iki kat daha siktir ve multifokal tümör insidansı yaklaşık %10-20 arasındadır (1). Vakaların ortalama %17'sinde, aynı anda mesane kanseri izlenir (3). Hastaların yaklaşık %9'u metastatik halde başvurur (4). ÜÜSK insidansı 70-90 yaşlarında pik yapar ve ÜÜSK, erkeklerde 2 kat daha yaygındır (5).

Bu hastalığın etyolojisinde sigara içimi ve aristoloşik asit (Loğusa otu, Aristolochia tarafından üretilen bir nitrofenanteren karboksilik asit) önemli bir rol oynar. İçme suyundaki arsenik ÜÜSK ile ilişkilendirilmiştir. Dünya genelinde, özellikle de Çin ve Tayvan'da kullanılan aristoloşik asidin üriner sistem üzerinde çoklu etkisi bulunur. Tütün tüketimi ise ÜÜSK gelişmesinin rölatif riskini 2,5'tan 7,0'a çıkarmaktadır. Alkol tüketimi ÜÜSK gelişimi ile ilişkili-

dir ve günde 15g alkolden fazla tüketenlerde ÜÜSK daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (6-9).

Lynch sendromunu tanımlayan DNA MMR genlerinde germline mutasyonlar ÜÜSK hastalarının %9'unda, mesane kanser hastalarının %1'inde görülür ki bu da Lynch sendromunu ÜÜSK ile ilişkilendirir (10). Ardışık 115 ÜÜSK hastasında yapılan taramalarda %13.9 muhtemel Lynch sendromu tespit edildi ve %5,2 si kesin tanı aldı (11). ÜÜSK ile gelen ve aile öyküsünde ÜÜSK olan her hastada veya immünohistokimya (İHK)'da pozitif refleksif mismatch repair (MMR) testi olan sporadik ÜÜSK'lerde tarama yapılmalıdır (12).

Üst üriner sistem tümörlerinde tümör evresini klinik olarak değerlendirmek zor olduğundan, böbrek koruyucu tedaviden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları ve radikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaları belirlemek için ÜÜSK'ü, düşük ve yüksek ilerleme riskli şeklinde risk sınıflandırması yapmak yararlıdır (13).

Düşük riskli ÜÜST'ler için böbrek koruyucu cerrahi, radikal cerrahi ile ilişkili morbiditeleri onkolojik sonuçlardan taviz vermeden azaltır ve sağ kalım ra-

dikal nefroüretrektomi (RNÜ)'ye benzerdir. Bu sebeple bu seçenek, kontralateral böbreğin durumu ne olursa olsun tüm düşük riskli hastalarda tartışılmalıdır. Ek olarak, ciddi renal yetmezliği ya da soliter böbreği olan seçilmiş yüksek riskli hastalarda da düşünülebilir (14).

Yüksek riskli ÜÜSK'lu hastalarda mesane cuff ekizyonu ile RNÜ standart tedavidir. Radikal nefroüretrektomi, tümör ekimini engelleyecek şekilde onkolojik prensiplerle uygun yapılmalıdır (2).

Yüksek riskli metastatik olmayan ÜÜSK hastalarından perioperatif adjuvan veya neoadjuvan tedaviler son yıllarda önerilmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi

Yapılan bir çalışmada neoadjuvan kemoterapi ve ardından cerrahi uygulanan yüksek dereceli ÜÜSK hastalarında patolojik evreleme ve tam remisyon insidansını değerlendirildi. Çalışmada kontrol grubundaki 107 hastaya cerrahi uygulandığı ve çalışma grubundaki 43 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulandığı bildirildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma grubu hastalarında önemli düzeyde evre düşüşü vardı ($P = 0,004$). Patolojik T2 (pT2), pT3 veya daha yüksek olarak sınıflandırılan tümörlerin insidansı, çalışma grubunda anlamlı derecede düşüktü (pT2, %65,4'e karşı %48,8; $p = 0,043$; pT3 veya pT4, %47,7'ye karşı %27,9; $p = 0,043$). Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların %14'ünde patolojik tam cevap (CR) olduğu bildirildi (15).

Sistemik bir derleme ve 800'den fazla hastayı kapsayan bir meta-analizde, neoadjuvan kemoterapinin hastaların %43'ünde patolojik kısmi yanıt, hastaların %33'ünde evrede gerileme sağladığı ve ayrıca tek başına RNÜ ile karşılaştırıldığında genel sağ kalım ve kansere özgü sağ kalımda yararlı olduğunu göstermiştir (16).

Yüksek dereceli üst sistem ürotelyal karsinomu nedeniyle nefroüretrektomi yapılan hastalarda sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin etkisini değerlendirmek için yapılan retrospektif bir çalışmada; dahil edilme kriterlerini karşılayan yüksek dereceli ÜÜSK'u olan 95 hastadan 61'i neoadju-

van KT için uygun kabul edildi. Bunların 25'i (%41) neoadjuvan KT aldı. Neoadjuvan KT alan hastaların %80'inde (20/25) görüntüleme klinik yanıt, nefroüretrektomide ise %80'inde patolojik yanıt (<pT2N0 hastalığı) oluştu. Nihai patolojide, neoadjuvan KT grubunun yalnızca %20'sinde \geq pT2 hastalığı vardı. Buna karşılık doğrudan ameliyata alınan hastalarda bu oran %64 olarak bildirildi ($p = 0,001$). Neoadjuvan KT alan hastalarda, doğrudan ameliyata alınan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzun ilerlemesiz sağ kalım ve genel sağ kalım vardı. ($p = 0,051, p = 0,052$) Hiçbir hastada neoadjuvan KT nedeniyle ilerleme olmadı (17).

Lokal ileri üst sistem ürotelyal karsinomu olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi kullanımındaki zamansal eğilimleri ve sonuçları değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; 2000 ile 2020 yılları arasında yedi hastaneden lokal ileri ÜÜSK (\geq cT3 veya cN+) nedeniyle radikal nefroüretrektomi (RNU) uygulanan 289 hasta dahil edilmiş. Bu hastalar tek başına RNU veya sisplatin ile birlikte 2-4 kür neoadjuvan kemoterapi (NAK) aldılar. 289 hastanın 144'üne NAK ve ardından RNU uygulandı (NAK grubu) ve 145'ine yalnızca RNU uygulandı (Kontrol grubu). NAK kullanımının yıllar içinde önemli ölçüde arttığına dikkat çeken yazarlar, 2006-2010 yıllarında hastaların %19'una; 2011-2015 yıllarında %58'ine ve 2016-2020 yıllarında ise %79'una NAK uygulandığını bildirdiler. Patolojik evreleme NAK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Çok değişkenli analizler, NAK'ın, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NAK grubundaki onkolojik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdi (18).

ÜÜSK için NAK rolünü değerlendiren bir meta analizde 811 hastayla yapılan 14 çalışmada, toplu patolojik tam yanıt oranı 'pCR' (\leq ypT0N0M0) oranı %11 idi. 869 hastayı içeren 14 çalışmanın meta-analizi yapılan patolojik kısmi yanıt 'pPR' (\leq ypT1N0M0) oranı %43'tür. Yedi retrospektif karşılaştırmalı çalışma toplam 848 hastayı içeriyordu (349'u NAK aldı; 499'una yalnızca RNU yapıldı). NAK alan kişiler için almayanlarla karşılaştırıldığında %56'luk bir ortalama

ma sağ kalım (OS) avantajı vardı ($p < 0,001$). Kansere özgü sağkalım (CSS) bildiren üç çalışmada yalnızca RNU uygulananlara kıyasla NAK alanlarda %62'lik bir fayda gösterildi. ($p < 0,001$) (16).

NAK in bazı dezavantajları vardır. Birincisi RNU'yu geciktirerek, özellikle kemorezistan hastalarda, hastalığın istenmeyen ilerlemesine yol açacaktır (19). İkincisi NAK uygulanan hastalar kemoterapiye bağlı toksisitelerden etkilenebilir ve bu da ameliyatı daha da geciktirebilir. Üçüncüsü patolojik olarak kanıtlanmış kas invaziv hastalığı olmayan hastalarda aşırı tedaviye sebep olabilir (20).

Renal rezervlerini kaybetmeden önce tedavi edilen hastalarda neoadjuvan kemoterapinin rolünü değerlendiren birkaç retrospektif çalışma, umut verici patolojik evre düşürme ve tam yanıt oranları göstermiştir.

Adjüvan Tedaviler

Adjüvan Kemoterapi

Radikal nefroüretrektomiden sonraki 90 gün içinde başlatılan adjuvan gemsitabin-platin kombinasyon kemoterapisinin izlem koluna karşı yararını değerlendiren bir faz III prospektif randomize çalışma ($n = 261$), pT2–pT4, N (herhangi bir) veya LN-pozitif (pT herhangi biri, N1–3) M0 ÜÜST olan hastalarda hastaliksız sağ kalımda 3 yıllık takipte %71'e %50, 5 yıllık takipte %63'e %46 önemli bir iyileşme bildirmiştir (21).

ÜÜSK için adjuvan kemoterapi (AK) rolünü değerlendiren bir meta analizde 7983 hastadan oluşan toplam 14 çalışmanın meta-analiz için yeterli verisi vardı. Yalnızca RNU uygulananlarla karşılaştırıldığında AK ile tedavi edilenler arasında OS'da %23'lük bir fayda vardı. ($p = 0,004$). 5659 hastayı kapsayan 18 çalışmada, AK ile tedavi edilenler için kansere özgü sağ kalım (CSS)'da yalnızca RNU uygulananlara göre %21'lik bir fayda vardı. ($p = 0,001$). Toplam 602 hastadan oluşan dört çalışmada AK tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağ kalım üzerine tek başına RNU'ya göre %48'lik bir fayda sağladığı bildirildi ($p < 0,001$) (16).

Kaag M. ve arkadaşlarının bir çalışmasında radikal nefroüretrektomi yapılan hastalarda böbrek fonksiyonunun kemoterapiye uygunluk ve sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Çok merkezli ÜÜSK için radikal nefroüretrektomi (RNU) ile tedavi edilen 666 hastanın retrospektif bir analizi yapıldı. eGFR, RNU'den sonra %18,2 azaldı. Hastaların %37'sinde ameliyat öncesi eGFR ≥ 60 mL/dak/1,73 m² idi ve bu oran RNU'dan sonra %16'ya düştü ($p < 0,001$). Hastaların %72'sinde ameliyat öncesi eGFR ≥ 45 mL/dak/1,73 m² idi ve bu oran RNU'dan sonra %52'ye düştü ($p < 0,001$). Analizler lokal ileri hastalığı (pT3–pT4) ve/veya lenf nodu metastazı olan hastalarla sınırlandırıldığında dağılımlar benzerdi. Ortalama yaş 70'in üzerinde olan hastaların RNU'dan sonra eGFR'de azalma olasılığı daha yüksekti ($p < 0,001$). Böbrek fonksiyonu değişkenlerinden hiçbiri hastalığın tekrarlaması, kansere özgü ve genel mortalite gibi klinik sonuçlarla ilişkili değildi; ancak analizler adjuvan kemoterapi almayan ve hastalık nüksü yaşamayan ($n = 431$) hastalarla sınırlandırıldığında, ameliyat öncesi eGFR ≥ 60 mL/dak/1,73 m² ($p = 0,03$) ve ameliyat sonrası eGFR ≥ 45 mL/dak/1,73 m² idi ($p = 0,04$) ve daha iyi genel sağ kalım ile ilişkilendirildi. Çalışmanın bulguları, endike olduğunda sisplatin bazlı kemoterapinin adjuvan yerine neoadjuvan olarak kullanılmasını desteklemektedir (22).

