

Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi

Radical Prostatectomy In High-Risk Prostate Cancer

Taha Numan Yıkılmaz, Erdem Öztürk

ÖZET

Amaç: Yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde cerrahi ve radyoterapi seçenekleri bulunmaktadır. Günümüzde cerrahi tecrübenin artması nedeniyle yüksek riskli gruba da cerrahi uygulayan merkezler bulunmaktadır. Kliniğimizde yüksek riskli prostat kanseri tanısı konulup açık radikal prostatektomi uygulanan olguların fonksiyonel ve onkolojik sonuçlarını değerlendirdik.

Yöntemler: Şubat 2011 ve Şubat 2015 tarihleri arasında radikal prostatektomi uygulanan 203 olgu çalışmaya alındı. Olguların 20 tanesinin yüksek riskli olduğu anlaşıldı. Bu olguların demografik ve karakteristik özellikleri retrospektif olarak toplandı. Yüksek riskli olgular ile diğer riskteki prostat kanseri olgularının özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yüksek riskli olgularda biyokimyasal nüks ile ilişkili parametreler incelendi.

Bulgular: Yüksek riskli prostat kanseri tanısı alan olguların ortalama yaşı 63.1 (aralık 56-69 yaş), ortalama PSA seviyeleri 14.2 ng/mL (aralık 9-46 ng/mL), ortalama takip süreleri 27.85 ay şeklinde bulundu. Olguların 11'inde (%55) biyokimyasal nüks izlendi. Yüksek riskli olgularda istatistiksel olarak biyokimyasal nüks ile sadece seminal vezikül invazyonu arasında ilişki anlamlı çıkmıştır.

Sonuç: Bu bulgular neticesinde yaş, komorbidite ve hasta tercihi göz önünde bulundurularak yüksek riskli hastalarda cerrahi seçenek öncelikli olarak düşünülmesi gerekmektedir. Gleason skorunun onkolojik sonuçları öngörmede en önemli faktör olduğu ve klinik T3 evrelerin %20 kadarının organa sınırlı hastalık patolojisine sahip olabileceği unutulmamalıdır. Onkolojik ve fonksiyonel sonuçları bakımından yüksek risk ve düşük risk arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ancak hastalara cerrahi sonrası ek tedavilerin gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, radikal prostatektomi, yüksek risk

ABSTRACT

Objective: There are some treatment choices such as surgery and radiotherapy in the treatment of high-risk prostate cancer. Today, some centers prefer surgical procedures in high-risk group due to increasing surgical experience. In our clinic, we evaluated the functional and oncological outcomes of patients who underwent open radical prostatectomy in high-risk prostate cancer.

Methods: Data on 203 patients underwent radical prostatectomy between February 2011 and February 2015 were investigated. There were 20 cases in high-risk group. Characteristics and demographic datas of these patients were collected retrospectively. The characteristics of high-risk patients with other risk cases were compared statistically. Parameters associated with biochemical recurrence were examined in high-risk patients.

Results: Mean age of patients was 63.1 years (range 56-69 years), the average PSA level were 14.2 ng / ml (range 9-46 ng / mL) and median follow-up was 27.85 months in high-risk prostate cancer. Biochemical recurrence was detected in 11 cases (55%). A statistically significant correlation was seen biochemical recurrence between seminal vesicle invasions in high-risk patients.

Conclusion: Surgical options should be first preference in high-risk patients considering age, co-morbidity and patients choice in the result of these findings. Gleason score is the most important factor in predicting oncological outcomes and organ-confined disease may be in 20% of clinical stage T3. There is no significant difference between high risk and low risk patients in oncologic and functional outcomes but should be kept in mind additional treatment may need after surgery

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, high risk

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Taha Numan Yıkılmaz,

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı. Mehmet Akif Ersoymahallesi, 13.cadde No:56, Demetevler, 06200, Yenimahalle/Ankara, Türkiye Email: numanyikilmaz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 02.05.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 20.07.2016
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Günümüzde, prostat kanseri erkekte en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden birisidir. Erkeklerde cilt kanserinden sonra tanı konulan en sık kanser türüdür ve ABD’de kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir [1]. Prostat kanseri biyolojik davranışları bakımından düşük, orta ve yüksek riskli şeklinde değerlendirilmektedir. Pek çok risk gruplandırılması yapılmış olmasına rağmen en sık D’amico sınıflandırması kullanılmaktadır. Buna göre yüksek riskli prostat kanserinde prostat spesifik antijen (PSA) ≥ 20 ng/ml ya da Gleason skoru (GS) 8-10 ya da klinik evre $\geq T3a$ kriterlerinden biri olmalıdır [2]. Bu risk gruplamasının bazı dezavantajları bulunmaktadır. Parmakla rektal muayene (DRM) ekstraprostatik yayılımı saptamada yetersizdir [3]. İğne biyopsisi ile radikal prostatektomi spesimenleri arasında uyumsuzluklar bulunmaktadır [4]. Bu nedenle birçok sınıflandırma yapılmış ancak yüksek riskli prostat kanseri tanımında ortak bir konsensüs oluşturulamamıştır [5]. PSA testinin yaygın kullanımı ile prostat kanseri yakalanma oranları %90'lara ulaşmaktayken olguların %40'ı yüksek riskli prostat kanseri tanısı almaktadır [6].

