

## AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION 2002 TOPLANTISI ÜROGENİTAL TÜMÖRLERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ SUNULARI

Dr. Levent Türkeri

Tümör hücrelerinin büyüme ve çoğalmalarını sağlayan hücre içi sinyal iyeti sistemleri ve bunların aktivasyonunu sağlayan hücre yüzeyinde mevcut değişik reseptörler özellikle son yıllarda geliştirilen ve küçük moleküler yapıya sahip ilaçların hedefi olmuştur. Ürogenital sistem tümörlerinde bu ilaçların etkisini gösteren çalışmalar henüz çok az olup, konu ile ilgili her yeni bilgi büyük bir ilgiyle karşılanmaktadır.

AUA 2002 yıllık kongresinde de bu konu üzerinde ilginç sunular yapılmış olup, bu yazıda söz konusu sunular özetlenmeye çalışılmıştır.

### HER-2/NEU (Herceptin)

Karnes ve ark.<sup>1</sup> patolojik evresi pT3b olan 93 adet berrak hücreli renal karsinom örneğinde immünohistokimyasal yöntemle HER-2/neu ekspresyonunu araştırmışlar ve olguların %91.4 ünde herhangi bir ekspresyon olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmaya dayanarak yazarlar, söz konusu gen tarafından kodlanan membran proteinini inaktive eden ve bir monoklonal antikör olan herceptin isimli ilacın ileri evre renal hücreli karsinom olgularının tedavisinde herhangi bir rolü olmayacağını öne sürmektedirler.

Ancak arşiv dokularında protein ekspresyonu araştıran çalışmalarda dikkat edilmesi gereken önemli nokta materyalin hangi koşullarda ve ne süre ile saklandığıdır. Uygun olmayan koşullarda protein yıkımı nedeniyle immünohistokimyasal yöntemler başarısız olabilmektedir.

Latif ve ark.<sup>2</sup> 75 i invaziv ve 26 sı yüzeysel olmak üzere 101 transizyonel hücreli karsinom örneğinde immünohistokimyasal yöntemler ile protein ekspresyonu ve "Fluorescent in situ hybridisation" yöntemi ile HER2 geni sayısını araştırdıkları çalışmalarında, kasa invaze tümörlerde belirgin derecede daha fazla kromozom 17 polizomisi ve artmış HER2 geni kopyası olduğunu göstermişlerdir. Fazla miktarda HER2 gen sayısına sahip tümörlerde progresyona kadar olan süre ve ortalama yaşam süresinin anlamlı derecede kısa olduğu da gözlenmiştir. Ayrıca mesane tümörlerinde HER2 protein ekspresyonunun sık olduğu, dolayısı ile hastaların herceptin tedavisinden fayda görebilecekleri bildirilmiştir.

### Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Tirozin Kinaz İnhibitörleri (EGFR-TKI)

Pek çok tümörde EGFR aşırı ekspresyonu varlığı saptanması, reseptör aşırı aktivitesinin onkogeneze önemli bir role sahip olduğunu ve bu reseptöre ait tirozin kinaz aktivitesini bloke edecek ufak moleküllerin ilaç olarak önemli bir role sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

Slaton ve ark.<sup>3</sup> ortotopik transizyonel hücreli karsinom modelinde yeni bir EGFR-TK744I olan PKI166 nın paklitaksel ile kombinasyon tedavisinin tümör gelişiminde çok önemli inhibisyona yol açtığını saptamışlardır. Ayrıca tedavi ile spontan lenf nodu metastazlarının oranında da bir azalma sağlanmıştır. Bu çalışma sonuçları PKI166 ile birlikte paklitaksel tedavisinin bFGF, VEGF, IL-8 ve MMP-9 ekspresyonlarını ve tümör neovaskülaritesini azalttığını ve tümör hücrelerinde apoptozisi belirgin derecede artırdığını göstermektedir.

Trump ve ark.<sup>4</sup> hormon refrakter prostat kanserli (HRPC) hastalarda oral olarak aktif selektif EGFR-TKI ZD1839 (Iressa) nın Docetaxel ve estramustin kombinasyon tedavisinin etkinliğini bir klinik çalışma ile araştırmışlar ve bu kombinasyonun kabul edilebilir yan etkilere sahip olduğunu ve hastaların %36 sında PSA da %50 den fazla azalma olduğunu göstermişlerdir.