Adjüvan kemoterapi kullanımının ana potansiyel sınırlaması, RNU sonrası böbrek fonksiyonunun kötüleşebileceği ve bundan fayda görebilecek hastalarda sisplatin kullanımını engelleyebileceği endişesidir.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları 2024 yılı baskısında pT2–T4 ve/veya pN+ hastalığı olan uygun hastalara RNU sonrasında adjuvan platin bazlı kemoterapiyi güçlü kanıt derecesinde önermektedir.

Adjüvan İmmunoterapi

Radikal cerrahi geçirmiş pT3, pT4a veya pN+ yüksek riskli kasa invaziv ÜK'li hastaları içeren faz III, çok merkezli, çift kör bir randomize kontrollü bir çalışmada, programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ekspresyon düzeyi %1 veya daha fazla olan has-

talar arasında adjuvan nivolumab, tedavi amaçlı popülasyonda plaseboya kıyasla hastalısız sağ kalımı (DFS) 20,8 aya karşı 10,8 ay olarak iyileştirmiştir. Hasta popülasyonu ağırlıklı olarak radikal sistektomi sonrası mesane kanseri hastalarından ve ayrıca RNÜ sonrası ÜÜSK'li daha küçük bir hasta grubundan oluşuyordu. Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonun tamamında ürotelyal sistem dışında medyan nüksüz sağ kalım, nivolumab için 22,9 ay ve plasebo için 13,7 ay idi. Nivolumab grubunda %17,9 oranında ve plasebo grubunda ise %7,2 oranında tedaviyle ilişkili 3.dereceden fazla advers olaylar meydana geldi (23).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), radikal cerrahiden sonra yüksek nüks riski taşıyan ve tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu > %1 olan kas invazif ÜK'li hastaların adjuvan tedavisinde nivolumab'ı monoterapi olarak onayladı.

2.444 hastayı kapsayan dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, mesane kanserinde kemoterapi, atezolizumab ve nivolumab, gözlem/plaseboya kıyasla hastalığın ilerlemesini iyileştirmede. ÜÜSK' de ise kemoterapi, gözlem/plasebo ile karşılaştırıldığında daha düşük hastalık ilerlemesi olasılığıyla anlamlı düzeyde ilişkiliydi, ancak atezolizumab ve nivolumab grubunda anlamlı bir ilişki yoktu. Tedavi sıralamasının analizine göre adjuvan kemoterapinin hem mesane kanserinde hem de ÜÜSK'de en iyi tedavi yaklaşımı olduğu ortaya çıktı (24).

Avrupa üroloji kılavuzu 2024 tarihindeki baskısında; Tek başına RNÜ tedavisi sonrasında pT3,T4 ve/veya pN+ hastalığı olan ya da önceki neoadjuvan kemoterapi ve RNÜ sonrasında > ypT2 ve/veya ypN+ hastalığı olan ve ardından platin bazlı adjuvan kemoterapiye uygun olmayan veya bu tedaviyi reddeden hastalarla adjuvan nivolumabı tartışın seçeneğini zayıf kanıt derecesinde önermektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(1).
2. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115(6):1224-33.
3. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World journal of urology*. 2013;31:141-5.
4. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche H-M, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World journal of urology*. 2017;35:379-87.
5. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche H-M, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World journal of urology*. 2011;29:481-6.
6. Dickman KG, Fritsche H-M, Grollman AP, Thalmann GN, Catto J. Epidemiology and risk factors for upper urinary urothelial cancers. *Upper tract urothelial carcinoma*. 2015:1-30.
7. Chen C-J, Chiou H-Y. Health hazards of environmental arsenic poisoning: from epidemic to pandemic: *World Scientific*; 2011.
8. Grollman AP. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2013;54(1):1-7.
9. Zaitou M, Kawachi I, Takeuchi T, Kobayashi Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer epidemiology*. 2017;48:36-40.
10. Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, Fan J, Culp SH, Thomas MH, et al. Universal Lynch syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(11):1549-55.
11. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, Mork ME, Xiao L, Broaddus RR, et al. Universal point of care testing for Lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2018;199(1):60-5.
12. Gayhart MG, Johnson N, Paul A, Quillin JM, Hampton LJ, Idowu MO, et al. Universal mismatch repair protein screening in upper tract urothelial carcinoma: a validation study with comparison to colorectal and endometrial adenocarcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;154(6):792-801.
13. Roupêt M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *European urology*. 2013;66(2):181-3.
14. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU non-muscle invasive bladder cancer guidelines panel. *European urology*. 2016;70(6):1052-68.
15. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, Plimack ER, Kessler ER, Matin SF, et al. Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2020;203(4):690-8.
16. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: a 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *European urology*. 2021;79(5):635-54.
17. Meng X, Chao B, Vijay V, Silver H, Margolin EJ, Balar A, et al. High response rates to neoadjuvant chemotherapy in high-grade upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2019;129:146-52.
18. Hamaya T, Hatakeyama S, Tanaka T, Kubota Y, Togashi K, Hosogoe S, et al. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy and oncological outcomes for high-risk upper tract urothelial

- carcinoma: a multicentre retrospective study. *BJU international*. 2021;128(4):468-76.
19. Gayed BA, Thoreson GR, Margulis V. The role of systemic chemotherapy in management of upper tract urothelial cancer. *Current urology reports*. 2013;14:94-101.
 20. Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data: advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology*. 2005;48(2):202-6.
 21. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;395(10232):1268-77.
 22. Kaag M, Trost L, Thompson RH, Favaretto R, Elliott V, Shariat SF, et al. Preoperative predictors of renal function decline after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2014;114(5):674-9.
 23. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1015-26.
 24. Laukhtina E, Motlagh RS, Mori K, Katayama S, Rajwa P, Yanagisawa T, et al. Chemotherapy is superior to checkpoint inhibitors after radical surgery for urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis of oncologic and toxicity outcomes. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;169:103570.

Lynch Sendromu İlişkili Ürolojik Kanserler

Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Lynch sendromu (LS), ilk olarak Lynch ve ark. tarafından 1966 yılında tanımlanan otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır (1). LS, dört “yanlış eşleşme onarım” (mismatch repair-MMR) geninden birinde (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) veya EPCAM geninde (promoter hipermetilasyonu yoluyla MSH2’nin inaktivasyonuna yol açar) germ line mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (2). Knudson’un “ilk aleldeki mutasyon kalıtımsaldır ve ikinci aleldeki edinsel mutasyona yatkınlık oluşturur” şeklindeki iki vuruş hipotezini destekler şekilde Lynch sendromu fenotipik bir belirti oluşturmak için her iki MMR alelinin de inaktivasyonunu gerektirir ve bu nedenle, karsinogenez, hem ilk alelin germ hattı mutasyonundan hem de ikinci alelin edinsel mutasyonundan kaynaklanır. MMR sistemi, DNA replikasyonu sırasında spontan olarak ortaya çıkabilen tek bazlı nükleotid uyumsuzluklarını ve ekleme-silme döngülerini düzelterek genomik stabiliteyi sağlar. MMR genlerinin inaktivasyonu bu tek bazlı nükleotid uyumsuzluklarının ve ekleme-silme döngülerinin doğru olarak düzeltilmesini engeller ve kısa DNA tekrarlayan dizilerinin (mikrosatellit bölgeleri) olduğu bölgelerde

somatik mutasyon birikimine neden olur. Edinsel somatik mutasyon birikimine yatkınlık oluşturan bu durum, PCR yöntemi kullanılarak tespit edilebilen mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak tanımlanır ve erken yaşta birden fazla primer malignite ortaya çıkma riskini artırır.

Lynch sendromu ile ilişkili UTUC (üst üriner trak-tus ürotelial karsinomu), taşıyıcıda farklı tümörlere yatkınlık yaratması ve güçlü genetik altyapı taşıma ihtimali nedeni ile hem hastada hem de akrabalar-da önemli klinik sonuçları olan bir durumdur. Klinik açıdan, LS genellikle herediter nonpolipoz kolorektal kanser (HNPCK) ile ilişkilendirilse de Lynch sendromu tümör spektrumu daha geniştir. Kolorektal ve endometrial kanserlerden sonra, UTUC Lynch sendromu spektrumunda en yaygın üçüncü kanser türüdür (3). Beyin (%1-3), hepatobiliyer (%1-4), mide (%0-18), pankreas (%0-14), ince bağırsak (%0-4), kolon (%30-73), over (%0-15), endometriyum (%30-51), üst üriner sistem ürotelyal karsinomu (UTUC) (%2-20) cilt kanseri (%1-9) gibi çeşitli organ tümörleri LS spektrumunda bulunur (4). UTUC dışında böbrek, prostat ve testis tümörüyle LS ilgisinin gösterildiği li-

teratüre de rastlanmaktadır. LS tümör spektrumunda bulunması olası ürolojik malignitelerin özellikleri bu yazıda irdelendi.

Lynch sendromu teşhisi için gereken temel koşul, MMR geni veya EPCAM genindeki germ hattı mutasyonunun tespit edilmesidir. Lynch sendromu (LS) hastalarında UTUC gelişmesi halinde somatik mutasyon oranları, MSH2, MLH1 ve MSH6 mutasyon taşıyıcıları için sırasıyla %63-100, %0-25 ve %0-15 arasındadır (5). Bununla birlikte, maliyet etkinlik ve DNA dizilimi testinin ulaşılabilirliği gibi sorunlar nedeniyle genetik test tüm UTUC hastalarına yapılamaz. Bu nedenle Lynch sendromu olasılığı yüksek olan hastaların seçimi klinik kriterlere ve moleküler test sonuçlarına dayanmalıdır.

Klinik şüphe ile başlayıp Lynch sendromu teşhisinin teyidine kadar olan tanı yolunda sırasıyla şu adımlar izlenir: Klinik kriterler, Tümör doku örneğinde moleküler testler, Tümör doku örneğinde histopatolojik değerlendirme, kan örneğinde DNA diziliminin çalışılması.

Klinik kriterlere bakıldığında; 1991 yılında Uluslararası bir çalışma grubu, erken yaşta kolorektal kanser tanılı ve aile öyküsü de olan LS taşıma riski yüksek hastaların erken yaşta tanınması amacıyla Amsterdam I Kriterleri olarak bilinen bazı klinik kriterleri belirlediler (6). 1999'da ekstrakolonik kanserler de eklenerek Amsterdam II kriterleri belirlendi (7). Kolon dışı kanserlerin 1999'da dahil edilmesine rağmen, özellikle UTUC'a odaklanan ilk öneriler Roupert ve ark. tarafından 2004 te yapıldı (8). Buna göre 60 yaşın altındaki UTUC hastalarına ve / veya Lynch sendromuyla ilişkili kanserlere ait kişisel veya aile öyküsü olan hastalara Lynch sendromu teşhisini doğrulamak için ileri incelemeler yapılması önerildi.

Amsterdam II kriterleri ve sonraki revize Bethesda kılavuzları (9) özellikle kolorektal hastalar üzerine odaklanmış olup, UTUC'u yalnızca LS tümör spektrumunun bir parçası olarak ele almıştır (**Tablo 1**).