Prostat kanserinin farklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu tedavilerden radikal prostatektomi, Walsh ve Donker tarafından tanımlandıktan sonra, 10 yıllık yaşam beklentisi olan lokalize prostat kanserinin tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Cerrahi dışında radyoterapi, hormonoterapi ve kemoterapi gibi farklı seçeneklerde bulunmaktadır. Ancak yüksek riskli prostat kanserinde halen hangi yöntemin uygun olduğunu söylemek zordur. Bu çalışmada kliniğimizde yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan olguların fonksiyonel ve onkolojik sonuçları değerlendirilmiştir.

YÖNTEMLER

Kliniğimizde Şubat 2011 ile Şubat 2015 tarihleri arasında prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi yapılan 203 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulardan preoperatif dönemde yüksek riskli prostat kanseri tanısı konulup dataları ve takip süreleri yeterli 20 olgu çalışmaya uygun bulundu. Olguların tümünün tanısı transrektal prostat biyopsisi ile konulup cerrahi öncesi olguların demografik özellikleri, PSA, DRM ve klinik T evre kayıtları mevcut

idi. Klinik ve patolojik evreleme dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 sınıflamasına göre yapıldı. Operasyon öncesi neoadjuvan tedavi verilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara retropubik açık radikal prostatektomi ve standart bilateral lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastaların üretral kateterleri post operatif 12-15. günde sistografi ile değerlendirilerek çekildi. Operasyon sonrası olguların PSA değerleri 1. ve 3. ayda kontrol edildi. Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup cerrahi öncesi aydınlatılmış onay formu alınmış ancak etik komite onayı alınmamıştır. İstatistiksel analizler SPSS 21,0 versiyonu (SPSS inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak gruplar arası Pearson ki-kare testi ve sağ kalım analizi de Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. p değeri 0,05 'in altındaki değer anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Radikal prostatektomi yapılan 203 olgunun 20 tanesi (%10) yüksek riskli prostat kanseri tanısına sahipti. Yüksek riskli prostat kanseri tanısı alan olguların ortalama yaşı 63.1 (aralık 56-69 yaş), ortalama PSA seviyeleri 14.2 ng/mL (aralık 9-46 ng/mL), ortalama takip süreleri 27.85 ay şeklinde bulundu. Yüksek riskli hasta grubunun demografik özellikleri orta ve düşük riskli hasta grubu ile Tablo 1’de özetlenmiştir. Yüksek riskli grupta ortalama yatış süresi 6.6 gün (3-8 gün) iken diğer hastalarda 4.8 gün (3-11 gün) bulundu. Her iki hasta grubundaki demografik özellikleri ve fonksiyonel sonuçları incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak onkolojik sonuçlara bakıldığında düşük ve orta riskli hastaların 25 tanesinde (%13,7) biyokimyasal nüks (BKN) mevcut iken, yüksek riskli grubun 11’inde (%55) BKN izlendi. Yüksek riskli grubun takip süreleri fazla olarak izlendi (27.85–20.41 ay). Altı olgunun PSA değeri 20 ng/mL’nin üzerinde, 13 olgunun Gleason skoru 8 ve üzerinde, 1 olgunun ise klinik evresi T3a olması nedeni ile yüksek riskli kabul edilmiştir. İstatistiksel analizleri değerlendirdiğimizde yüksek riskli olgularda sadece BKN ile seminal vezikül invazyonunun (SVI) anlamlı ilişkisi göze çarpmıştır (p=0,02), yaş (p=0,08), PSA değeri (p=0,15), ektrakapsüler yayılım (ECE) (p=0,56), cerrahi sınır invazyonu (CSI) (p=0,26) ve lenf nodunun (LN) ilişkisi görülmemiştir (Tablo 2). Prostat kanserinde düşük-orta ve yüksek riskin BKN üzerine etkisini Kaplan-Meier analizine göre incelediğimizde sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu

sonucuna ulaşılmıştır (Resim 1). Yüksek riskli olguların sağ kalımları beklendiği üzere daha düşük bulunmuştur ve bu olgularda BKN daha erken dönemde gelişmiştir.