### Diğer Moleküler Hedefler

Vom Dorp ve ark.<sup>5</sup> Boyden odacık sistemi ile yaptıkları araştırmada transizyonel hücreli karsinoma kültürlerinde Rho proteini ve bununla ilişkili kinazın (ROK) oluşturduğu hücre içi sinyal iyeti sisteminin HA 1077 isimli ilaçla inhibisyonunun tümör hücrelerinin migrasyon yeteneğini tümüyle ortadan kaldırdığını saptamışlardır. Söz konusu tedavi hastalığın lokal ve uzak yayılımının önlenmesi açısından önemli görünmektedir.

Sweeney ve ark.<sup>6</sup> ise vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (flk-1) e karşı geliştirilen ve nötralizan bir antikör olan DC101 isimli ilaçla ortotopik fare modelinde yaptıkları bir araştırmada, ilacın tek başına yada kemoterapi ile kombine edildiğinde (paklitaksel) hem anjiyoneogenezi azalttığını, hem de tümör oluşu-

mu ve lenf nodu metastazlarını engellediğini göstermişlerdir. Bu bulgular ilacın hormona duyarlı veya dirençli tümörlerde hastalığın tedavisinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hücre membranı üzerinde veya intrasitoplazmik yerleşimli sinyal ileti sistemlerinin bir parçası olan hücresel yapıların, bunlara spesifik ufak moleküller ya da antikörler yolu ile inhibisyonu (tek başına ya da kemoterapi ile birlikte) ürogenital tümörleri öldürücü bir hastalık olmaktan çıkartıp, bu konu ile uğraşan insanların gerçekleşmesini dilediği biçimde kronik bir hastalık haline getirme yolunda büyük ilerleme sağlayacaktır. Yakın gelecekte bu tür tedavi yaklaşımlarına ilişkin daha geniş klinik araştırmaların sonuçları sıklıkla karşımıza çıkacak gibi görünmektedir.

### Kaynaklar

#### AUA Annual Meeting, 25-30 Mayıs 2002, Orlando, ABD.

1. Robert J Karnes, Michael Blute, Horst Zincke, Michael M Lieber, Amy L Weaver, Christine Lohse, Kevin C Halling, Thomas J Sebo, John Cheville.  
*Expression of her-2/neu protein in pathologic t3b clear cell (conventional) renal cell carcinoma radical nephrectomy patients.*
2. Zak Latif, Amanda Watters, Ian Dunn, Glasgow, UK; Ken Grigor, Edinburgh, UK; Mark Underwood, John Bartlett.  
*Her2 abnormalities in transitional cell carcinomas of the bladder with detrusor muscle invasion at presentation compared with carcinomas progressing to detrusor muscle invasion.*
3. Joel Slaton, Minneapolis, MN; Takashi Karashima, Keiji Inoue, Sun J Kim, Robert Radinsky, Colin P Dinney, Isaiah J Fidler.  
*A novel tyrosine kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor enhances paclitaxel therapy of orthotopic transitional cell carcinoma growing in nude mice.*
4. Donald Trump, George Wilding, Eric Small, Patrick Soulie, Ashis Das Gupta.  
*A pilot trial of zd1839 (Iressa), an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (egfr-tyki), in combination with docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory*
5. Frank Vom Dorp, Gerd Luemmen, Martina Schmidt, Andreas Eisenhardt, Herbert Ruebben, Karl H Jakobs.  
*Inhibition of rho associated kinase abrogates cell migration of human transitional cell carcinoma cells*
6. Paul Sweeney, Takashi Karashima, Beryl Y Eve, Daniel Hicklin, Sun J Kim, Zhen Fan, Curtis A Pettaway, Colin P Dinney.  
*Monoclonal vegf receptor (flk-1) antibody reduces tumorigenicity and cellular proliferation, and enhances apoptosis in orthotopic prostate cancer xenografts in nude mice*

Sunum: Prof. Dr. Atıf Akdaş, Uzman Doktor Can Öbek  
Yanıtlayan: Doçent Doktor Sümer Baltacı