2021 yılında, Avrupa Üroloji Birliği rehber kitabında (10) UTUC vakalarında moleküler testlerin yapılması

Tablo 1. Lynch sendromu tanısı için klinik kriterler

Amsterdam I Kriterleri – 1991; aşağıdaki kriterlerin tümü:
1. Kolorektal kanserli en az üç akraba olması
2. Bunlardan en az birinin birinci derece akrabası olması
3. Birbirini takip eden en az iki nesil etkilenmeli
4. 50 yaşından önce en az bir kolorektal kanser tanısı konmalı
5. Familial adenomatöz polipozis dışlanmalıdır
6. Tümörler patolojik inceleme ile doğrulanmalıdır
Amsterdam II Kriterleri – 1999; aşağıdaki kriterlerin tümü:
1. Lynch sendromuyla ilişkili kansere (a) sahip en az üç akraba olması
2. Bunlardan en az birinin birinci derece akrabası olması
3. Birbirini takip eden en az iki nesil etkilenmeli
4. En az bir Lynch sendromuyla ilişkili kansere (a) 50 yaştan önce tanı konulmalı
5. Familial adenomatöz polipozis dışlanmalı
6. Tümörler patolojik inceleme ile doğrulanmalı
Revize Edilmiş Bethesda Kılavuzları – 2004; aşağıdaki kriterlerden herhangi biri:
1. 50 yaştan önce kolorektal kanser teşhisi konulması
2. Yaştan bağımsız olarak senkron veya metakron kolorektal kanser olması veya Lynch sendromuyla ilişkili başka kanserin (b) varlığı
3. 60 yaştan önce teşhis edilen, yüksek frekanslı mikrosatellit instabilitesi patolojisiyle ilişkili (c) kolorektal kanser
4. Birinci derece akraba olacak şekilde en az bir kişide Lynch sendromuyla ilişkili kolorektal kanser olması ve bu kanserlerden birinde tanının 50 yaşın altında konulması
5. Yaşına bakılmaksızın Lynch sendromuyla ilişkili kansere sahip en az iki birinci veya ikinci derece akrabada kolorektal kanser tanısı konması
a. Lynch sendromuyla ilişkili kanserler: kolorektal, endometrial, ince bağırsak, üreter veya renal pelvis.
b. Lynch sendromuyla ilişkili kanserler: kolorektal, endometriyum, mide, over, pankreas, üreter, renal pelvis, safra yolları, beyin (glioblastoma), ince bağırsak, yağ bezi adenomları ve keratoakantomlar.
c. Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, müsinöz/taşlı hücre farklılaşması veya medüller büyüme paterni.

ması gereken durumları belirledi. Modifiye Amsterdam II kriterleri olarak ta adlandırılan bu durumlar;

- 65 yaşın altındaki UTUC hastaları,
- Lynch sendromuyla ilişkili diğer kanser öyküsü olan UTUC hastaları veya
- UTUC u olan hastanın 50 yaşın altında Lynch sendromuyla ilişkili kanseri olan birinci derece bir adet akrabası olması veya
- UTUC u olan hastanın yaştan bağımsız Lynch sendromuyla ilişkili kanseri olan iki adet birinci derece akrabasının olması durumunda moleküler testlerin yapılması önerilmiştir.

Bu kriterler 2024 rehber kitabında da Modifiye Amsterdam II kriterleri olarak adlandırılmış ve moleküler testlerin yapılma sebebi olarak belirtilmiştir.

Moleküler Testler.

Klinik olarak Lynch sendromu (LS) kriterleri olan hastaların tümör doku örneklerinde moleküler testler yapılmalıdır. Bu testler Mikrosatellit instabilitesi (MSI) için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve DNA onarım (MMR) protein ekspresyonunu saptamak için immün histokimya (IH). PCR ile MSI durumu, tümör dokusu ve eşleşen sağlıklı doku örneklerindeki DNA belirteçlerinin çoğaltılması ile değerlendirilir. Tümör dokusunda sağlıklı dokuya kıyasla mikrosatellit bölgelerinde en az 2/5, 4/15 veya %30 oranında ek pik varlığı, yüksek frekanslı MSI (H-MSI) olarak tanımlanır ve Lynch sendromu şüphesini destekler (11). Farklı duyarlılık ve özgüllüğe sahip çeşitli mikrosatellit belirteç panelleri geliştirilmiştir, ancak bir konsensus paneli henüz belirlenmemiştir. Sporadik tümörlerin yaklaşık %10-15'inde de H-MSI görüldüğünden, IH gibi ek testlerle sporadik mekanizmaların dışlanması gerekir (11). Şu anda, H-MSI tanımında ve uygulanan markır panellerinde tutarsızlık bulunmaktadır. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), beş quazi-monomorfik mononükleotit markır temelli, sağlıklı doku örneği karşılaştırılmasına ihtiyaç duymayan, daha duyarlı bir Pentaplex PCR yöntemi kullanılmasını önermiştir.

İmmün histokimya (IH) ile tümör dokusu ve sağlıklı doku örneklerinde MMR protein ekspresyonu karşılaştırılır. Tümör dokusunda nükleer boyamanın azalması veya kaybı Lynch sendromu şüphesini destekler ve hangi MMR geninin inceleneceğini belirler. Kullanılan antikor kombinasyonu ve sayısına göre farklı IH panelleri vardır. Tümör dokusunda nükleer boyanmanın yokluğu veya % 5-20'nin altına düşmesi MMR protein kaybı olarak tanımlanır ve LS şüphesi oluşturur (12). Farklı sayıda ve kombinasyonda antikor kullanımına göre IH'nın duyarlılık ve özgüllüğü değişebilmektedir, ancak MMR protein kaybı için ortak bir tanımlayıcı kriter henüz yoktur. MMR protein kaybının altında yatan kalıtsal neden genetik testlerle ortaya çıkarılmalıdır. Güçlü LS şüphesi olan hastalar genetik teste yönlendirilmelidir.

Histolojik değerlendirme

Tümör dokusu örneklerinde intratümöral lenfositler, inverted büyüme paterni ve tümör doku örneğinde sınır itilmeleri Lynch sendromu (LS) tanı algoritmasında ilave markırlar olarak önerilse de, histolojik değerlendirmenin LS tanısındaki rolü konusunda henüz bir fikir birliği yoktur.

Üst üriner sistem tümörlerinde (UTUC) histolojik değerlendirmenin pozitif ve negatif tahmin değerlerini analiz eden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Histolojik özelliklerin LS tanısındaki yeri ve klinik, moleküler ve histolojik kriterlerin entegrasyonu konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Genetik testler, multidisipliner yönetim, ve genetik danışmanlık

LS tanısı için kan örneğinde genetik testin yapılması kesin tanı için gereklidir. IH ile tanımlanan MMR genlerinin kodlayan ekzonlar PCR ile çoğaltılıp sekanslanarak germline mutasyon doğrulanır. Bunun yanı sıra, hastalığın otozomal dominant geçişi nedeniyle, birinci derece yakınların genetik danışmanlık alması önerilir. Böylece ailenin tamamı uygun tarama protokollerinden yararlanabilir.

LS ile ilişkili UTUC harici primer malignitelerin yaşam boyu gelişme riski göz önüne alındığında, yeni teşhis edilen LS hastalar gastroenteroloji ve jinekoloji dahil multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir. Bu hastalarda kolorektal kanser ve endometriyal kanserlerin yaşam boyu gelişme riski oldukça yüksektir (sırasıyla %80-90 ve %40-60) (13).

Kolonoskopi ile izleme, MLH1 ve MSH2 mutasyonu olanlarda 25 yaşında, MSH6 ve PMS2 mutasyonu olanlarda 35 yaşında başlanmalı ve 2 yılda bir yapılmalıdır. Ailede kolon kanseri tanısı en erken yaşta alan hastanın tanı yaşından 5 yıl öncesinden taramaya başlanmalıdır. Üst sindirim sistemi tümörü öyküsü olanlarda 30-35 yaşından itibaren 1-3 yılda bir özofagogastroduodenoskopi önerilir. Tüm LS hastalarında *Helicobacter pylori* taranmalı ve tedavi edilmelidir. 30-35 yaşından itibaren yıllık transvajinal ultrason ve endometrial örnekleme yapılmalıdır.

LS hastalarında UTUC'un klinik ve patolojik özellikleri

Üst üriner sistem ürotelyal kanseri, LS taşıyıcılarında en sık görülen üçüncü malignitedir. Mesane kanseri ile benzer şekilde, 80 yaşına kadar olan ömür boyu kümülatif risk, EPCAM/MSH2 germline varyantlarında (%2,2-28), MSH6 ve MLH1'e (%0,2-5) göre daha yüksektir (14). Başvuru yaşı ortalaması 50-64 arasındadır. Avrupa Üroloji Derneği'nden yapılan kapsamlı bir derlemede, LS ilişkili UTUC'un genel popülasyona göre 14 kat daha fazla olduğu, bu oranın MSH2 mutasyonu taşıyıcılarında 75 kata çıktığı bildirilmiştir (15). LS spektrumunda ekstra-kolonik malignitelerin bir parçası olarak UTUC'u destekleyen klinik ve patolojik kanıtlar yoğun olmasına rağmen veriler heterojen olduğu için meta-analiz yapılamamış ve yalnızca iki çalışmada kalıtsal ve sporadik UTUC'u karşılaştırılmıştır (16). LS ile ilişkili UTUC olgularında, sporadik UTUC olgularına kıyasla hastaların 10 yaş daha genç olduğu gözlemlendi ve sigara kullanma alışkanlığı daha az olduğu tespit edildi. LS ile ilgili UTUC'da vakaların yaklaşık %50'sinde tümörün üreter yerleşimli olduğu gözlemlendi. Genel popülasyonda daha çok (%65)

renal pelvis tutulumu dikkat çekmektedir. Buna karşın tümör boyutu, evresi ve derecesi açısından LS ile ilişkili ve sporadik UTUC arasında fark bulunmadı.

LS hastalarında UTUC tedavisi

Radikal nefroüretrektomi (RNU), halen LS ile ilişkili UTUC hastalarında standart tedavi olarak kabul edilse de; kontralateral metakron UTUC riski ve olası adjuvan kemoterapi ihtiyacı gibi faktörler bu hasta grubunda uygulanacak tedavinin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir. Üreteroskopik lazer ablasyon ve segmental üreterektomi gibi böbrek koruyucu cerrahi yöntemleri de tedavide uygulanmıştır. Ancak UTUC'un nadir görülmesi ve mevcut çalışmaların küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması nedeniyle, bu hasta grubunda en etkili tedavinin belirlenmesine yönelik kanıtlar yetersizdir. Hubosky ve ark. (17), tek merkezli retrospektif çalışmalarında, 13 Lynch sendromu hastasında üreteroskopik lazer ablasyon tedavisinin perioperatif ve onkolojik sonuçlarını değerlendirdiler. 2 hastada bilateral tümör olduğu için 15 renal ünite, ortalama takip süresi 5 yıl olan hastaların takip protokolü ilk 5 yıl boyunca 6 aylık aralıklarla retrograd pyelografi ve üreteroskopi sonrasında yılda bir bu tetkiklerin yapılması şeklindeydi. Tümör lokalizasyonu açısından, lezyonların 10'u (%67) üreterde olup, ortalama boyut 17,5 mm (5-40 mm aralığında) ve olguların %87'sinde düşük-orta derece histolojik grade kaydedilmiştir. Başarılı ablasyon, 15 lezyondan 13'ünde elde edildi, Bunların 9'u tek seansta tamamen tedavi edildi. Üreteroskopik girişimin başarısız olduğu hastaların birinde distal üreterektomi yapıldı ve bir hasta endoskopik girişimi reddetmesinin ardından 40 ay içinde metastatik hastalık gelişti. Başarılı tedavi edilen hastalarda, 3 kişi metakron ipsilateral ÜSHT geliştirdi: ipsilateral nüksler ortalama 64 ay içinde meydana geldi ve üreteroskopik ablasyon ile tedavi edildi. Ortalama 10 ay içinde, 7 hastada (%54) metakron mesane kanseri gelişti, bunların 2'sinde kas-invaziv hastalık nedeniyle radikal sistektomi gerekti. Dört vakada üreter darlığı gelişti. Yazarlar lazer ablasyon tedavisinin bu hasta grubunda düşünülmesini önerdiler.