Tablo 1. Olguların klinik ve patolojik özellikleri

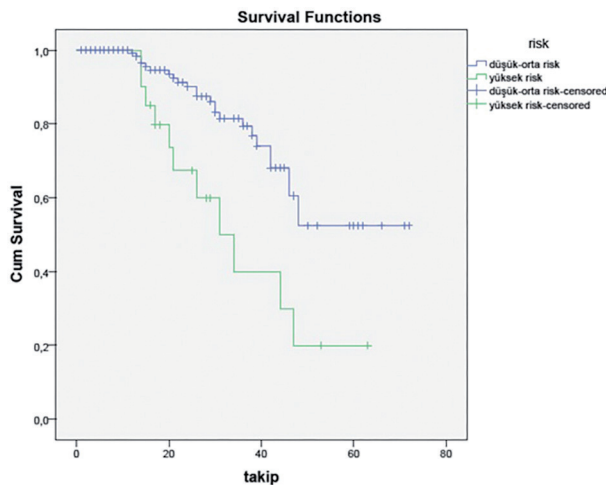
| | Düşük ve orta riskli hasta grubu n=183 | Yüksek riskli hasta grubu n=20 |
|------------------------------|--|--------------------------------|
| Yaş (yıl) | 65 | 63.1 |
| PSA (ng/mL) | 8.4 | 14.2 |
| Cerrahi öncesi Gleason skoru | 6.29 (5-7) | 8.18 (6-9) |
| BKN | 25 | 11 |
| Hastanede yatış süresi (gün) | 4.8 | 6.6 |
| Takip süresi (ay) | 20.41 | 27.85 |

PSA: Prostat Spesifik Antijen, BKN: Biyokimyasal nüks

Tablo 2. Yüksek riskli olgularda biyokimyasal nüksü etkileyen parametrelerin analizi

| | BKN+ | BKN- | p değeri |
|-----------------------------|--------------|-------------|----------|
| Ortalama yaş (yıl) | 66.9 | 59.1 | 0,08 |
| Ortalama PSA değeri (ng/mL) | 19.7 | 16.2 | 0,15 |
| SVI | 4/11 (%36,3) | 1/9 (%11,1) | 0,02 |
| LN | 2/11 (%18,1) | 0 | - |
| ECE | 2/11 (%18,1) | 2/9 (%22,2) | 0,56 |
| CSI | 3/11 (%27,2) | 2/9 (%22,2) | 0,26 |

BKN: Biyokimyasal nüks, PSA: Prostat Spesifik Antijen, SVI: Seminal vezikül invazyonu, LN: lenf nodu tutulumu, ECE: kapsül dışı yayılım, CSI: cerrahi sınır invazyonu



Resim 1: Radikal prostatektomi uygulanan olguların risk durumlarına göre Kaplan-Meier sağkalım analizleri

TARTIŞMA

Yüksek riskli prostat kanserinin tanımı ve tedavisi ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Zaman, zaman pek çok farklı tanımlama yapılmasına rağmen günümüzde en sık kabul edilen tanımlama D'amico'nun sınıflamasıdır [2]. Ancak tedavinin belirlenmesinde farklı arayışlar bulunmaktadır. Günümüzde hormonoterapi ve radyoterapi kombinasyonu bu riskteki hastalara önerilmekte iken cerrahinin de uygulandığı ve önerildiği çalışmalarda mevcuttur [7,8]. Walsh ve arkadaşlarının klinik evre T3a prostat kanserli olgularda radikal prostatektominin yerini araştırdıkları 2007 yılında yaptıkları çalışma sonucunda hastaların %50'sinde BKN geliştiği ve sadece %16'sının prostat kanserine bağlı kaybedildiği 15 yıllık takiplerinde ortaya çıkmış ve seçilmiş yüksek riskli hasta grubunda cerrahinin tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir [9]. Ayrıca başka bir çalışmada klinik T3 evreli hastaların %20'sinin aslında T2 evreli olduğu ve yüksek evrelendirildiği bu nedenle klinik T3 evreli olgularda cerrahinin de seçenek olduğu belirtilmiştir [6]. Ward ve arkadaşlarının çalışmasında da T2 ve T3 evreli olgularda radikal prostatektomi karşılaştırılmış ve onkolojik açıdan her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [10]. Sonuç olarak bu grup hastalarda cerrahinin ek bir faydasının da tümörlü dokunun çıkarılması ile patolojik sonuç elde edilmesi ve adjuvan tedavinin eklenmesi sayesinde sağ kalım süresini uzattığı görüşü benimsenmiştir [11].

