

PROSTAT KANSERİNDE FOKAL TEDAVİLER

Focal Treatments of Prostate Cancer

Serkan Altınova¹, M. Fuat Özcan¹, A. Tunç Özdemir¹, A. Fuat Atmaca²

ÖZET

Prostat kanserinde yaygın olarak prostat spesifik antijen (PSA) kullanımı erken evrede tespit edilen klinik lokalize hastalık oranını arttırmıştır. Lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi, radyoterapi, aktif izlem tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır.

Radikal prostatektomi lokalize prostat kanserinde etkili bir tedavi alternatifi olmakla birlikte peroperatif komplikasyonlar görülebilmektedir. Radikal prostatektomi komplikasyonlarını kabul etmeyen ancak aktif müdahale isteyenler için fokal tedaviler bir seçenek olabilir. Fokal tedaviler seçilmiş hastalarda primer tedavi olarak kullanılabilir. Teknolojik ilerlemelerle birlikte fokal tedavilerin olası yan etkilerinin azalması beklenmektedir. Prospektif klinik çalışmalar, fokal tedavilerin daha sık kullanılan tedavi alternatifi olabilmesi sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: *Prostat kanseri, PSA, Fokal tedavi*

ABSTRACT

Widespread use of prostate specific antigen (PSA) for prostate cancer has increased detecting the disease in early stages. Treatment options for localised prostate cancer are radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance.

Although radical prostatectomy is an effective treatment for localised prostate cancer, peroperative complications could be seen. Focal therapies could be an alternative method for the patients who do not accept the complications of radical prostatectomy but like to have an alternative treatment. Focal therapies can be primarily used for selected patients. Side effects of focal treatments are lower than expected by progressing technologies. Prospective clinical studies may provide focal therapies to be used more frequent as alternative treatment options.

Key words: *Prostate cancer, PSA, Focal therapy*

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Serkan Altınova, Uzm. Dr.
M. Fuat Özcan, Uzm. Dr.
A. Tunç Özdemir, Uzm. Dr.
A. Fuat Atmaca, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Serkan Altınova
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği
Bilkent 06800
Ankara

Telefon:

+90 532 645 52 26

e-mail:

saltinova@yahoo.com

Prostat spesifik antijen (PSA)'in yaygın kullanımı ile prostat kanseri insidansı %26 oranında artarken, metastatik hastalık tesbiti %75 azalmıştır (1). Tahminler düşük dereceli prostat kanseri olan erkeklerin %94'ünün radikal yöntemlerle tedavi edildiğini öngörmekle birlikte bunların pek çoğunun fazladan tedavi olduğu düşünülmektedir (2). Radikal tedavileri external radyoterapi, brakiterapi ve radikal prostatektomi (RP) oluşturmaktadır. Lokalize, multifokal ve klinik önemli yüksek riskli kanserler halen agresif ve tüm glandı kapsayan tedaviler gerektirirler (3). Düşük riskli prostat kanseri olan 70 yaş altı erkeklerin ölüm riski 15 yıl içinde %1'in altındadır (4). Hem cerrahi, hem de radyasyon tedavisi uzun dönemde iyi sonuçlar sağlar ve 15 yıl için kanser spesifik mortalite oranları sırası ile %4-7 ve %3-6'dır (1). Bu tekniklerin yüksek oranda üriner ve seksüel disfonksiyonları bulunmaktadır (1). Robotik cerrahi gibi daha az invaziv tekniklere rağmen RP sonrası hastaların %15'inde peroperatif komplikasyon mevcuttur (8). Aktif izlem tüm gland tedavisine alternatif bir tedavidir (4). Aktif izlem konusundaki başlıca şüphe yüksek riskli hastalarda progresyon olmasıdır. Uzun dönem takiplerde lokal progresyon ve metastatik hastalık oranları daha yüksek olabilmektedir (4). İlk 10 yıl içinde düşük progresyon oranları öngörülse de, 15-20 yıllık takiplerde önemli derece hastalık progresyon riski bulunmaktadır (6). Bu tekniklerle ilgili hasta seçimi ve onkolojik yararlılıktaki şüpheler, fokal tedavi adı altında yeni tedavilerin gündeme gelmesine neden olmuştur (4). Prostatta en büyük kanserli odağa "index" lezyon denilmektedir ve genellikle tümör hacmi, gleason derecesi ve kanser nüksü ile ilişkilidir (7). Non-index lezyonların %80'i düşük derecelidir, 0.5 cc den küçüktür ve klinik olarak önemsizdir (7). Tek taraflı, tek odaklı veya düşük riskli non-index lezyonla beraber olan index lezyonlu hastalar fokal tedavi için uygun olabilirken, çok odaklı, bilateral büyük lezyonları olanlar fokal tedaviye uygun değildir (1). Fokal tedavi seçenekleri; kriyoterapi, high-intensity focus ultrasound (HIFU), fotodinamik terapi ve laser induced interstisyel termoterapiden oluşmaktadır. Fokal tedavide asıl sorun hatalı tümör örneklemesidir. Shared Equal Access Regional Cancer