Marabelle ve ark. (18), non randomize açık uçlu faz II çalışmalarında (KEYNOTE-158), aralarında 5 i UTUC olan non-kolorektal MMR-defisit tümör vakalarında PD-1 inhibitörü Pembrolizumabın etkinliğini değerlendirdiler. Çalışmada ileri evre/unrezektabl ve/veya metastatik kolorektal dışı MMR-defisit malignensilerde, objektif yanıt oranını %34 ve yanıtı kadar geçen medyan süreyi 2 ay olarak buldu. Bu umut verici bulgulara ve küçük örneklem büyüklüğüne dayanarak, Lynch sendromu ile ilişkili UTUC hastalarında immünoterapi etkinliğine odaklanan daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği vurgulandı.

LS hastalarında Mesane Kanseri

Lynch sendromu (LS) hastalarında ürotelyal karsinoma gelişme riski ilk kez 1990 yılında Vasen ve ark. tarafından bildirilmiştir (19). LS ve UTUC arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve UTUC 1999 yılından (Amsterdam II kriterleri) bu yana LS'nin klinik ölçütleri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, LS'nin mesane kanseri (MK) gelişimindeki rolü hakkında daha az şey bilinmektedir.

70 yaşına kadar yaşam boyu MK riski, LS'li erkek hastalarda %4,1-7,5 arasında, LS'li kadın hastalarda ise %1 - 2,6 arasında değişmektedir. Erkekler için görel risk 4,2 kadınlar için 2,2'dir (20). Genel olarak, UTUC'u olan LS hastalarının %69-79'unda MSH2, %10-29'unda MLH1 ve %0-19'unda MSH6 gen mutasyonları saptanmıştır. UTUC'a benzer şekilde, MK gelişme riski en yüksek olanlar MSH2 mutasyonu taşıyan hastalardır ve erkeklerde %12,3, kadınlarda %2,6 yaşam boyu risk bildirilmiştir (20). Geary ve ark. (21), 982 LS hastasını inceleyerek, MSH2 mutasyonu taşıyanlarda MK için görel riskin 3,6; MLH1 mutasyonu taşıyanlarda 1,0 olduğunu saptadılar. Buna karşın, Barrow ve ark. (22) herhangi bir DNA onarım geni mutasyonunun MK gelişimi için anlamlı bir risk oluşturmadığını bildirdiler.

Skeldon ve ark. (23), 321 LS hastasının 14'ünde (%4) ortalama 9 yıllık izlem süresince MK geliştiğini rapor ettiler. Bunların 1'inde önce MK, 1'inde önce UTUC, 4'ünde ise eş zamanlı MK ve UTUC saptanmış-

tır. LS ilişkili MK'lerinin %93'ü invaziv olmayan (pTa/T1) tümörken, %71'i yüksek dereceli tümördü. Bu da mesane kanserinin izole bir olaydan ziyade UTUC'un bir devamı olabileceğini düşündürmektedir.

Doğrulanmış Lynch sendromu germline mutasyonları olan yetişkinlerde mesane ve böbrek kanserinin birleştirilmiş göreceli riskini (RR) saptamayı amaçlayan ilk sistemik derleme ve meta-analiz Nasour ve ark tarafından yayınlandı (24). 7120 hastanın 3 kıtada kayıtları değerlendirildi ve LS germline mutasyon taşıyıcılarında mesane ve böbrek kanserinin göreceli riskini (Relative Risk-RR) genel popülasyonla karşılaştırıldı. Otörler düşük hassasiyetli tarama araçları (Amsterdam Kriterleri ve Bethesda Yönergeleleri) yerine kanıtlanmış genetik mutasyon taşıyıcılarını çalışmalarına dahil ettiler ve normal popülasyona kıyasla LS'ye bağlı mesane kanseri riskinde artış olduğunu gösteren ilk meta-analizi yaptılar. Mesane kanseri için ortalama yaş 57-64 yıl bulundu. Mesane tümörü için 4 çalışmanın dahil edildiği, 6760 hastanın verilerinin incelenmesi ile LS germline mutasyonu taşıyıcılarında mesane kanseri geliştirme riskinin 7,5 kat daha yüksek olduğunu tespit ettiler.

UTUC ve MK arasındaki bilinen ilişkiye rağmen, germ-line DNA onarım gen mutasyonlarının MK gelişimindeki rolü daha fazla araştırılmalıdır.

LS hastalarında Prostat Kanseri (PK)

Erkeklerde, prostat kanseri en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yüksek nedenidir. Spontan prostat adenokarsinomları vakaların çoğunu oluştursa da, bunların küçük bir yüzdesi BRCA2 gibi kalıtsal faktörlere bağlanabilir. Prostat kanserinin LS tümör spektrumu içinde yer alıp almayacağı hala tartışmalı bir konu olsa da son epidemiyolojik araştırmalar, Lynch sendromu ile prostat kanseri arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, LS hastalarında genel popülasyona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artan PK riski bildirirken, diğer çalışmalarda anlamlı bir risk artışı gözlenmemiştir. Prostat kanserinde yer alan moleküler genetik yollar iyi bilinmese de, Lynch sendromu ile prostat kanseri arasında bir ilişki vardır.

23 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (25), LS hastalarında PK riskinde 2,13 kat ve daha önceden kolorektal kanser tanısı alan LS hastalarında 2,11 kat artış tespit edilmiştir. Bu meta analizde MMR gen mutasyonu taşıyıcılarının %72 sinde MMR gen kaybı olduğunu gösterdiler ve bu gen kusuru olan kişilerin prostat kanseri riskinin 3,67 kat daha yüksek olduğunu buldular. 2016 yılında Danimarka'da yapılan bir çalışmada da, Lynch sendromu ailelerinin yaklaşık %10'unda prostat kanseri geliştiği ve hastaların %69'unda MMR eksikliği olduğu gösterildi (26).

Haraldsdottir ve ark. (27), 188 LS hastası ile SEER kayıtlarından elde edilen genel popülasyonu, PK insidansı açısından kıyasladılar. Ortalama izlem süresi 6,2±7,2 yıl idi. Çalışma süresince LS grubunda 11 hastada (%5,9) PK gelişmiş olup, tanı anındaki ortalama yaş 64 idi. Bu hastaların 5'i (%45) lokalize, 1'i (%9) lokal ileri, 1'i (%9) metastatik hastalık ile tanı almıştı, 4 olguda tümör evresi kaydına ulaşamadı. Hastalarda tanı yaşı ve tümör evresi açısından anlamlı fark saptanmadı. Mutasyon tipine göre değerlendirildiğinde MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2 mutasyonlu hasta sayısı sırasıyla 7, 1, 2 ve 1 idi. Barrow ve ark. (28) da MSH2 mutasyonu taşıyanların PK riskinin 10 kat yüksek olduğunu bildirdiler. Bu bulgulardan yola çıkarak, yazarlar MSH2 mutasyonu taşıyan hastalarda 40 yaşından itibaren prostat spesifik antijen taraması yapılmasını önermişlerdir. Güncel literatür, LS ve PK arasındaki ilişki konusunda net kanıtlar sunmamakta olup, mevcut veriler henüz kesin değildir.

LS hastalarında Renal Hücreli Karsinom

Lynch sendromu (LS) ve böbrek kanseri arasındaki ilişki nadiren araştırılmıştır. Aarnio ve ark. (29), LS hastalarında böbrek hücreli karsinoma için standart insidans oranınının 4,7 gibi anlamlı oranda arttığını, LS grubunda 70 yaşına kadar yaşam boyu kümülatif riskin %3,3, genel popülasyonda ise bunun %0,8 olduğunu bildirdiler. İlginç bir şekilde, Aarnio ve ark. (30) tarafından yapılan sonraki bir patoloji çalışmasında, MLH1 mutasyon taşıyıcılarında renal kansere düşük

oranda (%1,3) rastlandığını ve immünohistokimyasal analizde defisitli MMR'ye rağmen mikrosatellit instabilitesinin (MSI) sık olmadığı bulunmuştur. Bu durum renal kanserin LS tümör spektrumu ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir.

Nassour ve ark., LS germline mutasyon taşıyıcılarında böbrek kanseri riskini genel nüfusa kıyasla değerlendiren Üç çalışmayı (n= 4634) yaptıkları meta-analize dahil ettiler (24). LS germline mutasyonu olan yetişkinlerde relatif riskin (RR), genel popülasyona göre mesane kanserine ilişkin 7,5 kat ve böbrek kanserine ilişkin 4 kat daha fazla olduğu görülse de veriler önemli ölçüde heterojenite göstermektedir. Bu bulgular LS taşıyıcılarında böbrek kanseri riskinin artmış olduğunu gösteren önceki çalışmalarını desteklemiştir.

15.000 kanser hastasını kapsayan, germline ve MSI testi yapılan güncel bir çalışmada, biyopsi ile doğrulanmış 458 renal hücreli karsinomdan yalnızca 11'inde (%2,4) MSI saptanmış ve bunlardan hiçbirinde LS germline varyantı bulunmamıştır. MSH6 germline varyantı olan iki renal hücreli karsinomda ise MSI tespit edilmemiştir, bu da farklı bir etiyolojiyi düşündürmektedir. Buna karşın, aynı çalışmada mesane ve üst üriner sistem tümörü hastalarının %5,8'inde MSI saptanmış ve bunların %37,5'inin LS taşıyıcısı olduğu doğrulanmıştır (31). Diğer bir çalışmada da, herediter ve sporadik üst üriner sistem tümörü olan 21 hastada, 4 üst üriner sistem kitlesinin nihai histopatoloji incelemesiyle renal hücreli karsinom olarak yeniden sınıflandırıldığı ve bu örneklerde LS germline mutasyonu ile ilişkili hipermutasyon veya heterozigot kayıp saptanmadığı bildirilmiştir (32). LS'ye bağlı renal hücreli karsinomların potansiyel ilişkisini kesinleştirmek için, histolojik olarak kanıtlanmış renal hücreli karsinomlar ve altta yatan germline mutasyonlar üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

LS hastalarında Testiküler Germ Hücreli Tümör (TGCT)

Lynch sendromu ile testis kanseri arasındaki ilişki net değildir. Testis germ hücreli tümörleri (TGCT)

LS tümör spektrumuna dahil edilmemektedir ve bu konudaki kanıtlar hala sınırlıdır. Carcano ve ark. (33), 133 TGCT hastasında 5 quasi-monomorfik mononükleotid markeri kullanarak MSI genotipini değerlendirmiş, 126 (%95) hastada mikrosatellit kararlılığı ve 7 (%5) hastada düşük frekanslı MSI genotipleri saptamışlar ancak yüksek frekanslı H-MSI ise hiçbir olguda tespit edilmemiştir. Buna karşın, Mayer ve ark. (34), nonseminoma TGCT'den geç nüks eden 12 hastanın 4'ünde (%33) H-MSI tespit ettiler. Lynch sendromunda primer testis tümörlerinden çok tedaviye dirençli testis tümörüyle LS arasında ilişki gösterilmiştir. Tedaviye dirençli testis tümörlerinin yaklaşık üçte birinde, genel olarak germ hücreli tümörlerin %0-6'sında, MLH1 ve MSH2 proteinlerinin azalmış ifadesiyle ilişkili mikrosatellit kararsızlığı (MSI) saptanmış ve bu tümörlerin kemoterapi sonrası daha yüksek nüks ve ölüm riskine sahip olduğu gösterilmiştir (35). Bu durum, kemoterapiye cevap vermeyen tedaviye dirençli tümörlerde, DNA onarım mekanizmasıyla ilişkili bazı proteinlerin azalmış ifadesinin daha sık gözlenebileceğini ve bunun da bu tümörlerin kötü prognozuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut verilerin yetersizliği göz önüne alındığında, LS ve TGCT arasındaki bu ilişki daha kapsamlı olarak araştırılması gereken bir konudur.