Cerrahinin onkolojik sonuçlarının araştırıldığı Loeb'in çalışmasında 175 yüksek riskli hastaya cerrahi uygulanmış ve %35'inde organa sınırlı hastalık tanısı konmuş, 10 yıllık takiplerinde BKN'siz sağkalım oranları %68 olarak bildirilmiştir. Gleason skorunun BKN'de en önemli etken olduğu görüşü vurgulanmıştır [12]. Lewinshtein de benzer çalışmayı 91 olguda yapmış ve 8 yıllık takipte %41 BKN rapor etmiştir [13]. Mayo kliniğin yüksek Gleason skorlarında cerrahiye araştırdığı 2 ayrı çalışmada Gleason 8 ve üzeri skora sahip çoğunluğu klinik evre T3 olan 407 olgunun 10 yıllık sağ kalımı %67, kanser spesifik sağ kalımı %85 olarak bildirilmiştir [14]. Çoğunluğu klinik evre T2 olan 73 yüksek skorlu hastanın cerrahi sonuçlarının da kanser spesifik sağ kalımı %58-64 olarak bildirilmiştir [15]. Kane ve arkadaşlarının çalışma gruplarında cerrahi sonrası 5 yıllık takiplerde BKN görülme

oranı %50 olarak bulunmuş ve primer tedavi olarak cerrahi önerilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda 20 yüksek riskli hastanın 6'sında (%30) nihai patoloji T2 olarak raporlanmış ve yüksek riskli olguların %55'inde BKN görülmüştür. Bu konudaki en kapsamlı çalışmalardan olan Yossepowitch ve arkadaşlarının 4708 hasta üzerindeki sonuçlarında olguların %3-38'inde yüksek risk olduğu (farklı risk tanımlamaları nedeniyle), yüksek riskli olgularında %35-71'inde kapsül dışı yayılım, %10-33'ünde seminal vezikül invazyonu, %7-23'ünde lenf nodu tutulumu ve %22-63'ünde organa sınırlı hastalık olduğu bulunmuştur [17]. Bizim sonuçlarda %20 ECE, %25 SVI ve %10 LN pozitifliği mevcuttur. Organ sınırlı hastalığımız ise %30 şeklindedir. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki olguların operasyon sonrası fonksiyonel sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise yüksek riskli olgular ile diğer riskteki olguların kontinans ve potans açısından anlamlı bir farkı bulunmamıştır. Operasyon süreleri ve hastaneden taburculuk süreleri yüksek riskli hastalarda daha uzun iken istatistiksel olarak bir anlam görülmemiştir. Literatürde de yüksek ve düşük riskli olgularda bu sonuçların benzer çıktığı riskin morbiditeye etkisinin olmadığı belirtilmiştir [18,19]. Bu nedenlerle günümüzde cerrahi daha sık önerilip uygulanmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının yetersiz olması ve takip süresinin kısa olması limitasyonlar olarak belirlenmiştir.

SONUÇ

Bu bulgular neticesinde yaş, komorbidite ve hasta tercihi göz önünde bulundurularak yüksek riskli hastalarda cerrahi seçenek öncelikli olarak düşünülmesi gerekmektedir. Gleason skorunun onkolojik sonuçları öngörmede en önemli faktör olduğu ve klinik T3 evrelerin %20 kadarının organa sınırlı hastalık patolojisine sahip olabileceği unutulmamalıdır. Onkolojik ve fonksiyonel sonuçları bakımından yüksek risk ve düşük risk arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ancak hastalara cerrahi sonrası ek tedavilerin gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, et al. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* 2003;170:2279-83.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969-74.
3. Divrik RT. Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2008;7:13-9.
4. Bodakçi MN, Bozkurt Y, Atar M, ve ark. Düşük prostat spesifik antijen değeri olan hastalara yapılan transrektal prostat biyopsi sonuçları. *Dicle Med J* 2012;39:238-41
5. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek riskli lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi endikasyonları ve sonuçları. *Üroonkoloji Bülteni.* 2013;12:132-6
6. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar. *Üroonkoloji Bülteni.* 2015;14:113-9.
7. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360:103-106.
8. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advance stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:253-9.
9. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer.* 2007;109:1273-8.
10. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005;95:751-6.
11. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380:2018-27.
12. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology.* 2010;76:710-4.
13. Lewinshtein D, Teng B, Valencia A, et al. The long-term outcomes after radical prostatectomy of patients with pathologic Gleason 8-10 disease. *Adv Urol.* 2012;2012:428098.
14. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol.* 2002;167:117-22.
15. Sweat SD, Bergstralh EJ, Slezak J, et al. Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. *J Urol.* 2002;168:525-9.

16. Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, et al; SEARCH Database Study Group. Changing nature of high risk patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;177:113-7.
17. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol.* 2007;178:493-9.
18. Eastham JA, Evans CP, Zietman A. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol.* 2010;28:557-67.
19. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology.* 2006;67:1253-56.