Hospital (SEARCH) verilerine göre düşük riskli kanser saptanan tek taraflı biyopsi pozitifliği olan hastaların nihai patolojilerinde %65 oranında bilateral tümör saptanmıştır (8).

Hasta seçimi

Fokal tedavilerin amacı kanseri eradike etmek, tümörsüz dokuları korumak ve genitouriner fonksiyonları korumaktır. Burada tartışılacak en önemli konu prostatın bir bölümünde biyopsi sonrası tümör görülmemesi ve bununla tümör olmadığı anlamına gelmesidir. Bu bilgiler sonrası değerlendirilebilir kanserler için mutlaka tedavi edilmesi gereken klinik önemli kanser tanımlaması tartışılmaya başlanmıştır (9). Klinik önemsiz (düşük dereceli ve düşük hacimli) kanserler tedavi edilmeyebilir ve bunlar 15-20 yıl boyunca klinik önem arz eden kanser konumuna gelmezler (9,10). Bu nedenlerden dolayı fokal tedaviler düşük risk grubunda olan ve düşük kanser hacmi saptanan hastalarda uygulanabilmektedir ve hatta bu hastalar aktif izlem için de uygun olabilmektedir (9).

Prostat biyopsisi

Prostat biyopsisi tümör hacmi, ekstrakapsüler yayılım ve tedavi sonrası hastalık progresyonu hakkında önemli bilgiler verir (11). Kanser derecesini ve lokalizasyonunu belirlemedeki doğruluğundan dolayı klasik altı kadran biyopsilerden çok genişletilmiş örnekleme yapılan biyopsiler tercih edilmelidir. On iki veya daha fazla kadran biyopsi ile upgrading %12 daha azdır ve transperineal haritalama ile yapılan biyopsilerin çok daha doğru bilgi verdiği görülmektedir (11).

Kanserin görütülenmesi

Fokal tedavi için hasta seçimi yaparken tümörün hacmini ve yerini iyi gösterebilecek güvenilir bir tekniğe ihtiyaç vardır. manyetik rezonans görüntüleme (MRI) 1 cm üzeri tümörlerin %85 ini gösterebilmektedir (12). MRI'nin transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi ile karşılaştırıldığında tümör lokalizasyonunu tespit etmede, klinik önemsiz ve organa sınırlı prostat kanseri saptanmasında daha faydalı olduğu görülmektedir (13-14).

MRSI (manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme) veya MRI ve MRSI kombinasyonu 0,5 cc üzeri periferal tümörleri daha doğru tahmin edebilir (14). MRI ve MRSI kombinasyonu lokalize prostat kanserinde en iyi görüntüleme yaklaşımı olduğu kabul edilmektedir (12). Gri skala USG de halen prostat kanserinin görüntülenmesinde ve prostat biyopsisinde kullanılmaktadır. Renkli ve power doppler USG de kan akımını değerlendirerek daha kapsamlı kullanılmaya başlamıştır. Üç boyutlu power doppler TRUS 5 mm üzeri pek çok tümörü saptayabilmektedir (15).