LS hastalarında görülen ürotelyal karsinomlar için tarama protokolü

Lynch sendromu hastalarında, genel popülasyona kıyasla UTUC gelişme riski yaklaşık 14 kat daha yüksektir (36). Bu nedenle, Lynch sendromu tanısı almış bireyler, UTUC oluşumunun zamanında tanınması, erken yakalanan vakalarda konservatif yaklaşım ve takip protokolleri için Üroloji uzmanı gözetiminde olmalıdır.

Son on yılda çeşitli tarama protokolleri önerilse de en etkin tarama prosedürü konusunda henüz bir uzlaşma sağlanamamıştır. Tarama başlangıç yaşı 25-35 ile 50 yıl arasında değişmekte olup, tarama yöntemleri de farklılık göstermektedir.

Tarama yöntemleri arasında genellikle idrar tetkiki, idrar sitolojisi, NMP22, abdominal ultrason, BT ürografi ve sistoskopi yer almaktadır. Lindor ve ark. (37) 1-2 yıllık aralıklarla idrar analizi ve idrar sitolojisi önerirken, Myrhøj ve ark.'nın 977 hastalık uzun takipli çalışmalarında, düşük duyarlılık (%29) ve yüksek yanlış pozitiflik oranları (10 kat daha fazla) nedeniyle LS taşıyıcılarında idrar sitolojisinin uygun bir tarama yöntemi olmaması gerektiği sonucuna varıldı (38). Mikroskopik hematürisi olan hastaların da %41'inde altta yatan bir ürolojik kanser bulunamadı (39). Lonati ve ark. (4) tüm LS hastalarında 45-50 yaş arasından başlayarak, yılda bir kez idrar analizi ve idrar sitolojisi ile 2 yılda bir abdominal ultrasonu içeren bir tarama protokolü önerdiler. MSH2 mutasyonu taşıyıcıları ile UTUC veya mesane kanseri öyküsü olan hastalarda, her yıl bir abdominal ultrason ve BT taramasının yapıldığı daha sıkı bir takip önerildi (4).

Acher ve ark. (40) MSH2 mutasyonu varlığı ve kişisel ve/veya aile öyküsüne dayalı bireyselleştirilmiş bir tarama protokolü önerdiler. Bu protokolde düşük riskli hastalarda (ürotelyal kanser öyküsü ve hMSH2 mutasyonu olmayan bireyler) idrar analizi, idrar sitolojisi ve NMP22; orta riskli hastalarda (hMSH2 mutasyonu taşıyanlar veya ürotelyal kanser aile öyküsü olanlar) bunlara ek olarak yıllık abdominal ultrason; yüksek riskli hastalarda (ürotelyal kanser öyküsü olanlar) bunlara ek olarak yıllık bilgisayarlı tomografi ve sistoskopi yapılmasını önerdiler.

Amerikalı bir araştırma grubu tarafından yapılan bir sistemik derleme ve uzman paneli önerisinde (41) aşağıdaki özellikleri olan UTUC vakalarında LS akla gelmeli ve LS tanısıyla ilgili klinik, doku ve genetik testlerin yapılması önerildi. Bu UTUC vakaları;

- 60 yaşından önce UTUC tanısı alanlar,
- 60 yaşından önce UTUC, kolorektal kanser veya endometrial kanser aile öyküsü bulunması,
- Kişisel bir kolorektal veya endometriyal kanser geçmesine sahip olmak.

Mork ve arkadaşları (41), düşük tanılabilirlik, yüksek maliyet ve radyasyona maruziyeti gibi fak-

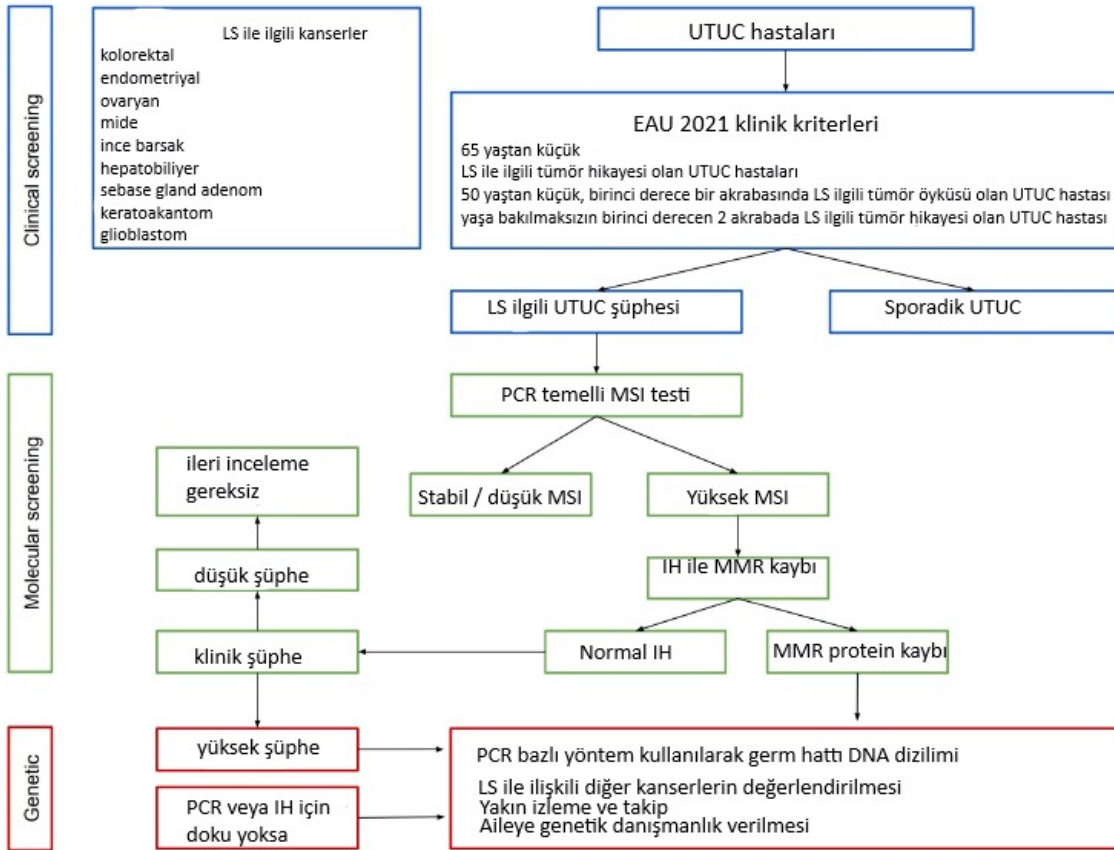
törler nedeniyle tüm hastalara kontrastlı üst üriner sistem BT çekilmesi fikrine uzak durmakla beraber, MSH2 taşıyıcıları veya ailesinde önceden LS ile ilgili malignite öyküsü bulunanlar gibi yüksek riskli bireylerde yıllık veya iki yılda bir BT ürografinin çekilmesini önerdiler. Manyetik rezonans ürografi ve renal ultrasonografi kombinasyonu da yapılabilir seçeneklerdendir ancak sadece ultrasonografinin düşük duyarlılığı vardır. Avrupa Üroloji Derneği'nin 2021 UTUC kılavuzlarında, UTUC ile birlikte aşağıdaki maddelerden birinin olması halinde moleküler test yapılmasını onaylanmıştır.

- 65 yaşından küçük,
- LS ilgili tümör hikayesi olan UTUC hastaları,

- 50 yaşından küçük, birinci dereceden bir akrabasında LS ile ilgili tümör hikayesi olan UTUC hastaları,
- Yaşa bakılmaksızın, birinci derece 2 akrabasında LS ile ilişkili tümör hikayesi olan UTUC hastaları

Bu kriterler EAU 2024 UTUC kılavuzunda modifiye Amsterdam II kriterleri olarak adlandırılmış ve Lynch sendromu için hastanın bu kriterlere göre taranmasını güçlü öneri seviyesinde tavsiye edilmiştir. UTUC lu hastalarda LS tanısına yönelik yaklaşım önerisi **tablo 2'** de gösterilmiştir.

Tablo 2. Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu olan bireylerde Lynch sendromunun tanısına yönelik akış şeması. IH: immünohistokimya, MMR: yanlış eşleşme onarım, MSI: Mikrosatellit instabilite, LS: Lynch Sendromu, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, UTUC: Üst üriner traktus ürotelyal tümör



SONUÇ

LS ile ilişkili UTUC'un doğru şekilde tanınması, yalnızca hastaların değil, aynı zamanda onların akrabalarının prognozu üzerinde de önemli bir etki oluşturduğundan, ürologların modifiye Amsterdam II kriterlerini bilmeleri ve buna göre hasta yaklaşımı geliştirmeleri son derece önemlidir. LS şüphesi olan hastalar, LS tanısını doğrulamak için moleküler testlere ve ardından DNA dizilimini araştırmaya yönlendirilmelidir. Yeni teşhis edilen LS hastaları, diğer LS ile ilişkili maligniteler için multidisipliner bir yaklaşımdan fayda görebilir.

KAYNAKLAR

- Lynch HT, Shaw M, Magnuson CW. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966;117:206-12.
- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch task force on colorectal cancer. Gastroenterology 2014;147:502-26.
- Koornstra, J.J., et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. Lancet Oncol, 2009. 10: 400.
- Lonati C, Simeone C, Suardi N, Spiess F, Necchi A, Moschini M. Genitourinary manifestations of Lynch syndrome in the urological practice. Asian J Urol. 2022 Oct;9(4):443-450.
- Goldberg H, Wallis CJD, Klaassen Z, Chandrasekar T, Fleshner N, Zlotta AR. Lynch syndrome in urologic malignancies. What does the urologist need to know? Urology 2019;134:24-31.
- Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICGHNPC). Dis Colon Rectum 1991; 34:424-425.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch TH. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999;116:1453-1456
- Roupre M, Catto J, Coulet F, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Med Genet 2004; 41:e91.
- Umar A, Boland C, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96:261-268
- Roupre M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update. Eur Urol 2020; 79:62-79.
- Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013;62:812e823. 6.
- Catto JW, Azzouzi AR, Amira N, Rehman I, Feeley KM, Cross SS, et al. Distinct patterns of microsatellite instability are seen in tumours of the urinary tract. Oncogene 2003;22:8699-706.
- Mork M, Hubosky SG, Roupert M, et al. Lynch syndrome: a primer for urologists and panel recommendations. J Urol 2015; 194:21-29.
- Weiss, J.M.; Gupta, S.; Burke, C.A.; Axell, L.; Chen, L.M.; Chung, D.C.; Clayback, K.M.; Dallas, S.; Felder, S.; Gbolahan, O.; et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2021, 19, 1122-1132.
- Lonati, C.; Necchi, A.; Gómez Rivas, J.; Afferi, L.; Laukhtina, E.; Martini, A.; Ventimiglia, E.; Colombo, R.; Gandaglia, G.; Salonia, A.; et al. Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Lynch Syndrome Tumour Spectrum: A Comprehensive Overview from the European Association of Urology—Young Academic Urologists and the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. Eur. Urol. Oncol. 2022, 5, 30-41.
- Crockett DG, Wagner DG, Holmg S, Johansson SL, Lynch HT. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. J Urol 2011;185:1627-30.
- Hubosky SG, Boman BM, Charles S, et al. Ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in patients with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome). BJU Int 2013;112:813-819.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020; 38:1-10.
- Vasen HFA, Johan G, Offerhaus A, Den Hartog Jager FCA, Menko FH, Nagengast FM, et al. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in The Netherlands. Int J Cancer 1990;46:31-4.
- Van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. J Med Genet 2010;47:464-70.
- Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Eeles R, Payne SJ, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Fam Cancer 2008;7:163-72.
- Barrow PJ, Ingham S, O'Hara C, Green K, McIntyre I, Lalloo F, et al. The spectrum of urological malignancy in Lynch syndrome. Fam Cancer 2013;12:57-63.
- Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. Eur Urol 2013;63:379-85.
- Nassour A-J, Jain A, Hui N, Siopis G, Symons J, Woo H. Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2023 Jan 13;15(2):506.
- Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:437-49.
- Dominguez-Valentin M, Joost P, Therkildsen C, Jonsson M, Rambech E, Nilbert M. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. BMC Urology. 2016;16:15.
- Haraldsdottir S, Hampei H, Wei L. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. Genet Med 2014;16:553-7. 21
- Barrow PJ, Ingham S, O'Hara C, Green K, McIntyre I, Lalloo F, et al. The spectrum of urological malignancy in Lynch syndrome. Fam Cancer 2013;12:57-63.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214-8.
- Aarnio M, Saily M, Juhola M, Gylling A, Peltomaki P, Jarvinen

