

Prostat kanseri

Dr. Aydın Mungan

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Dr. Cenk Y. Bilen

Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Samsun

M ayıs 2002'de 59 yaşında ko-morbitesi olmayan bir hasta prostatizm şikayetleri ile başvurdu. Yapılan rektal tuşede prostat sertti ve sağ tarafta nodülü vardı. PSA:5.9 ng/ml idi. Alkelen fosfataz normal sınırlarda saptandı. Hastaya yapılan 12 kor biopside PCA saptandı, Gleason skoru 4+3=7 idi, her iki lobda da tümör izlendi. Klinik evre T2c-3 Nx M0 olarak düşünülen bu hastayı evrelemek için ek ne gibi önerileriniz olur.

Prostat kanseri, tanısından tedavisine ürologlar için küçük beyin jimnastikleri ile dolu. Belki atılan adımlar arasında çok önemli farklar gözlenirse de; planlamanın ve yaklaşımın oldukça önemli olduğunu düşünüyorum. Bu hastada da görüntüleme işlemlerine geçmeden önce elde edilen verileri değerlendirmek ve bizi nelerin beklediğini biraz olsun öngörebilmek mümkün. Bu öngörüler çoğu zaman bizi ne aramız gerektiği konusunda oldukça yön verici olmakta, dolayısı ile ardı ardına birçok tetkiki yapacağımıza bize yaklaşım hakkında fikir vermekte, çoğu zaman da elimize asıl patoloji geçtiğinde, radyolojik tetkiklere retrospektif olarak bakıp 'Evet, gerçekten burada izleniyormuş ama gözümüzden kaçmış' cümlesini mümkün olduğunca az sayıda hastaya kullanmamızı sağlamakta.

Bu öngörülerin çoğu suni networklerden ve/veya binlerce hastanın verilerinde yapılan multivaryet analizlerden elde edilmektedir. Ülkemizde suni zeka networklerine ulaşılmasa da günümüzde Partin nomogramını kullanmak bu hastayı nelerin beklediği hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. Her ne kadar bu nomogramda yalnızca cerrahi öncesi PSA, iğne biyopsisi Gleason skoru ve klinik evre kullanılsa da hastaların çok önemli bir kesimi bu nomogramdan elde edilen değerler arasında yer almaktadır. Partin nomogramına göre bu hastada tümörün organ lokalize olma şansı %21(14-31), ekstra prostatik yayılım şansı %57(43-68), seminal vezikül tutulum oranı %4(1-10) ve lenf tutulumu olma beklentisi %16(6-32) dolaylarındadır. Bu hastada rektal inceleme bulgusu T2a-b ile uyumlu olmasına rağmen biopside her iki lobda tümör izlenmesi nedeniyle klinik evre T2c olarak yorumlanmış, dolayısı ile nomogramdan elde edilen sonuçlar beklediğimizden biraz kötü çıkmıştır. Hatta T3 olabileceği düşünüldüğünde daha da kötü çıkacaktır.

Biyopsiden elde edeceğimiz tümör yüzdesi ve biyopsilerin kaç tanesinde tümör olduğu gibi kavramlar da yine hastanın patolojik evresini tanımlamada oldukça yardımcı yöntemlerdir. Ancak 59 yaşında bir hastada birçoğumuz küratif yaklaşımdan yana olacağımız için tahminden öte daha net bilgilere şüphesiz gereksinim duyarız. Çoğu zaman da hastaların evrelendirilmesinde önemli tetkiklerden biri zaten yapılmış olur. Yani biyopsi sırasında transrektal usg ile genellikle prostat değerlendirilmiş ve kısmen de olsa bilgi sahibi olunmuştur. Ancak birçok

çalışmadan elde edilen izlenim; yalnızca rektal inceleme ve TRUSG ile elde edilen sonuçlar arasında belirgin farklılıklar ortaya koymaktadır. Bunun nedeni büyük olasılıkla her iki inceleminde yapan kişiye bağlı olmasıdır. Son yıllarda MRI prostat kanserinin lokal değerlendirmesinde umut veren gelişmeler göstermektedir. Özellikle kontrast maddelerin kullanımı ve 'endorektal coil'ler rezolüsyonu oldukça iyi görüntüler sağlamaktadır. Yine MRI'da kullanılan 'turbo spin echo', farklı coil'lerin bir arada kullanımı ve tabii ki spektroskopisi, sonuçlarını merakla beklediğimiz diğer gelişmeler.