High-Intensity Focused Ultrasound

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) sıcaklığı en az 60°C ye (60-100) çıkararak protein denatürasyonu ve koagülasyon yapan, prostat kanserinin fokal tedavisinde kullanılan bir tekniktir. Günümüzde Ablatherm ve Sonoblate 500 adında 2 HIFU sistemi bulunmaktadır. HIFU ısıya dönüşen ultrasonografi (USG) enerjisini kullanır. Bu teknik genel veya rejyonel anestezi altında USG görüntülemesi altında soğutma cihazı da olan transrektal proba birlikte uygulanır. Bu sistemin kullanımındaki kısıtlılık prostatın anterior kısmının ve küçük prostatların tedavi zorluğudur (11). HIFU genellikle tüm gland tedavisi için kullanılır (11). En geniş serilerde %2-24 üriner sistem enfeksiyonu, %4-30 üretral darlık, %2-14 üriner inkontinans, %20-60 impotans ve %1-6 oranında üretrorektal fistül gibi yan etkiler bildirilmiştir (16-18). Verilerin çoğu prostatı 40 cc altında olanlarla sınırlı bulunmaktadır (1). Hastaların çoğunda tedavi değerlendirmesi için prostat biyopsisi gerekmektedir.

Çok merkezli, en az 2 yıl takip edilen ve ortalama tabikin 3,5 yıl olduğu 803 hastalık bir çalışmada; 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım oranı düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda Phoenix kriterlerine göre sırasıyla %83, %,72,%68 bulunmuştur (19). Phoenix kriterleri radyoterapi (RT) kullanımı için geliştirilmiştir ancak HIFU tedavisine uygunluğu kesin değildir (20,21). Prostat kanserinde primer HIFU tedavisinde literatür gözden geçirildiğinde yan etkiler, % 44 im-

potans, % 17 infravezikal obstrüksiyon, % 12 üretral striktür ve % 8 üriner inkontinans olarak karşımıza çıkmaktadır (22). RT öyküsü olan hastaların yan etki insidansı daha yüksektir. Rektoüretral fistül nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Teknik ilerlemeler HIFU nun daha etkin kullanımını ve morbiditelerin azaltılmasını sağlayabilir. HIFU nun invaziv olmama, tekrar uygulanabilir olma gibi avantajları olmakla birlikte Amerika'da prostat kanseri tedavisi için henüz onaylanmamıştır, bu konudaki teknolojik gelişmeler ve gelecekte sonuçlar HIFU nun prostat kanseri tedavisindeki yerini belirleyecektir.

Kriyoterapi

Lokalize prostat kanserinde tümör hücrelerini dondurarak yok etmek için kullanılan tedavi modalitesidir. İlk kez 1966 yılında Gonder ve ark. tarafından uygulanmıştır (23). TRUS eşliğinde eş zamanlı olarak dondurulabilecek doku büyüklüğünün öngörülebilmesi sağladığı asıl avantajlardan biridir. Brakiterapi template'i kullanılarak perkütan transperineal yaklaşım ile yerleştirilen küçük kriyoproblar prostat kriyoterapisinde kullanılmaktadır. Sıvı azot yerine argon, ultra ince probalar kullanılarak hızlı dondurma işlemi kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Hücre ölümü için -20 °C altında ısı gerekmektedir fakat hücre içi kompartmanın tam donması için -40 °C gibi düşük sıcaklıklar gerekebilmektedir (24).

Kriyoterapi düşük morbidite, minimal kan kaybı, kısa hastanede kalış süresi, iyi rekürrensiz sağkalım oranı ve yüksek oranda tedavi sonrası negatif biyopsi ile minimal invaziv tedavi seçeneğidir (25-27).

Kriyoterapi daha önce lokal tedavi almamış hastalarda primer tedavi olarak kullanılabilir. Klinik stage T1 ve T2 tümörlerde primer tedavi olarak kullanılabilir ancak metastatik hastalıkta kullanılabilmesine dair kanıt yoktur. Kriyoterapi, lokal rekürren hastalığı olanlarda kurtarma prostatektomisine daha az invaziv bir alternatif olabilir ve kür şansı sağlayabilir.

Palyatif kriyoterapi, eş zamanlı alt üriner sistem semptomu olan lokal ileri tümöre sahip bir grup hastada hatta extraprostatik yayılımı olan hastalarda semptomların rahatlamasında bir seçenek olabilmektedir (28).

American Urological Association (AUA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzlarına göre kriyoterapi, klinik lokalize prostat kanserinde standart yaklaşımlar içinde bulunmamaktadır. RP veya RT haricinde aktif müdahale isteyen hastalar için kriyoterapi bir seçenek olarak düşünülebilir (29).