- HJ, et al. Uroepithelial and kidney carcinoma in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2012;11:395e401.
31. Latham, A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37,286–295.
 32. Donahu TF, Bagrodia A, Audenet F, Donoghue MTA, Cha EK et al. Genomic Characterization of Upper-Tract Urothelial Carcinoma in Patients With Lynch Syndrome. *JCO Precis. Oncol.* 2018, 2018, 17.
 33. Carcano FM, Lengert AH, Vidal DO, Scapulatempo Neto C, Queiroz L, Marques H, et al. Absence of microsatellite instability and BRAF (V600E) mutation in testicular germ cell tumors. *Andrology* 2016;4:866e72.
 34. Mayer F, Wermann H, Albers P, Stoop H, Gillis AJM, Hartmann JT, et al. Histopathological and molecular features of late relapses in non-seminomas. *BJU Int* 2011;107:936-43.
 35. Velasco A, Riquelme E, Schultz M, Wistuba II, Villarroel L, Pizarro J, et al. Mismatch repair gene expression and genetic instability in testicular germ cell tumor. *Cancer Biol Ther.* 2004;3(10):977-82.
 36. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, Vasen HFA. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160:466–470.
 37. Lindor N, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care predisposition to Lynch syndrome. *JAMA* 2014; 296:1507–1517.
 38. Myrhøj T, Andersen M B, Bernstein I, Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam. Cancer* 2008, 7, 303–307.
 39. Loo, R.K.; Lieberman, S.F.; Slezak, J.M.; Landa, H.M.; Mariani, A.J.; Nicolaisen, G.; Aspera, A.M.; Jacobsen, S.J. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin. Proc.* 2013, 88, 129–138.
 40. Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010;106:300–302.
 41. Mork, M.; Hubosky, S.G.; Rouprêt, M.; Margulis, V.; Raman, J.; Lotan, Y.; O'Brien, T.; You, N.; Shariat, S.F.; Matin, S.F. Lynch Syndrome: A Primer for Urologists and Panel Recommendations. *J. Urol.* 2015, 194, 21–29.

Kompleks Renal Kistlerde (Bosniak 3/4) Hasta Yönetimi

Mehmet Öztürk¹, Hakkı Perk²

¹Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Ankara, Özel

GİRİŞ

Böbrek kistleri genellikle radyolojik incelemelerde rastlantısal olarak keşfedilen ve çoğu zaman asemptomatik olan, insidansı yaşla artan lezyonlardır. Böbrek kistlerinin renal hücreli kanser (RHK)'lerden ve enfektif patolojilerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Renal hücreli kanserler çoğunlukla solid komponentte olmasına rağmen lezyonların %10-15'i kistik yapıda olabilir (1).

Kistik lezyonların değerlendirilmesi ve tedavi yönetimi için 1986 yılında 4 kategori şeklinde tanımlanmış olan Bosniak sınıflaması kullanılmaktadır. Bosniak sınıflandırma sistemi, kullanılmaya başlandıktan beri radyologların renal lezyonları sınıflandırmasına ve bilgisayarlı tomografi (BT) kriterlerine dayanarak benign ve malign kökenli olma olasılığını tahmin etmelerine yardımcı olmuştur (2). Daha sonra yapılan değişikliklerle bu sınıflamaya 1990 yılında kategori II F de eklenmiştir. Benign ve malign renal lezyonlar arasındaki morfolojik sınırlar genellikle belirsizdir. Böbrek lezyonlarının Bosniak alt tipine göre sınıflandırılması, hastanın tedavi yönetimini belirler. Bu nedenle, hastanın uygun klinik yönetimine reh-

berlik etmek için renal lezyonların kesin bir şekilde değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasının çok önemli olduğu açıktır. Bosniak sınıflandırma sisteminin önerilen en son güncellemesi 2019 yılında yayınlanmıştır (**Tablo 1**) (3). Bu güncellemede, böbrek lezyonlarının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri de sınıflandırmaya dahil edilmiştir. BT ve MRG'nin yanı sıra, renal görüntüleme için kanıtlanmış doğru tanısal performans ile kontrastlı ultrason (CEUS) hala en son Bosniak sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir.

Kontrastlanma, renal lezyonun malign ve benign kökenini ayırt etmeyi sağlayabilen kritik bir morfolojik özelliktir. Ayrıntılı BT veya MR kullanılarak tespit edilebilir. BT durumunda iyonize radyasyon, iyotlu veya gadolinyum bazlı kontrast maddelere karşı potansiyel alerjik reaksiyonlar, potansiyel böbrek ve tiroid bezi bozuklukları veya hastalarda kalp pili gibi olası metalik tıbbi cihazlar nedeniyle her iki görüntüleme yönteminin de uygulanmadan önce kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Renkli Doppler dahil olmak üzere geleneksel ultrason, renal lezyonların kontrast artışı görüntülemek için uygun değil-

Tablo 1: Bosniak Kist Sınıflaması Versiyon-2019 (3)

Bosniak Kategorisi	Özellik
1	Septa, kalsifikasyon veya solid bileşenler içermeyen ince bir duvara sahip (≤ 2 mm) basit benign kist. Su ile aynı dansiteye sahiptir (- 9 ile 20 HU) ve kontrast madde tutulumu göstermez.
2	İnce (≤ 2 mm) düz duvarlı, hepsi iyi tanımlanmış altı tip vardır <ul style="list-style-type: none"> İnce (≤ 2 mm) ve az sayıda (1-3) septalı kistik kitleler; septa ve duvar gelişebilir; herhangi bir tipte kalsifikasyon olabilir Kontrastsız BT'de homojen hiperatenuasyon gösteren (≥ 70 HU) kitleler Renal kitle protokolü BT'de homojen, kontrast tutmayan (> 20 HU artmayan) kitleler. Herhangi bir tipte kalsifikasyon olabilir Kontrastsız BT'de homojen kitleler -9 ile 20 HU Portal venöz faz BT'de 21 ile 30 HU homojen kitleler Karakterize etmek için çok küçük olan homojen düşük düşük atenuasyonlu kitleler
2F	<ul style="list-style-type: none"> Duvar veya septalarda minimal kalınlaşma izlenebilir (3 mm), 3 mm'yi geçmeyen bir veya daha fazla septa. >4 adet kalınlığı 2 mm yi geçmeyen septa içeren kistler.
3	Bir veya daha fazla kalınlaşmış (≥ 4 mm) irregüler duvarları (≤ 3 mm kenarları dış bükey çıkıntı) veya septaları olan kistik kitlelerdir.
4	Bir veya daha fazla kontrastlanan nodül (≥ 4 mm geniş kenarlı konveks çıkıntı veya keskin kenarları olan herhangi bir boyutta dışbükey bir çıkıntı)

dir. Buna karşılık CEUS, geleneksel ultrasonun eksikliklerinin üstesinden gelir, BT ve MRG'ye kıyasla daha yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüklerde mikroperfüzyonun dinamik olarak görüntülenmesine olanak tanır (4). CEUS, tek bir mikro kabarcığın bile kistik duvar veya septum içinde görüntülenebildiği çarpıcı derecede hassas bir görüntüleme aracıdır (5). Bu nedenle, Bosniak alt tiplerine uygun kategorizasyon ile renal lezyonların kesin sınıflandırılmasına yardımcı olabilir. CEUS'un ucuz, kolay erişilebilir ve tekrarlanabilir olması ve mükemmel bir güvenlik profiline sahip olması dikkat çekicidir (6). CEUS'un kompleks renal lezyonların görüntülenmesindeki avantajlı rolü birçok klinik çalışmada zaten tanımlanmıştır (7). CEUS'un kompleks renal lezyonların değerlendirilmesinde BT ve MRG'ye kıyasla eşdeğer tanısal performans sağladığı gösterilebilmiştir.

Bosniak sınıflaması, enfeksiyöz, enflamatuar veya vasküler etiyojiler ve nekrotik solid kitleler dışlandıktan sonra kistik renal kitleler için tasarlanmıştır. Kistik bir kitle birden fazla Bosniak sınıfında tanımlanan özelliklere sahipse, en yüksek Bosniak sınıfı baz alınır.

GENEL BİLGİLER

Bosniak tip I ve II kistler takip gerektirmeyen benign lezyonlardır (8). Bosniak tip IV kistler çoğunlukla (%83)

malign tümörlerdir ve sadece psödokistik değişiklikler gösterirler (9). Bosniak IIF ve III kistler klinisyen için oldukça zorlayıcıdır. Kategori IIF aslında kategori III teki lezyonların cerrahi sonrası çoğunluğunun benign çıkması nedeniyle eklenmiştir. Bu kategorinin eklenmesi ile cerrahi yapılan Bosniak III lezyonlardaki benign lezyon oranı düşmüştür (10). Bu kistlerde malign-benign tümör ayrımı BT, MRG ve kontrastlı ultrasonografiye dayanmaktadır. BT ve MRG görüntüleme bulguları kistik renal kitlelerin çoğunda benzerdir. Ancak bazı vakalarda MRG görüntülerinde ek septalar, duvar ve/veya septalarda kalınlaşma veya kontrastlanma görülebilir; bu da Bosniak kist sınıflandırmasının yükseltilmesine yol açabilir ve hasta yönetimini etkileyebilir. Bu durumun ana sebebi de MRG'nin BT'ye göre daha iyi kontrast rezolusyonu olmasıdır (2).

Bilgisayarlı tomografi, MRG ve CEUS ile karşılaştırıldığında daha düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir (sırasıyla %36, %76 vs %71, %91 ve %100, %95) (11). Bosniak III' te malignensi prevalansı 0,51 (0,44–0,58), Bosniak IV' te ise 0,89 (0,83–0,92) olarak gösterilmiştir. Sistematik bir derlemede, stabil Bosniak IIF kistlerinin %1'inden azında takip sırasında malignite görülmüştür. Bosniak IIF kistlerinin %12'sinin radyolojik takip sırasında Bosniak III/IV olarak yeniden sınıflandırılması gerekmiştir ve bunların %85'i malignite göstermiştir (12).