T.L., 61 yaşında erkek hasta. Mayıs 1997 tarihinde makroskopik hematüri nedeniyle yapılan tetkiklerinde mesane tümörü saptanıyor. Yapılan transüretral rezeksiyonda patoloji değişici epitel hücreli karsinom (DEHC), grade 3, muskularis propriyada invazyon olarak rapor ediliyor. Hastanın bilgisayarlı tomografik (BT) görüntülemesinde üst üriner sistem doğal, tümör mesaneyeye sınırlı gözüküyor ve patolojik pelvik lenf nodu görülüyor. Akciğer grafisi ve tüm serum biyokimyasal değerleri doğal. Hastanın genel durumu ve performansı son derece iyi. Öz geçmişinde 20 paket yıl sigara içme ve oral antidiyabetik ilaçla regüle diyabet dışında özellik yok.

Bu aşamada hastaya yaklaşımınız nasıl olurdu?

Altmışbir yaşında oral antidiyabetiklerle regüle diabetes mellitusu olan ve performans durumu iyi olan bu olgu muskularis propriyaya invaze, yani adale invaziv, grade 3 değişici epitel hücreli mesane tümörü olan ve yapılan transüretral rezeksiyon ve klinik evreleme işlemleri sonucu klinik evresi cT2a-b, N0, M0 olan bir hastadır. Böyle bir hastada standart tedavi çoğu ülkede olduğu gibi bizde de radikal sistektomidir. Radikal sistektomi ile patolojik olarak da organa sınırlı tümörü çıkanlarda tümörsüz 10 yıllık sağkalım %80'lere yaklaşmaktadır. Son yıllarda hastaların kendi mesaneleriyle yaşayarak yaşam kalitesini artırmak amacıyla yönelik mesane koruyucu tedaviler de gündeme gelmektedir. Bu açıdan bakıldığında non-selektif cT2 olgularda sadece transüretral rezeksiyon ile %25-30'luk 5 yıllık sağkalım bildirilirken, Herr çok selektif T2 olgularda re-TUR sonrası da tümör yoksa %76'lara varan ortalama 5 yıllık sağkalım bildirmiştir.<sup>1</sup> Ancak sağkalan hastaların yaklaşık %57'si kendi mesaneleriyle yaşamışlardır. Parsiyel sistektomi de mesane koruyucu bir tedavi alternatifi olmasına karşın endikasyonu çok sınırlı olup, küçük, kubbede, tek tümörü olan ve diğer alanlarda karsinoma insitusu olmayan olgularda bir seçenek olmakla beraber, performans durumu iyi böyle bir olguda kanımca alternatif tedavi değildir. Yine eksternal radyoterapi-

pinin cT2 olgularda 5 yıllık sağkalımı %40 civarında olmasına karşın, hastaların %50'den fazlasında barsak ve mesane ile ilgili yaşam kalitesini azaltan disüri, pollakiüri, diare ve ileus gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Öte yandan multimodalite tedavi olarak sunulan transüretral rezeksiyon + eksternal radyoterapi + radyosensitize edici ajanlar + sistemik kemoterapiden oluşan protokoller, önemli morbidite ve mortalite riskine sahip, multidisipliner takım çalışmasını gerektiren tedavi alternatifidir. Bu tedaviyi alan olgularda da 5 yıllık doğal mesaneleriyle sağkalım %36-43 arasındadır.<sup>2</sup>

Sistektomi sonrası üriner diversiyon olarak son yıllarda giderek daha sık kullanılan substitisyon bu hasta için benim önerim olacaktır. Preoperatif uretral biyopsilerin değeri tartışmalıdır. Genel uretral nüks riski %0.7-18 olarak bildirilmekle beraber, ortotopik üriner diversiyon dönemindeki serilerde genel uretral nüks %2.9 ve prostatik değişici epitel kanseri olup ortotopik diversiyon yapılanlarda da %5 bulunmuştur.<sup>3</sup> Leuret ve ark. nın gösterdiği gibi, intraoperatif uretral frozen kesitleri uretral tutulum için en kesin sonucu vermektedir.<sup>4</sup> Bu seride en az 10 yıllık takibi olan ve uretral frozen kesitleri negatif olan hiçbir hastada uretral nüksle karşılaşmamıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde de Haziran 1998'den beri yapılan sistektomi + substitisyonlarda intraoperatif uretral frozen kesitleri negatif olan ve takip süreleri en az 12 ay olan 46 olguda hiç uretral nüksle rastlanmamıştır.

Bu hastada bilgisayarlı tomografide üst üriner sistem doğal olsa da, olası üst üriner sistem tümörünü ekarte etmek için intravenöz pyelografi yapılmasını öneririm. Transüretral rezeksiyon sırasındaki bimanuel muayenede fixe kitle olmadığını varsayarak, hastanın sigarayı tamamen bırakmasını söyleyerek bu hastaya bilateral pelvik lenfadenektomi + radikal sistektomi + ortotopik mesane yapılması kanımca uygun tedavi seçeneğidir.

Hastaya Haziran 1997 tarihinde radikal sistektomi + ileal ortotopik mesane uygulanıyor. Ameliyat esnasında yapı-

lan frozen incelemede uretra sınırında tümör saptanmıyor. Patolojik inceleme sonucu pT2aN0M0 (derin adale invazyonu); cerrahi sınırlar tümörsüz olarak bildiriliyor. Hastanın Ekim 2000 tarihine kadar herhangi bir yakınması olmuyor, kontinan ve takiplerde tüm parametreleri normal olarak bulunuyor. Bu tarihte hastanın obstrüktif işeme yakınmaları ortaya çıkıyor. Üretrosistoskopide anastomoz bölgesinde darlık saptanarak üretrotomi intern uygulanıyor. Hastanın semptomlarının geçmemesi üzerine Ocak 2001'de üretral dilatasyon, Mart 2001'de ise 2. kez üretrotomi intern uygulanıyor. Temmuz 2001 tarihinde yakınmaları devam eden hastaya tekrar endoskopi uygulanıyor ve darlık olan bölgeden biyopsi alınıyor. Biyopsi sonucu muskularis propriyada yaygın infiltrasyon yapan, yüksek gradeli DEHC olarak rapor ediliyor. Hasta hastalığının bu döneminde kalıcı uretral sonda taşımak zorunda kalıyor. Yapılan thoraks BT, batin ve pelvik MRI, ve kemik sintigrafisi tetkikleri normal bulunuyor.

Bu aşamada tedavi için öneriniz ne olurdu? Üretrektomi? Radyoterapi? Kemoterapi? Diğer?

Radikal sistektomi sonrası uretral nüksler genellikle ilk 5 yıl içerisinde olmakla beraber, sistektomiden 15 yıl sonra bile uretral nüks bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bu nedenle ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonrasında da yılda 1 uretral yıkama sitolojisi ve uretroskopi önerilmekle beraber, uretral nüks oranlarının düşük olması nedeniyle bu şekildeki takip protokolü de halen tartışmalıdır.

Uretral nükslerde sağkalım ve prognozu etkileyen en önemli faktörler, nüksün semptomatik olup olmaması ve uretradaki tümörün invazyon derecesidir. Mesane duvarından farklı olarak, uretrada lamina propriadan daha derine yayılan tümörlerde corpus spongiosumdaki vasküler alana geçiş ve sistemik yayım daha kolaydır. Bu hastada alınan biyopside muskularis propriada infiltrasyon olması ve tümörün yüksek grade'li değişici epitel hücreli karsinom olarak rapor edilmesi prognozunu kötü olacağını düşündürmektedir. Ancak, yine de radyolojik ve sintigrafik yöntemlerle metastaz gösterile-

memiş olması nedeniyle uretrektomi yapıp, çıkan materyaldeki invazyonun derecesine göre, bu tümörlerde sistemik yayılım olasılığı yüksek olduğu için adjuvan kemoterapi vermeyi düşünebilirim.

Hasta sosyal güvencesi gereği tedavisine bir diğer merkezde devam ediyor. Burada kendisine 4 kür MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, Cisplatin) uygulanıyor. Kemoterapi bitiminde hasta ileri tetkik ve tedavi için bir diğer merkeze sevk ediliyor. Burada yapılan üretroskopi ve biyopsi sonucu tümörün aktif olarak devam ettiği saptanıyor. Hastanın genel durumu ve performansı son derece iyi



(WHO skor1), kendisini sağlığına kavuştu-racak her türlü tedavi için motive, ve en büyük arzusu sondadan kurtulmak. Bu aşamada hasta toraks ve batin BT ve kemik sintigrafisi ile tekrar evreniyor ve metastaz lehine bulgu saptanmıyor.

*Bu aşamada tedavi için öneriniz ne olurdu? Üretrektomi önerecek olursanız, ileal mesane için ne düşünürdünüz?*

Hastanın aldığı MVAC tedavisi sonrası yapılan evrelendirmesinden kemoterapiye stabil yanıt verdiği anlaşılmaktadır. Bu aşamada gösterilebilir metastaz olmaması nedeniyle yine uretrektomi öneririm.

İleal mesane için; öncelikle bu mesaneyi kontinen kutanöz diversiyona dönüştürmeyi düşünürüm. Ancak bu tür sekonder rekonstrüksiyon yapılacak olgularda her zaman preoperatif planlanan cerrahi tekniği gerçekleştirmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle hastaya ileal neobladder'ın loop'a dönüştürülebileceğini veya neobladder eksizyonu ile beraber ureterlerin beslenmesi ve uzunluğu yeterli ise sigma rektum poş (Mainz II) da yapılabileceğini preoperatif anlatıp onay alırım

*Hasta Ocak 2002 tarihinde uretrektomi uygulanmak üzere ameliyata alınıyor.*

*İleal mesanenin kontinan stomalı bir rezervuara dönüştürülmesi ilk planda düşünülüyor. Üretradaki nüks kitlenin yaklaşık ceviz cesametinde olduğu saptanıyor. Altta rektum, yanlarda da pelvik yapılara mümkün olduğunca yakın çalışılarak kitle tamamı çıkarılmaya çalışılıyor. Yapılan frozen incelemede cerrahi sınırın birden çok bölgede pozitif olduğu bildiriliyor; ancak anatomik olarak daha geniş rezeksiyona olanak bulunmuyor. Hastanın ilave radyoterapiye gereksinimi olabileceği düşünülerek plan değiştiriliyor ve ileal mesane çıkarılıyor; ileal loop diversiyon uygulanıyor. Çıkarılan piyesin resmi ektedir.*

*Bu aşamada öneriniz ne olurdu?*

Rektuma ve pelvik yapılara yakın çalışılmasına karşın rezidü tümör kalmış olması bu tümörün radyolojik olarak tesbit edilenden daha yaygın olduğunu göstermektedir. İnvaziv uretra tümörlerinin anatomik özellik nedeniyle sistemik yayılımının kolay olacağını bir kez daha hatırlayarak, tümörün sadece lokal rezidiv olarak kaldığını düşünmek, kanımca iyimserlik olur. Bu nedenle adjuvan radyoterapinin hastaya sağkalım açısından fayda sağlamayacağını düşünüyorum. Ayrıca iki kez transperitoneal abdominal major cerrahi geçirmiş, barsak rezeksiyonu yapılmış hastada radyoterapinin intestinal komplikasyon olasılığını (özellikle ileus) artıracığı kanısındayım. Hasta MVAC kemoterapisine yanıt vermediği için ikincil (second-line) kemoterapi öneririm. Bu hastayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda halen devam eden ve ön sonuçları geçtiğimiz yıl rapor edilen MVAC'a rezistan olgularda gemcitabine + vinorelbine protokolüne alırım.<sup>6</sup> Öte yandan gemcitabine + paclitaxel second-line kemoterapisi ile de MVAC'a rezistan mesane tümörlerinde % 28 komplet yanıt ve % 33 kısmi yanıt

olduğunu ve cevap alınan hastalarda ortalama sağkalımın 8 ay olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.<sup>7</sup> Dolayısıyla böyle bir protokol de bu hasta için alternatif bir tedavi olabilir kanısındayım.

*Hastaya Şubat – Mayıs 2002 tarihlerinde pelvis bölgesine 5040 cGy ve primer tümör lojuna ek 1620 cGy radyoterapi uygulanıyor.*

*Hasta Haziran 2002 de giderek artan perineal ağrıdan yakınmaya başlıyor. Yapılan pelvik MRI tetkikinde pelvis kemiklerinde multipl metastazlar saptanıyor. Ağrıları yüksek doz narkotik analjeziklere cevap vermez duruma geliyor ve epidural kateter takılıyor. Halen böbrek fonksiyonları iyi, ancak genel durumu bozulmakta ve daha önce kemoterapiye(MVAC) yanıt vermemiş hastada bu aşamada palyatif kemoterapi düşünür müsünüz?*

Second-line kemoterapilerde en ciddi komplikasyon grade 3 ve 4 nötropeni olup, bu komplikasyonla gemcitabine + paclitaxel protokolünde % 32 oranında karşılaşıldığı bildirilmiştir. Yaygın kemik metastazları olan ve ağrıları için epidural kateteri olan hastanın böbrek fonksiyonları normal olsa da, performans durumu Karnofsky performans skalasına göre % 40'ın altındadır. Terminal döneme geldiği anlaşılan hastaya, kemoterapinin kendi morbidite ve mortalitesini de göz önüne alacak olursak, bu aşamada kemoterapi vermeyi düşünmem.

## Referanslar

1. Herr HW: Transurethral resection of muscle invasive bladder cancer: 10-year outcome. J.Clin.Oncol. 19: 89-93, 2001.
2. Kim HL, Steinberg G: The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. J. Urol. 164: 627-632,2000.
3. Freeman JA et al: Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. J. Urol 156: 1615-1619, 1996.
4. Lebre T et al: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostato-cystectomy. Eur Urol, 33: 170-174, 1998.
5. Sakai N et al: A case of urethral recurrence found 15 years after radical cystectomy. Int. J. Urol., 6: 578-80,1999.
6. Türkölmez K et al: Gemcitabine and vinorelbine chemotherapy in patients with advanced bladder carcinoma who are medically unsuitable for or who have failed cisplatin-based chemotherapy. J.Urol., 165(5): 281, 2001.
7. Sternberg CN et al: Chemotherapy with an every 2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. Cancer, 92(12): 2933-8, 2001.

Sunum: Prof. Dr. Yaşar Bedük

Yanıtlayan: Prof. Dr. Veli Yalçın

72 yaşında sağlıklı hasta (M.Ö.) Ekim-1996 da kontrol sırasında PSA'sının yüksek çıkması (13ng/dl) nedeniyle başvurdu. Önemli bir miksiyon yakınması yoktu. Rektal incelemede prostat grade 3 büyüklükte ve genel olarak hafif derecede sertti. Biyopside prostat adenokanseri (Gleason 2+2=4) rapor edildi. Abdominopelvik CT ve kemik sintigrafisinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Üroflowmetrisi tamamen normaldi. (max. akım: 25cc/sn)

Sayın Veli Yalçın, bu bulgularla böyle bir hastayı nasıl tedavi ederdiniz?

Rektal muayenede Grade 3 büyüklükte prostatı olan, PSA değeri 13, uroflow değeri normal ve asemptomatik olan 72 yaşındaki hastanın prostat biyopsisinde Gleason 2+2=4 prostat kanseri saptanmıştır. Karar vermeden önce alınan toplam biyopsi sayısını ve tümör açısından pozitif olan kor sayısını bilmek isterdim. İyi diferansiye tümörlerin tanısı diğerlerine oranla daha çelişkili olduğu için, patoloji sonucunu konsülte etmeği düşünürdüm. Ancak yukarıdaki bilgi ve güncel literatür bilgisine göre, hastanın iyi bir performans skalası olduğu varsayılarak, ilk tercihim hasta ile detaylı konuşarak, kabul ederse radikal prostatektomi uygulamaktır. Diğer bir yaklaşım performans skalası düşük ise aralıklı PSA ve gerekirse tekrar biyopsi ile izlemek olacaktır.

Belirttiğiniz gibi, bu durumda hastanın biyopsi sayısı ve pozitif kor sayısını bilmekte kesin yarar var. Ancak ne yazık ki bu biyopsi ve patolojik inceleme bizim kontrolümüz dışında olduğu için daha detaylı bilgi sahibi olamadık. Bu hasta performansı iyi bir hasta olduğu için RP için uygun bir aday olabilir. Ancak, yaşının yine de ileri olması, elimizdeki patoloji raporunun düşük grade göstermesi ve hastanın da çok istekli olmaması nedenleri ile biz bu hastada bir tedavi uygulamayıp izleme aldık. Hastanın PSA'sı Ekim-96 ile Temmuz-97 arası 11 ile 13 arasında seyretti. Ama Ağustos 97'de 25 oldu. Bu beklenmeyen değişiklik karşısında aşağıdakilerden hangisini yapardınız?

- İzleme devam
- Laparoskopik Lenfadenektomi
- Kemik sintigrafisi
- Antibiyotik tedavisi ve PSA tekrarı
- Yeniden biyopsi

Bu konuda hastaya yaklaşımınıza katılıyorum. Ancak, 1 yıl sonra 1 ay sürede PSA'nın 13 ten 25 e çıkması izlemde bir hastada yeniden biyopsi yapma gereğini doğurur. Kanımca prostat volümünün büyük olduğu bilindiğine göre biyopsi sayısını arttırmak, bir önceki biyopsinin pozitif olduğu bölgeden tekrar örnekleme(ler) yapmak ve tranzisyonel zon (TZ) tümörlerini de dikkate alarak (sayısı %1-5 olsa dahi) bu bölgeden de örnekleme yapmak gerekir.

Söylediğiniz gibi biz de bu aşamada büyük prostat volümünü göz önüne alarak daha geniş kapsamlı bir biyopsi yapmayı ve farklı bir patolog tarafından değerlendirilmeyi ve diğer incelemeleri gerekirse daha sonra devreye sokmayı planladık. Aldığımız 10 kadran biyopsinin ( ikisi TZ) tamamı BPH+ prostatit olarak rapor edildi. Antibiyotik tedavisi sonrasında da da PSA 13 e düştü.

Bu patoloji raporunu ve bu çelişkili klinik tabloyu nasıl yorumluyorsunuz?

10 kadran biyopsi kanınızca yeterli olduğuna ve sonucu BPH geldiğine göre, hastayı izlemeye devam etmeği düşünürüm. Eğer biyopside grade'i aynı ya da daha yüksek tümör saptansaydı ben yine radikal prostatektomi düşünürdüm. Bu ani PSA yüksekliği obstrüksiyon zemininde gelişen bir enfeksiyonu bize düşündürmektedir.

Her ne kadar geniş kapsamlı biyopsi örneği alındıysa da daha önce belirlenen tümörün bu kez (odak küçük olduğu için) saptanamadığı olasılığını da düşünmek gerekir sanırım. Ama bu izlem politikamızı yine de değiştirmeyecekti herhalde. Nitekim hastanın PSA sı Şubat-98 e kadar 12-17 arasında seyretti. Bu dönemde hasta obstrüktif yakınmalarının arttığından söz

etti. Yapılan üroflowmetride max. akım 13, ortalama akım ise 4 cc/sn olarak belirtildi. TRUS prostat volümünü 90 gr olarak belirledi.

Sn. Yalçın bu durumda tedaviye aşağıdaki şıklardan hangisi ile devam etmek isterdiniz?

- İzleme devam
- TUR (p)
- TVP
- Medikal tedavi

Bu durumda medikal tedavi destekli izleme devamı tercih ederdim.

Biz de aynı şeyi yaptık ve hastaya alfa-blokör başladık. Mayıs-99 ile Mart-2002 döneminde PSA 13-16 arası, max. akım hızı ile 19-28 arası seyretti. Hastanın hiçbir yakınması yok ve izleme devam ediyoruz.

Sn. Yalçın, son olarak şunu sormak istiyorum. Bu hasta (eğer kanser olarak kabul ederse) sizce izleme uygun bir hastamıdır? Bu bağlamda sizce hangi lokalize prostat kanserli hastaları sadece izleme alalım? Bu hasta grubunun oranı sizce lokalize hastalar içinde ne ölçüdedir. Bu konulardaki düşünce ve yorumlarınızı alabilir miyiz?

Benim kriterlerime göre performans skalası göz önüne alınırsa (performans iyi, komorbiditesi yok ve asemptomatik) izleme uygun değildir. Hangi hastalar izleme uygundur sorusunun cevabı bunun tam tersi olacaktır. Performans skalası düşük, ko-morbiditesi olan, iyi diferansiye tümörlü ve yaşı 70-75 ve üzeri olan hastalar kanımca izleme uygundur. <sup>(1)</sup>

Ülkemiz için yaş sınırını 70 olarak koyarsak ve yukarıdaki kriterleri göz önüne alırsak benim tecrübelerime göre izleme uygun hasta oranı % 10 civarındadır.

1. Adolfsson J. J Urol. 149. 1993 326