Kriyoterapi, lokal rekürren hastalığı olan hastalarda kurtarma prostatektomisine daha az invaziv alternatif olabilir ve kür sağlama potansiyeli olabilir. Kurtarma radikal prostatektomisi komplikasyonundan çekinen yaşlı hastalarda veya gençlerde kurtarma kriyoterapisi uygun bir seçenek olabilir (30).

Üriner inkontinans, impotans nadir olarak üretral striktür, üretral fistül ve prostatit kriyoterapi komplikasyonları içinde yer almaktadır. Skrotal şişlik ve pelvik ağrı bazı çalışmalarda bildirilmekle birlikte şikayetler çoğunlukla 3 ay içinde geriler. Kriyoterapi esnasında üretral ısınma kateterinin kullanılması perineal ağrı şikayetlerini azalttığı gözlenmiştir (31).

Klinik lokalize hastalığın tedavisinde primer kriyoterapi rolünün belirlenmesinde yeni nesil 3. kuşak kriyoterapi araçlarının uzun dönemli etkinliğini değerlendiren prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır (32).

REFERENCES

1. Eggener S, Salomon G, Scardino PT, et al. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol* 2010;58(1):57-64.
2. Polascik TJ, Mouraviev V. Focal therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18(3):269-74.
3. Jones JS. Focal or subtotal therapy for early stage prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(3):165-72.
4. Lecornet E, Moore C, Ahmed HU, Emberton M. Focal therapy for prostate cancer: fact or fiction? *Urol Oncol* 2010;28(5):550-6.
5. Hu JC, Hevelone ND, Ferreira MD, et al. Patterns of care for radical prostatectomy in the United States from 2003 to 2005. *J Urol* 2008;180(5):1969-74.
6. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713-9.
7. Jayram G, Eggener SE. Patient selection for focal therapy of localized prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19(3):268-73.
8. Scales CD Jr, Presti JC Jr, Kane CJ, et al. Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: implications for focal ablative therapy-results from the SEARCH database. *J Urol* 2007; 178(4Pt1):1249-52.
9. De la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *J Endourol* 2010;24(5):775-80.
10. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3Pt 2):14-9.

11. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. *J Urol* 2007;178(6):2260-7.
12. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006; 50(12):1163.
13. Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int* 2007;99(4):786-93.
14. Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002; 223(1): 91.
15. Arora R, Koch MO, Eble JN, et al. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 2004;100(24):2362-6.
16. Challacombe BJ, Murphy DG, Zakri R, Cahill DJ. High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up. *BJU Int* 2009;104(3):200-4.
17. Tsakiris P, Thuroff S, de la Rosette J, Chaussy C. Transrectal highintensity focused ultrasound devices: a critical appraisal of the available evidence. *J Endourol* 2008;22(3):221-9.
18. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer* 2009;101(1):19-26.
19. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multi-centric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58(4):559.
20. Coach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *R Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965.
21. Eastham JA. Editorial comment on: first analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1202.
22. Lukka H, Waldron T, Chin J, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a systematic review. Genitourinary cancer disease site group of cancer care Ontario's program in evidence-based care. *Clin Oncol. R Coll Radiol* 2011;23(2):117.
23. Ahmed S, Lindsey B, Davies J. Emerging minimally invasive techniques for treating localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(9): 1230-4.
24. Larson TR, Robertson DW, Corica A, Bostwick DG. In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology* 2000;55(4):547.

- 25.** Cohen JK, Miller Jr RJ, Ahmed S, et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(6):515–8.
- 24.** Larson TR, Robertson DW, Corica A, Bostwick DG. In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology* 2000;55(4):547.
- 25.** Cohen JK, Miller Jr RJ, Ahmed S, et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(6):515–8.
- 26.** Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ, et al. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the Cryo On-Line Data registry. *J Urol* 2008;180(6):554–8.
- 27.** Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the Cryo On-Line Data registry. *J Urol* 2008;180(6):559–64.
- 28.** Sesia G, Ferrando U, Fontana G, Laudi M, Cauda F. Palliative cryotherapy in inoperable prostate carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 1977;60(1):84-90.
- 29.** Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2008;180(5):1993.
- 30.** Pisters LL, Leibovici D, Blute M, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182(2):517.
- 31.** Badalament RA, Bahn DK, Kim H, et al. Patient-reported complications after cryoablation therapy for prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72(4):305.
- 32.** Aus G. Cryosurgery for prostate cancer. *J Urol* 2008;180(5):1882.