HASTA YÖNETİMİ

Bosniak kriterleri kistik renal kitlelerin tanısı ve sınıflandırılması için referans standart olmaya devam etse de, histopatolojik sınıflandırma ve güncel yönetim gelişmiştir. Multiloküler kistik RHK, güncellenmiş Dünya Sağlık Örgütü (WHO) böbrek tümörleri sınıflandırmasında düşük malign potansiyelli kistik renal neoplazm olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Çeşitli Bosniak kriterlerinde bildirilen beklenen malignite oranları biraz farklılık gösterse de, konuyla ilgili yapılan bir meta-analiz, kategori IIF veya altındaki bir kistik böbrek kitlesinin histopatolojik analizinde kanser olasılığının düşük olduğunu; buna karşın kategori III veya üzerindeki bir kitlede kanser tanısının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (13).

Aktif İzlem-Cerrahi

Bosniak IV kistik kitleler aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmez. Her ne kadar "kistik RHK" terimi kullanılsa da aslında bu kitlelerin kistik değişiklikleri olan RHK olarak tanımlaması daha doğru olacaktır (14). Renal hücreli kanserlerin tüm tiplerinde kistik değişiklikler olabilir, ancak kistik değişiklikler en sık berrak hücreli tümörlerde gözlenir (15). Histopatolojide kistik değişiklikler gösteren RHK'li hastaların genel olarak prognozu solid RHK'li hastalara göre daha iyidir. Winters ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kistik değişikliklere sahip RHK, solid tümörlere kıyasla daha düşük lokal nüks ve metastaz oranlarına sahiptir. Hatta kistik renal kitleleri olan uygun seçilmiş hastalarda aktif izlem öneren çalışmalar mevcuttur (16). Smith ve ark. tarafından yapılan çalışmada Bosniak IIF, III ve IV kistik kitleye sahip 181 hasta (sırasıyla 139, 40 ve 2 hasta) aktif izleme alınmış ve hiç bir hastada kiste bağlı ölüm ve metastaz izlenmemiştir. Ablasyon yapılan 19 hastanın (n:12 Bosniak III, n:7 Bosniak IV) 1 tanesinde daha sonra metastaz saptanmıştır. Bosniak III ve IV kistler için cerrahi eksizyon her ne kadar çoğu cerrah tarafından tercih edilen bir yöntem olsa da kısa yaşam beklentisi veya komorbiditeleri olan hastalarda aktif izlem ile birlikte ablasyon da düşünülmelidir (17). Aktif

izlemde takip iki yıla kadar her 6 ayda bir, sonrasında ise yıllık takip uygun görülmektedir. Solid komponent boyutunun >3 cm'ye yükselmesi ve lezyonun büyümesinin hızlanması rezeksiyon kriterleri olarak önerilmiştir (18).

İzlem yapılan ve izlem sonrası cerrahi uygulanan hastalarda cerrahinin gecikmesi ile yüksek evre arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Gecikmiş cerrahi uygulanan tüm kistler düşük dereceli ve gözlem süresinin sonucu etkilemediği bulunmuştur (19). Aktif izlem ile cerrahinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada Bosniak IIF-IV hastalarda metastazın nadir olduğu, aktif izlemin Bosniak IIF ve III kisti olan hastalarda metastaz ve kansere özgü mortaliteyi artırmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca aktif izlemde yapılan görüntülemelerde kistin kategorisindeki artış malignitenin güçlü bir göstergesidir. Bosniak IV te ise yüksek malignite oranı nedeniyle cerrahi tedavi birincil seçenek olarak düşünülebilir (20). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzlarında Bosniak III ve IV kistler için radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomiye C kanıt düzeyinde önerirken, aktif izlemi klinisyen kararı olarak belirtmiştir.

Aktif izlem, küçük böbrek kitleleri için kabul edilen bir yönetim stratejisi olarak oluşturulmuştur, ancak kistik kitlelerde iyi tanımlanmamıştır. İzlem sırasında, kitlenin büyümesine ve hasta tercihine bağlı olarak hastalar görüntüleme ve gecikmeli müdahale ile takip edilir. Bosniak III ve IV'ün izlemi, her birinde kanserin ilerleme yüzdesi ve prevalansındaki fark göz önüne alındığında aynı olmamalıdır. Tse ve meslektaşları tarafından yapılan ve Bosniak III ve IV böbrek kistli 112 hastayı içeren bir çalışmada, Bosniak III kistli hastalar için doğrusal büyüme oranının yılda 0 mm olduğunu, Bosniak IV kistlerinin ise yılda ortalama 2,2 mm büyüme oranına sahip olduğunu gösterdi. Çalışma ayrıca Bosniak III'ün %24'ünün IV'e yükseltildiğini ve %9'unun Bosniak IV'ten III'e düşürüldüğünü gösterdi. Solid böbrek kitleleri, yılda 2,5 mm büyüme ile Bosniak IV kistlerine benzer büyüme oranlarına sahiptir (21). Ortalama 65 ay boyunca takip edilen 1000'den fazla hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ise, Bosniak III kitlelerde progresyon

izlenmemiştir (117).Bosniak IIF ve III kistlerinde aktif izlemi nefron-koruyucu cerrahi ile karşılaştıran bir maliyet analiz çalışması, IIF ve III kistlerinde progresyon ve metastaz riskinin düşük olduğu göz önüne alındığında aktif izlemin daha etkili olduğunu gösterdi (22).

Bir tümör için ilerleme ve metastaz ihtimali düşükse, tedavinin ertelenmesi veya bazı durumlarda gereksiz tedaviden kaçınmak hastanın yaşam kalitesine önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Bosniak III kistik lezyonlar, daha yüksek benign patoloji oranları ve malign olsa bile daha iyi prognoz nedeniyle aktif izlem için adaylardır. Bosniak III kistlerin IIIs (nodülarite olmadan septasyon) ve IIIn (kist duvarında nodülarite ve septasyon) olarak alt tiplendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada IIIn ve IV kist için malignite oranlarının sırasıyla %86,7 ve %88,9 olduğu bulunmuştur. Ancak, IIIs kistler için malignite oranı %54,1 saptanmış. Bu bulgu, IIIn kistlerin daha agresif olduğunu ve Bosniak IV kistleri gibi davrandığını; ancak IIIs kistlerinin daha selim karakterde olduğunu göstermektedir. Bu bulgulara göre, aktif izlemin tip IIIs kistler için çok daha uygun olduğu söylenebilir (23). Deepak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Bosniak IIF ve III kistler medyan 46 ay süreyle takip edilmiştir. Hastalara bu sürede takip için ortalama 6.8 görüntüleme yapılmış. Bosniak IIIs kistlerinin gerileme olasılığı daha yüksek iken, Bosniak IIIn kistlerinin ilerleme olasılığı IIIs kistlere göre daha yüksek bulunmuş. Bosniak IIIn ve IIF kistlerinin büyüme hızı yılda 0,19 cm ve 0,11 cm olarak ölçülmüştür. Hiçbir hastada lokal ileri veya metastatik hastalık izlenmemiştir. Sonuç olarak Bosniak III kistlerini IIIn ve IIIs olarak sınıflandırmak klinik davranışı daha iyi karakterize edeceği şeklinde orum yapılmıştır.

Bosniak IIIs ve IIF kistlerinin tanısız değişimi yaygındır ve IIIn kistler daha çok Bosniak IV kistler gibi davranır. Septasyonlu kistler (Bosniak IIF ve IIIs) için tanı sonrası tarama 12 ayda bir yapılabilir ve daha sonra 5 yıla kadar her 2 yılda bir olacak şekilde uzatılabilir. Nodüler kistler (Bosniak IIIn ve IV) için cerrahi yerine izlem uygulanacaksa, 6. ve 12. aylardan başlayarak daha titiz bir görüntüleme protokolü uygulanmalı ve bundan sonra her yıl yapılmalıdır. Komp-

leks böbrek kistlerinin çoğu müdahale edilmeden güvenle izlenebilir ve seri radyolojik görüntüleme prosedürleri arasındaki aralık artırılmalıdır (24).

Yapılan bir sistematik derlemede, takip edilen Bosniak IIF kistlerin %12' si progresyon gösterip Bosniak III/IV olarak raporlanmış ve bu kistlerin %85'i malignite göstermiştir. Progresyon gösteren IIF kistler malignite açısından Bosniak IV kistler ile karşılaştırılabilir. Yine bu meta analizde cerrahi uygulanan Bosniak III kistlerin %49'unun patolojisi benign olarak raporlanmış ve kategori III kompleks böbrek kistlerinde cerrahi tedaviye alternatif olarak izlemin de önerilmesi gerektiği üzerinden durulmuştur (25).

Küçük böbrek kitleleriyle yapılan pekçok çalışmada, büyüklük ve malignite riski arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak kistik kitlelerde bu ilişki farklı olabilmektedir. Retrospektif bir çalışmada; boyutu 4 cm'den küçük Bosniak III kistlerinin malign olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte 3 yıllık takipte metastaz göstermedikleri ve düşük RHK derecesi gösterdikleri tespit edilmiştir (26).

Kistik renal kitlelerin yönetimi ile ilgili Kanadalı ürologlar ile yapılan bir çalışmada, ankete yanıt veren ürologların üçte biri, Bosniak III kistlerinin yarısını aktif izlem ile yönetti. Ürologların yaklaşık %60'ı Bosniak IV kistlerinde aktif izlemtan kaçındı, bunun nedeni aktif izlem için kanıt eksikliği ve hastaların nasıl takip edileceğine dair net kılavuzların olmamasıydı. Kistlerin karakteristikleri, tümörün büyüklüğü ve yeri hekimlerin kararını da etkiledi (27). ≤ 2 cm boyuttaki Bosniak III veya IV kist için aktif izlem artık tercih edilen strateji olarak önerilmektedir. 2-4 cm ölçülerindeki Bosniak III veya IV kist için aktif izlem veya cerrahi eşit seçenekler olarak önerilmektedir. Bosniak III veya IV 4 cm'den büyük kistler için, cerrahi eksizyon önerilmektedir. Bosniak III veya IV kompleks renal kisti ve önemli komorbiditeleri ve/veya sınırlı yaşam beklentisi olan hastalar için tercih edilen strateji izlem olmalıdır (28).

Ablasyon-Kriyoterapi

Esas olarak küçük renal kitle literatüründen yola çıkarak, termal ablasyon tedavileri seçilmiş vaka-

larda bir alternatif olarak düşünülebilir. ≤ 3 cm Bosniak III veya IV kistler için bir tedavi alternatifi olarak radyofrekans ablasyonunu (rFA) destekleyen küçük vaka serilerinden elde edilen bazı kanıtlar da vardır. Genel olarak, sınırlı veriler göz önüne alındığında, rFA küçük (genellikle ≤ 3 cm) Bosniak kategori III ve IV kistleri olan, ameliyat için uygun aday olmayan ve aktif izlemin düşünülmediği hastalara saklanmalıdır (29). Bildiğimiz kadarıyla, Bosniak III veya IV kistlerinin yönetiminde kriyoterapinin rolü iyi tanımlanmamıştır ve literatürde bu yaklaşımla tedavi edildiği bildirilen yalnızca birkaç vaka vardır (30).