Diğer yandan bu hasta lenf nodlarının değerlendirilip değerlendirilmeyeceği de ilginç bir tartışma konusu. Klinik evre yorumu T2'den T3'e kadar bir aralık içeren bu hastada lenf nodu tutulumu olma oranı %1'den %56'ya kadar değişebilmekte. İdeal yöntem tartışmasına girmektense bu hasta için seçimim MRI ile lokal değerlendirme sırasında pelvik lenf nodlarının da değerlendirilmesi olurdu.

Alkelen fosfatazı normal olan ve kemik ağrıları olmayan, bunların yanında PSA düzeyi 20 ng/ml'in altında olan bu hastada kemik metastaz şansı da %1'in altında olacağından kemik sintigrafisinin çok gerekli olmadığını düşünüyorum.

Diğer yandan hastaları basitçe risk gruplarına ayırıp evrelendirme yöntemlerini buna göre kullanmak hemen hemen aynı yola çıkan bir başka yaklaşım. Düşük riskli hastalarda (PSA<10 ng/ml veya klinik evre T1c, T2a veya Gleason 2-6) sadece TRUSG yeterli olabilirken, orta riskli (PSA: 10-20, Gleason 7 veya T2b) ve yüksek riskli hastalarda (PSA>20, Gleason >7 veya T2c, T3 veya üzeri) hastalarda kemik sintigrafisi, CT ve MRI ile değerlendirme yapılabilir.

Yapılan TRUS ve rectocoil MR'da hasta T2 olarak evrelendirildi. Hasta ile tüm tedavi alternatifleri görüşüldü. Radikal retropubik prostatektomiye karar verildi. Bu hastanın cerrahi disseksiyonunda nelere dikkat edilmelidir. Lenfadenektomi standart mı olmalı yoksa genişletilmiş mi yapılmalıdır?

Şüphesiz kullanılan görüntüleme yöntemlerinin hiçbirisi henüz istediğimiz etkinliğe sahip değil. Her şeye rağmen prostat kanserinde 'overstaging' ve 'understaging' göz ardı edilebilecek oranlara düşmüş değil. Eldeki nomogramlara göre de tahminlerde bulunmak bazı cerrahlar için akılcı bir yaklaşım değil. Bunca değilin içerisinde bu hastaya mutlaka lenfadenektomi yapılmalı şüphesiz. Bu güne kadar tanımlanmış 3 üç çeşit lenfadenektomi söz konusu: Minimal, (sadece obturator fossa), standart (obturator ve ekternal ilyak) ve geniş (obturator, ekternal, internal ve common ilyak) lenfadenektomi. Hastalığın evrelendirilmesinde geniş lenfadenektominin yeri tartışılmayacak kadar iyi. Ancak tedavide etkinliği düşünüldüğünde geniş lenf nodu disseksiyonu yalnızca 1 veya 2 nod tutulumu olan sınırlı sayıda hastada etkinlik sağlıyor.

Başka bir bakış açısından geniş lenf nodu dis-seksiyonu sonrası doğru evrelendirme yapıldığında, eğer lenf nodu yayılımı saptanırsa bu hastada erken hormonal tedaviye başlamak kansere bağlı sağkalımı ve progresyonsuz sağ kalımı artıracaktır. Bugün için önerilen orta ve yüksek riskli hastalarda geniş lenf nodu dis-seksiyonu yapmak. Sanırım bu hasta da orta ve yüksek risk arasında yerleşik bir hasta olarak geniş lenf nodu disseksiyonuna aday.

Radikal prostatektomi tekniğinde dikkat edilecek noktalar ise: hastanın T3 tümörü olabileceği endişesi ile hareket edip oldukça temiz bir apikal disseksiyon yapmak, tümörün olduğu tarafta nörovasküler yapıları mutlaka spesimene dahil etmek-ki bu hastada her iki tarafta da tümör var, seminal veziküllerin tamamen çıkarılmasına özen göstermek ve mesane boynunu korumadan rezeke etmek, yüksek riskle olabilecek her komplikasyona karşı önlem alıcı olacaktır.

Hastanın patolojik raporu pT3b olarak geldi. Lenf nodu tutulumu yoktu. Kapsül tutulumu sadece küçük bir alanda izlendi. Şimdi yaklaşımınız nasıl olacaktır.

Yaklaşımdan önce sanırım geldiğimiz noktayı önce bir özetlemeliyiz. Orta-yüksek derecede lokal invaziv olma riski olan bir hastaya definitif tedavi yaptık. Elimizde şu anda asıl patoloji var. Gleason skorumuz değişmemiş durumda, tek bir alanda kapsül dışına yayılım söz konusu, tümör hacmi konusunda tam bir bilgimiz yok ve tabii ki seminal vezikül invazyonu var. Şu anda öngöründe bulunmamız gereken şey, bu hasta nüks eder mi? Ederse nerede eder? Ek tedavi planlamalı mıyım? Ve şüphesiz her koşulda bu hastayı nasıl izlemeliyim? Hasta hakkında en kolay tahminleri Kattan nomogramlarından almak mümkün. Cerrahi sonrası hastaliksız sağ kalım oranları hakkında fikir veren Kattan nomogramlarına bakıldığında bu hastanın 7 yıllık hastaliksız sağ kalım beklentisinin %80 dolaylarında olduğunu görüyoruz. Literatür lokal invaziv hastalıkta adjuvan tedavi verilmeden izlenen hastalar konusunda biraz kısır ve çalışmaların çoğu birbiri ile karşılaştırılabilir nitelikte değil. Genel olarak bakıldığında bu hastanın 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalım şansı sırası ile %75-80, %33-92 ve %13-21 arasında değişmekte. Kansere özgü sağkalım rakamlarına bakıldığında 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım şansı sırasıyla %80-100, %0-90 ve %25-89 arasında yer almakta. Yine 5, 10 ve 15 yıl içerisinde klinik progresyon oranı %0-50, %16-74 ve %87 dolaylarında. Lokal nüks beklentisi 5, 10 ve 15 yıl içerisinde %0-31, %17-51 ve %22-68 ve son olarak biyokimyasal progresyon olasılığı 5 yıl içerisinde %18-73, 10 yıl içerisinde %59-72. Tüm bu rakamların en kötü olanları genellikle lenf nodu tutulumu olan hastalara ait. Ancak seminal vezikül

tutulunun da progresyon üzerine kötü etkileri olduğu dikkate alınırsa bu hasta tüm bu rakamların ortasında bir yer edinmiş izlenimi veriyor.

Benim yaklaşımım bu noktada şüphesiz adjuvan tedavi olurdu. Elimizde yaygın olarak kullanılan iki alternatif söz konusu: radyoterapi ve/veya hormonal tedavi. Böylesi genç bir hastada bu kadar emek verdikten sonra rakamlara küsmek ve hemen hormonal tedavi başlamak bana biraz agresif görünüyor. Tercihim daha çok lokal radyoterapiye yana.

Hastanın yaşı ve sağlıklı oluşu göz önüne alınarak hastaya biraz daha agresif yaklaşmak için hormonoterapi önerildi. Ancak hasta kabul etmedi. Hasta izlem protokolüne alındı. Hastanın post operatif 3 cü ve 6 cı aylarda PSA'sı 0.04 ng/ml idi. Ocak 2003'de yapılan PSA tetkiki 0.9 ng/ml, Nisan 2003'de 1.45 ng/ml ve Temmuz 2003'de yapılan PSA tayininde ise 2.1 ng/ml geldi. Bu şekilde artan bir PSA'da BT, DRE ve anastomoz hattından biyopsi, PSA ikilenme zamanı gibi testlerden hangisini kullanırsınız.

Daha önce de tartıştığımız gibi PSA yeniden yükselişe geçişi beklenmedik değil. Lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisinde zaten %35 oranında bir nüks beklentisi var. Şu anda hastada biyokimyasal progresyon var diyebiliriz. Bu noktada tedavi arayışımızı yönlendirecek karar hastadaki PSA yükselişinin sistemik mi yoksa lokal nüks mi bağlı olduğu sorusunun yanıtı? Bu yanıtı ararken rektal muayene bu grup hastaların takibinde rutin olarak yapılmalıdır. Muayenede ele gelen bir kitle varsa biyopsi yapılabilir. Ancak biyopsinin negatif olması, pozitif olması kadar çok anlam içermeyecektir. Yine kullanılabilir görüntüleme yöntemleri hastalığın nerde nüks ettiği konusunda yardımcı olabilir. Ancak BT, MRI veya kemik sintigrafisinin aradığımız şeyi vermesi için PSA'nın genellikle çok yüksek düzeylere çıkması gerekmektedir. Biyopsiye gelince, hastalığın lokal nüks ettiğinin kanıtlanması için anastomoz hattından biyopsi alınması çok da gerekli değildir. Pozitif çıkması tanı koydurucu olacak ancak negatif olması lokal nüks olmadığı anlamına gelmeyecektir. Sadece PSA'nın yükselmesi ve yükselme kriterleri tanı için yeterlidir. Eğer bu hastada lokal nüksten şüpheleniyor ve radyoterapi planlıyorsak, biyopsi ile kanıtlanmış nüksü olanlarla; tanısı PSA yüksekliği ile konulmuş hastalar arasında sağkalım farkı olmadığını biliyoruz. Dolayısı ile lokal nüksü PSA dışında biyopsi veya bir görüntüleme yöntemiyle kanıtlamak zorunda değiliz. Ancak bu plan dahilinde şunu da bilmeliyiz ki radikal prostatektomiye adjuvan radyoterapi planlan hastalarda seminal vezikül invazyonun olması ve radyoterapi öncesi PSA seviyesinin 1ng/ml'in üzerinde olması

tedavinin başarısız olma olasılığını arttıran en önemli faktörlerdir ve bu hastada her ikisi de söz konusudur.

Bu artan PSA'da ikilenme zamanına göre hastalığın prognozu hakkında ne gibi fikir yürütebiliriz?

PSA yükselişi gözlenen hastaların yarısında lokal nüks söz konusu iken diğer yarısında ya sistemik nüks ya da lokal + sistemik nüks birlikte gözleniyor. Düşük grade'li tümörlerde lokal nüks daha fazla iken seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu olanlarda sistemik nüks daha yoğun. Normal koşullarda klinik progresyon biyokimyasal nüksü takip eden 6-48 ay içerisinde gerçekleşmekte, metastazların gözlenmesi 8 yıl gibi uzun bir zaman almakta ve prostat kanserinden ölmek için de ortalama bir 5 yıl daha zaman geçmesi gerekmektedir. Bu hastada cerrahi sonrası 6 ay süresince hastanın PSA düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük kalmış. Dokuzuncu ayda biyokimyasal nüks var denilecek kadar PSA yükselmiş. Daha sonraki iki değer yaklaşık 6 aylık bir ikiye katlanma zamanına eşit görünüyor. Cerrahi sonrası iki yıldan kısa zaman içerisinde olan ve PSA ikiye katlanma zamanı 6 ayın altında olan hastalarda uzak metastaz şansı daha yüksek. PSA artış hızı yıllık 0.75 ng/ml'in altında hastaların %94'ünde lokal nüks söz konusu. Bu hastada seminal vezikül tutulumu olması, PSA ikiye katlanma zamanının 6 ay olması, PSA nüksünün radikal cerrahi sonrası 2 yıl içerisinde olması uzak metastaz ile uyumlu bulgular olarak gözlenmekte. Hastanın asıl patolojisinde Gleason skorunun düşük olması da bu beklentiyi iyi yönde etkilemiyor.

Bu hastada tedavi protokolünüz nedir?

Sonuç olarak elde edilen veriler bu hastada sistemik bir nüks olduğu kanısında yoğunlaşmakta. Bu durumda tek alternatif hormonal tedavi şüphesiz. Ancak bunun zamanlaması konusu halen tartışmalı. Literatürde PSA nüksü olan hastalarda erken ve geç hormonal tedavinin etkisi üzerine randomize prospektif bir çalışma henüz yok. Ancak şunu biliyoruz ki, sadece PSA nüksü olan böyle bir hastada oldukça minimal düzeyde bir metastatik hastalık söz konusu ve metastatik hastalıkta hormonal tedavinin hastalığa özel sağ kalım avantajı da oldukça açık. Şimdilik elimizdeki veriler –her ne kadar tartışmalı da olsa- bu grup hastada erken hormonal tedaviden yana. Önümüzdeki yıllarda bu hastalarda hele hele genç ve yaşamdan rakamdan daha fazla beklentisi olan olgularda daha mı az agresif olunmalı yoksa yeni gelişen multimodal tedavilerle daha da agresif mi olunmalı sorularının yanıtlanacağıni umuyorum.