Biyopsinin Yeri

Bosniak kategori III lezyonlarının yönetimi halen tartışmalıdır. Bu hastaların neredeyse yarısı ameliyatla aşırı tedavi görmektedir. Daha yüksek malignite riskli lezyonların düşük olanlarından ayırt edilmesi önemlidir. Renal kistik lezyonların iğne biyopsisi zorlayıcı bir konudur. Asıl problem, biyopsi sonucu negatifse sonuca güvenilip güvenilemeyeceğidir. Bir diğer büyük sorun ise biyopsiye bağlı kanama sonucu kistik sıvı içeriklerinin karakterindeki olası değişikliklerdir (31). Bu, takip sırasında görüntülemenin değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Bu sebeple kistik böbrek lezyonlarında biyopsinin sınırlı bir rolü vardır ve terapötik kararlar esas olarak radyolojik bulgulara göre yapılır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) de belirgin solid komponenti olmayan kistik renal kitlelerde biyopsi örneklemeyi önermemektedir (32). AUA kılavuzlarında, hasta aktif izlemi tercih ettiğinde ve risk-fayda analizi belirsiz olduğunda renal biyopsi önerilir. Kanada Üroloji Derneği kılavuzlarında ise sonuçlar yönetimi değiştirebilecekse biyopsi önerilmektedir. Renal kitleyi başarılı bir şekilde hedef alan

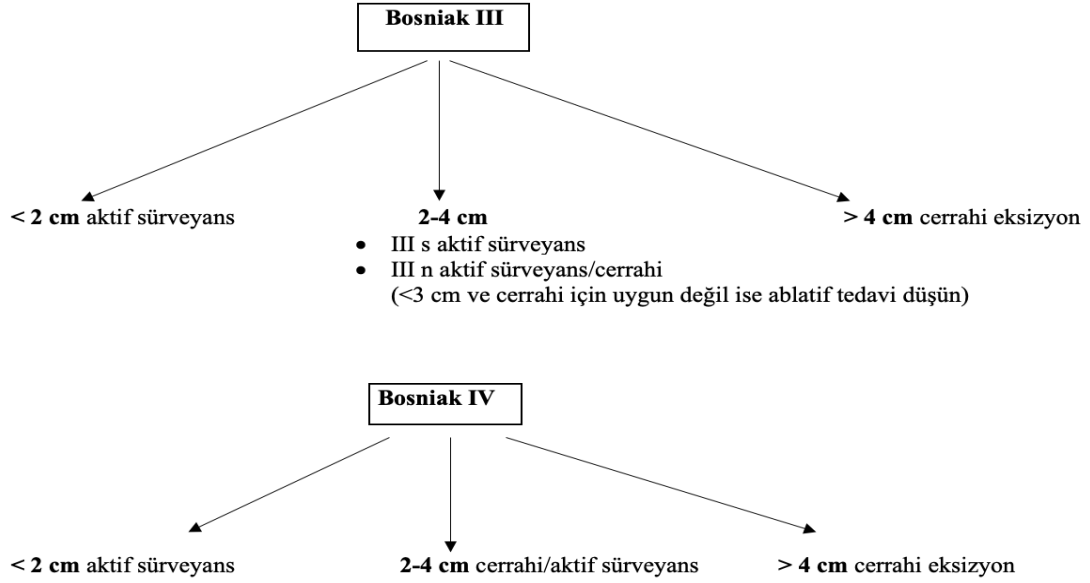
biyopsinin tanı oranı %78 ile %92 arasında değişmektedir (33).

Düşük Malign Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazm (MCNLMP)

Bosniak III kistlerin cerrahi patolojilerinin bir kısmını bu neoplazmlar oluştururlar. Bunlar; yavaş seyirli, sadece kistik, multiloküle, düzensiz sınırlı solid büyüme içermeyen, düşük dereceli nükleuslu berrak hücrelerle döşeli renal tümörlerdir. Küçük solid ekspansif nodüllerin ve tümör nekrozunun saptanması MCNLMP ile uyumsuzdur. Tüm böbrek tümörlerinin %0,5-2,5'ini temsil eder ve benign bir lezyondur. Uzun süreli takiplerde progresyon, metastaz veya kansere bağlı ölüm bildirilmemiştir (30). Teknik olarak mümkünse nefron koruyucu cerrahi yeterlidir (31).

ÖZET

Küçük böbrek kitleleri ve kistik böbrek kitleleri de dahil olmak üzere tesadüfen tespit edilen birçok tümörün aşırı tanısını ve tedavisini öneren artan kanıtlar vardır. Kılavuzlar yüksek malignite olasılığından dolayı Bosniak IV ve çoğu Bosniak III kistinin tedavisini önermeye devam etmektedir (32). Ancak bu kitlelerin mutlak metastatik potansiyele sahip olduğu söylenemez. Özellikle kategori III kistler aktif izleme alınabilir fakat izlemde hangi görüntüleme yöntemlerinin hangi peryotlarla yapılacağına dair kılavuzlarda kesin bir bilgi yer almamaktadır. Retrospektif ve prospektif serilere dayanarak, birçok klinisyen Bosniak III ve IV kistlerine daha muhafazakar bir yaklaşım benimsemiştir. Yapılacak randomize kontrollü çalışmalar bu kistik kitlelerin yönetimi hakkında daha fazla bilgi verecektir.

Tablo 2: Bosniak III ve IV kistlerin yönetimi

KAYNAKLAR

- Torabi M, Harisinghani MG, Gervais DA, Hahn PF, Arellano RS, Saksena MA, et al. Intermediate cystic renal masses: radiology-pathology correlation. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2005 May-Jun;34(3):116-25.
- Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology* 2004;231(2):365-371.
- Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology.* 2019 Aug;292(2):475-488. Narayanasamy S, Krishna S, Prasad Shanbhogue AK, Flood TA, Sadoughi N, Sathiadoss P, et al. Contemporary update on imaging of cystic renal masses with histopathological correlation and emphasis on patient management. *Clin Radiol.* 2019 Feb;74(2):83-94
- Bielsa O, Lloreta J, Gelabert-Mas A. Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. *Br J Urol.* 1998 Jul;82(1):16-20.
- Cornelis F, Hélénon O, Correas JM, Lemaitre L, André M, Meuwly JY, et al. Tubulocystic renal cell carcinoma: a new radiological entity. *Eur Radiol.* 2016 Apr;26(4):1108-15.
- Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Serchia L, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jan;33(1):72-80.
- Heilbrun ME, Remer EM, Casalino DD, Beland MD, Bishoff JT, Blaufox MD, et al. ACR Appropriateness Criteria indeterminate renal mass. *J Am Coll Radiol.* 2015 Apr;12(4):333-41.
- Tse JR, Shen L, Shen J, Yoon L, Kamaya A. Prevalence of Malignancy and Histopathological Association of Bosniak Classification, Version 2019 Class III and IV Cystic Renal Masses. *J Urol.* 2021 Apr;205(4):1031-1038.
- Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Sep;169(3):819-21
- Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, Giwerc A, Gobet F, Werquin C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol.* 2017 Mar;24(3):184-189.
- Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol.* 2017 Jul;198(1):12-21.
- Sevenco S, Spick C, Helbich TH, Heinz G, Shariat SF, Klingler HC, et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography - a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2239-2247.
- Rizzo M, Caliò A, Brunelli M, Pezzicoli G, Ganini C, Martignoni G, et al. Clinico-pathological implications of the 2022 WHO Renal Cell Carcinoma classification. *Cancer Treat Rev.* 2023 May;116:102558.
- Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kappel-Kettner K, Rehak P, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012 Feb;137(2):283-9.
- Winters BR, Gore JL, Holt SK, Harper JD, Lin DW, Wright JL. Cystic renal cell carcinoma carries an excellent prognosis regardless of tumor size. *Urol Oncol.* 2015 Dec;33(12):505.e9-13.
- Smith AD, Allen BC, Sanyal R, Carson JD, Zhang H, Williams JH, et al. Outcomes and complications related to the management of Bosniak cystic renal lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 May;204(5):W550-6.
- Richard PO, Violette PD, Jewett MA, Pouliot F, Leveridge M, So A, et al. CUA guideline on the management of cystic renal lesions. *Can Urol Assoc J.* 2017 Mar-Apr;11(3-4):E66-E73.
- Lucocq J, Pillai S, Oparka R, Nabi G. Complex renal cysts (Bosniak ≥ IIF): interobserver agreement, progression and malignancy rates. *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):901-908.
- Luomala L, Rautiola J, Järvinen P, Mirtti T, Nisén H. Active surveillance versus initial surgery in the long-term management of Bosniak IIF-IV cystic renal masses. *Sci Rep.* 2022 Jun 17;12(1):10184.

20. Tse JR, Shen J, Shen L, Yoon L, Kamaya A. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses Version 2019: Comparison of Categorization Using CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Feb;216(2):412-420
21. Smith AD, Carson JD, Sirous R, Sanyal R, Remer EM, Allen BC, et al. Active Surveillance Versus Nephron-Sparing Surgery for a Bosniak IIF or III Renal Cyst: A Cost-Effectiveness Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Apr;212(4):830-838.
22. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, Richter F, Watson RA, Thomas R, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol.* 2002 Oct;12(10):2518-24.
23. Pruthi DK, Liu Q, Kirkpatrick IDC, Gelfond J, Drachenberg DE. Long-Term Surveillance of Complex Cystic Renal Masses and Heterogeneity of Bosniak 3 Lesions. *J Urol.* 2018 Dec;200(6):1192-1199.
24. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol.* 2017 Jul;198(1):12-21.
25. Goenka AH, Remer EM, Smith AD, Obuchowski NA, Klink J, Campbell SC. Development of a clinical prediction model for assessment of malignancy risk in Bosniak III renal lesions. *Urology.* 2013 Sep;82(3):630-5
26. Couture F, Finelli A, Tétu A, Bhindi B, Breau RH, Kapoor A, et al. Management of complex renal cysts in Canada: results of a survey study. *BMC Urol.* 2020 Apr 28;20(1):47.
27. Richard PO, Violette PD, Bhindi B, Breau RH, Gratton M, Jewett MAS, et al. 2023 UPDATE - Canadian Urological Association guideline: Management of cystic renal lesions Prior to original publication (March 2017), this guideline underwent review by the CUA Guidelines Committee, CUA members at large, and the CUA Executive Board. The 2023 updates were approved by the CUA Guidelines Committee and CUA Executive Board. *Can Urol Assoc J.* 2023 Jun;17(6):162-174.
28. Donin NM, Mohan S, Pham H, Chandarana H, Doshi A, Deng FM, et al. Clinicopathologic outcomes of cystic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 Feb;13(1):67-70
29. O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, Stifelman MD, Taneja SS. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):1091-5.
30. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8. 2022. ISBN 978-92-832-4512-4.
31. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019 May;75(5):799-810.
32. Ma LX, Craig KM, Mosquera JM, Robinson BD, Scherr DS, Pizzo JD, et al. Contemporary Results and Clinical Utility of Renal Mass Biopsies in the Setting of Ablative Therapy: A single center experience. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;25:100209
33. Sefik E, Bozkurt IH, Adibelli ZH, Aydin ME, Celik S, Oguzdogan GY, et al. The Histopathologic Correlation of Bosniak 3 Cyst Subclassification. *Urology.* 2019 Jul;129:126-131.
34. Pitra T, Pivovarcikova K, Alaghebandan R, Bartos Vesela A, Tupy R, Hora M et al. A Comprehensive Commentary on the Multilocular Cystic Renal Neoplasm of Low Malignant Potential: A Urologist's Perspective. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 6;14(3):831
35. Alrumayyan M, Raveendran L, Lawson KA, Finelli A. Cystic Renal Masses: Old and New Paradigms. *Urol Clin North Am.* 2023 May;50(2):227-238.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

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

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni