



Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar

Radical Prostatectomy and Lymphadenectomy in the High-Risk Prostate Cancer: Surgical Technique, Functional and Oncologic Outcomes

Dr. Hayrettin Şahin, Dr. Hasan Deliktaş

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Özet

Yüksek riskli prostat kanserinin kesin tanımını yapmak zordur. D'Amico, PSA >20 ng/ml, biyopsi gleason skoru 8-10 yada klinik evre \geq T2c hastaları yüksek riskli prostat kanseri olarak tanımladı. Yüksek riskli prostat kanseri potansiyel olarak öldürücü bir hastalıktır ve yeni tanı konan olguların %14-24'ünde görülür. Bu hastalarda radikal prostatektomi ve lenfadenektominin rolü tartışmalıdır. Ancak, güncel literatürde yüksek riskli prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi ile birlikte genişletilmiş lenfadenektomi uygulanmasını destekleyen çok sayıda yayın vardır. Bu nedenle radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenfadenektomi, seçilmiş yüksek riskli hastalarda birincil tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır. Bu tedavi uzun süreli progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, yüksek risk, radikal prostatektomi, lenfadenektomi, tedavi

Summary

The exact definition of high-risk prostate cancer remains controversial. D'Amico defined it as a PSA value >20 ng/mL, biopsy Gleason score 8-10 or clinical stage \geq T2c. High-risk prostate cancer is potentially lethal disease and accounts for 14-24% of all new diagnosis. The current role of radical prostatectomy and lymphadenectomy in patients with high-risk prostate cancer remains controversial. But, there are many substantial results that support the use of radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection for patients with high-risk prostate cancer in current literature. So, radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection must be represented as a primary treatment option for selected high-risk patients. This treatment can result in long-term progression-free survival.

Key Words: Prostate cancer, high-risk, radical prostatectomy, lymphadenectomy, treatment

Giriş

Prostat kanseri en sık görülen kanser olup erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Amerika'da 2014 yılında 233,000 yeni olgu beklenmektedir (1). Klinik olarak prostat kanserini; lokalize, lokal ileri evre ve metastatik olmak üzere üç grupta inceleyebiliriz. Prostat kanserleri ayrıca biyolojik davranışları bakımından düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır. Ancak, risk tanımlaması konusunda ne yazık ki tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Yüksek riskli hastalık için zaman zaman 'klinik T3', 'lokal olarak ilerlemiş', 'kötü farklılaşmış' gibi terimler kullanılsa da tek bir kriter bu hastalığı tanımlamak için yeterli değildir (2). Yüksek riskli prostat kanseri tanımı ile ilgili değişik kaynakların kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Risk gruplamasında en çok kullanılan D'Amico'nun sınıflamasıdır. Buna göre; prostat spesifik antijen (PSA) \geq 20 ng/ml ya da

Gleason Skoru (GS) 8-10 ya da klinik evre \geq T2c'den birine sahip olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir (3).

Risk grupları PSA ya da PSA kinetikleri, klinik evre ve biyopsi GS kullanılarak belirlenir. Ancak bu risk sınıflamalarında ve tanımlamalarında sorunlar olup fikir birliği yoktur. Bu sorunlar: 1. Klinik evrelemede Parmakla Rektal İnceleme (PRI) ile %35,4 oranda doğru evreleme yapılamamakta ve genellikle daha yüksek evreleme söz konusu olmaktadır (10). Başlangıçta yüksek riskli olarak tanımlanan hastaların %21-63'ü Radikal prostatektomi (RP) sonrası patolojik olarak organa sınırlı bulunmuştur (11). Ayrıca PRI, olguların %30-50'sinde ekstraprostatik yayılımı saptamada yetersizdir (12). Daha iyi bir evreleme yapabilmek için bazı çalışmalar yapılmış ya da yapılmaktadır. Difüzyon ağırlık Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve magnetik rezonans spektroskopisi gibi daha spesifik tanı yöntemleri kullanımı klinik evrelemeyi daha doğru yapmamızı sağlayabilir.

Ancak günümüzde bunların kullanımı tekniğin standardize olmaması ve fiyat yüksekliği nedeniyle yaygın değildir (13).

2. Biyopsi GS'leri ile RP sonrası skorlar arasında uyumsuzluklar vardır. Biyopside GS 8 denilen hastaların %51,3'ü RP sonrası daha düşük derecede bulunmuştur (13). Donohue ve ark. (14) RP yaptıkları 4043 olgunun biyopsi ve RP sonrası GS'lerini incelemişlerdir. Biyopsilerde GS<7, GS=7 ve GS 8-10 oranları sırasıyla %71,5, %21,6 ve %6,9 bulunurken; bu oranlar RP sonrasında %53,2, %36,4 ve %10,4 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise biyopside GS 8-10 saptanan olguların %31'inde RP sonrası GS≤7 bulunmuştur (15).

3. Cerrahi öncesi PSA değerleri kanser dışı nedenlerden de etkilenebilmektedir.

Yeni tanı konulan prostat kanserli hastaların %14-24'ü klinikopatolojik tümör görünümü bakımından yüksek riskli olarak kabul edilir (16). Literatürde 8 çalışmayı kapsayan ve 4708 RP sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre farklı yüksek risk tanımlamaları kullanılan çalışmalarda yüksek riskli prostat kanseri oranları %3 ile %38 arasında bulunmuştur (11). Yüksek riskli hastaların optimal tedavi şekli tartışmalıdır ve kabul edilmiş standart bir tedavi şekli yoktur. Bu hastaların primer tedavilerinde tek başına ya da kombine olarak kullanılabilen tedavi seçenekleri: RP, radyoterapi (RT) ve hormonal tedavidir. Bu tedavi seçeneklerinden hangisinin optimal olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Önceleri bu hastalar sıklıkla ya RT ya Androjen Baskılama Tedavisi (ABT) yada her ikisi ile birlikte tedavi edilirdi. Yan etkilerde artma, cerrahi sınır pozitiflikleri ve yetersiz hastalık kontrolü nedenleriyle yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviden kaçınılmıştır (17). Sadece cerrahi ya da radyoterapi ile yapılan tekli tedavilerde progresyonsuz sağkalım yalnızca %50'dir (3). Uygulanan definitif tedavi yöntemlerine karşın yüksek riskli prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı 10 yıl içinde biyokimyasal nüks göstereceklerdir (18). Bu nedenle bazı hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır. Tedavi seçimi yaş, hasta komorbiditeleri ve bireysel hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır (19).

Radikal Prostatektomi

Geleneksel olarak ürologlar, yüksek riskli prostat kanserlerinin tedavisi için RP'den çok RT ya da ABT önermektedirler. Popülasyon bazlı Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) kanser verilerinin sonuçları incelendiğinde klinik olarak T3 hastalığı olanlarda RP uygulanma oranları 1995-2001 yılları arasında %18,1'den %9,3'e düşerken RT'de %20 bir artış gözlenmiştir (20). CaPSURE verilerinde, yüksek riskli yeni tanı konmuş lokalize prostat kanserli hastaların çoğunda, hastalığın

tedavisinin olmadığını kabul edildiği ve tek tedavi seçeneği olarak ABT'nin sunulduğu görülmektedir (21). Yani tüm veriler yüksek riskli prostat kanserlerinde RP'nin gereğinden az uygulandığını göstermektedir.

Yüksek riskli kanserlerde hekimlerin RP'yi önermede tereddütlü davranışları ve hastanın kabul etmede zorlanmasındaki en büyük neden bu hastalarda RP uygulamanın teknik olarak güç olması ve buna bağlı olarak morbiditenin daha fazla gözlenmesidir. Ancak günümüzde radikal prostatektomiye anatomik yaklaşımdaki gelişmeler nedeniyle hem morbidite hem de fonksiyonel sonuçlar düzelmiştir. Yüksek riskli prostat kanserlerinde yapılan RP'nin morbiditesi, düşük riskli hastalardaki ile benzerdir (2). Bu nedenlerle günümüzde yüksek riskli hastalarda RP daha sıklıkla önerilmeye başlanmış ve uygulanmaktadır. Berglund ve ark. yüksek risk grubunda yapılan RP'nin iyileşme süresi, kateterizasyon süresi ve kontinansın geri dönme süresinin düşük risk grubunda yapılan RP'ler ile benzer olduğunu bildirmiştir (22). Benzer şekilde RP yapılan klinik T3 hastalardaki perioperatif mortalite oranları klinik T2 hastalarinkinden daha kötü olmadığı bildirilmiştir (23).

Radikal prostatektomi uygulanan büyük merkezlerin sonuçlarından elde edilen 5 yıllık ve 10 yıllık biyokimyasal nüksüzlük oranları sırasıyla %30-70 ve %15-60'dır (24,25,26). Bir çalışmada klinik T1c-T3b prostat kanserlerde RP yapılan hastalar ile RT uygulanan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Sekiz yıllık takip sonucunda kötü risk grubundaki hastalarda metastatik progresyon oranları; RT uygulananlarda RP uygulananlara göre %9,5 daha fazla oranda saptanmıştır (2).

Yossepowitch ve ark. 1985-2004 yılları arasında RP uyguladıkları 4708 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların içinde yüksek riskli hasta oranı (kullanılan yüksek risk tanımına göre değişmekte olup) %3-38 olarak rapor edilmiştir. Yüksek riskli kanseri olanlarda kapsül dışına yayılım %35-71, seminal vezikül tutulumu %10-33, lenf nodu tutulumu %7-23 oranında bulunmuştur. Olguların %22-63'ünde organa sınırlı hastalık saptanmıştır. Yalnızca cerrahi uygulanan hastalarda 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %41-74 arasında saptanmıştır. Yazarlar güncel risk tanımlamalarının yeterince güvenilir olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca, yüksek riskli bazı hastaların sistemik hastalıkları olabildiği ve lokal tedaviden sonra nüks edebileceği vurgulanırken, önemli bir kısım hastanın lokalize hastalığı olduğu ve tek başına cerrahi ile tedavi edilebilecekleri ve böylece ek tedavilerin morbiditelerinden korunacakları iddia edilmiştir (11,27).

Tüm bu bilgiler ışığında yüksek riskli (D'Amico sınıflamasına göre) hastalarda RP monoterapi olarak düşünülmelidir. Ancak

Tablo 1. Yüksek riskli prostat kanseri tanımları

Kaynak	Tanımlama
D'Amico ve ark. (3), AUA (4)	PSA≥20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T2c
EAU (5)	PSA>20 ng/ml ya da biyopsi GS 8-10 ya da klinik evre T3a
RTOG (6)	PSA 20-100 ng/ml, biyopsi GS 8-10 ve herhangi bir klinik evre ya da klinik evre ≥T2c ya da PSA<100 ng/ml ve GS 8-10
NCCN (7)	PSA>20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T3 ya da şu parametrelerin herhangi ikisi: T2b/c, GS=7, PSA>10
Eastham ve ark. (8)	Kattan nomogramında 5 yıllık progresyonsuz olasılığı ≤%50
D'Amico ve ark. (9)	Preoperatif PSA hızı>yıllık 2 ng/ml

AUA: American Urologic Association; PSA: Prostat spesifik antijeni; GS: Gleason skoru; EAU: European Urologic Association; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; NCCN: National Comprehensive Cancer Network

son karar; yaş, hasta komorbiditeleri ve bireysel hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınarak verilmelidir. Kılavuzlarda da klinik T3a hastalığı, GS 8-10 ya da PSA>20 ng/ml olan seçilmiş prostat kanserleri olgularında RP kabul edilebilir bir seçenek olarak önerilmektedir (4,5). Bunun yanı sıra, hastalara RP sonrası ek tedavilerin gerekebileceği de mutlaka bildirilmelidir.

Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Radikal Prostatektominin Avantajları

1. Cerrahinin kritik faydası doğru patolojik evreleme olanağı sağlamasıdır. Cerrahi sonrasında evre ya da GS'sinde ya da her ikisinde %30-50 değişiklik olmakta ve bu durum risk sınıflamasında ciddi değişikliklere yol açmaktadır (13). Doğru evreleme cerrahi sonrası sekonder tedavi için yol gösterici olacaktır. Üç randomize çalışma RP sonrası lokal olarak ilerlemiş tümörlerde adjuvan RT'nin faydalı olacağını göstermiştir (28,29,30). Başka bir çalışmada cerrahi sonrası LN pozitif hastalığı olanlar için adjuvan ABT ile anlamlı olarak artmış sağkalım bildirilmiştir (31). Radikal prostatektomi sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonu, görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan mikrometastazların saptanmasını sağlayabilmektedir. Böylece bu hastalarda erken adjuvan ABT'nin başlanmasına olanak sağlanmaktadır. O nedenle mümkün olduğunca doğru evreleme yapıp tedavi yükünü minimize etmek gerekir. Çünkü ABT'nin: %44 diyabet riskinde artma, %16 koroner arter hastalığı riskinde artma, %11 myokard infarktüsü riskinde artma ve %16 ani kardiyak ölüm riskinde artmaya neden olduğu belirtilmiştir (32). Ayrıca ABT; osteoporoz, libido ve ereksiyonlarda azalma, sıcak basması, kırık riskini de artırır (33).

2. Lokal tümör kontrolünün ilerlemiş prostat kanserinde sağkalım üzerine faydalı olduğu tespit edilmiştir (13). Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi sonrası 10 yıllık kansere özgü sağkalım %90'dır. Yossepowitch ve ark. 8 farklı yüksek riskli PK tanımladılar. Bu tanımlara bağlı RP sonrası 10 yıllık kümülatif kansere özgü mortalite insidansı %3-11'di (27).

3. Yüksek riskli hastalık nedeniyle RT uygulanan hastalar RP yapılanlara oranla 3,5 kat daha fazla hormon tedavisi alırlar. Dolayısıyla ABT'nin risklerine daha fazla maruz kalırlar (34).

Yüksek Riskli Hastalarda Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomide amaç; negatif cerrahi sınır sağlayarak kanserin tam olarak çıkarılması, minimal kan kaybı, ciddi perioperatif komplikasyon gelişimine izin vermemek, potens ve idrar kontinansının tam olarak geri dönmesini sağlamaktır. Bu hedeflerin hepsini birden her zaman sağlamak mümkün değildir. Öncelikle onkolojik açıdan cerrahi sınır negatifliğinin sağlanması önemlidir.

Prostat diseksiyonuna başlamadan önce iyi bir kanama kontrolü yapılmalıdır. Böylece cerrahin; kanser dokusunun tamamen çıkarılması, eksternal sfinkterin ve nörovasküler demetin uygun şekilde korunmasına odaklanması sağlanmalıdır. Dorsal venöz kompleks, prostatik apeks ayrılırken ve üretra insizyonu sırasında prostata insizyon yapmaktan kaçınılmalıdır. Apikal sınır pozitifliğini minimize etmek için prostat apeksi etrafında yeterli diseksiyon yapılmalıdır. Özellikle posterior apikal kısımda diseksiyon distale doğru uzatılmalıdır. Postoperatif dönemde kontinansın erken sağlanması için üretra ve periüretral kasların aşırı diseksiyonundan kaçınılmalıdır. Posterior da denoviller

fasyasının altında cerrahi sınır pozitifliğini azaltmak için derin diseksiyon rutin olarak yapılmalıdır (2).

Rezeksiyonda seminal veziküllerin bütünüyle çıkarılması önemlidir çünkü seminal veziküllerin tam diseksiyonu cerrahi sonrası uygulanması olası adjuvan tedavilerin etkinliğini arttırmaktadır (35).

Yüksek riskli hastalarda pozitif cerrahi sınırdan kaçınmak için sinir koruyucu yaklaşımın yapılması çelişkilidir. Son zamanlarda periprostatik anatominin daha iyi tanımlanmasıyla ekstraprostatik yayılımı olan yüksek riskli hastalarda bile nörovasküler bandın bir kısmı korunabilmektedir (2). Yani seçilmiş olgularda onkolojik prensiplerden ödün vermeksizin yüksek riskli hastalarda da sinir koruyucu RP yapılabilir. Nörovasküler demetin diseksiyonu sırasında özellikle retrograd doku diseksiyonunda güçlük karşılaşırsa diseksiyon entegre olarak uygulanmalıdır. Tümör yayılımından şüphelenilen yerlerden intraoperatif frozen gönderilmeli ve buralara gerekirse ek rezeksiyon uygulanmalıdır (13).

Cerrahi işlem robot yardımıyla da yapılabilmektedir. Değişik yayınlarda açık cerrahi ile daha fazla Lenf Nodu (LN) çıkarıldığı bildirilmesine karşın, robot yardımıyla RP deneyimli cerrahlar tarafından uygulandığında onkolojik olarak açık kadar etkin olabilir (36). Yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle robot yardımıyla RP yapılan ve 1360 hastayı içeren 12 yayının değerlendirildiği bir çalışmada genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND) yapılanların 1/3'ünden fazlasında LN pozitif bulunmuş. Organa sınırlı hastalık %35, cerrahi sınır pozitifliği %35 olarak tespit edilmiş. Kontinans oranı 12. ayda %51-95, potens geri dönmesi %52-60 olarak saptanmış. Olguların %3'ünde lenfosel saptanmış. Üç yılda biyokimyasal nüksüz sağkalım %45-86 olarak rapor edilmiştir (33).

Yüksek Riskli Prostat Kanserlerinde RP Sonuçları

Yüksek riskli hastaların yaşı, genel sağlık durumu uygunsa (en az 10 yıllık yaşam beklentisi olan) RP öncelikle önerilmelidir. Ancak tüm yüksek risk grubundaki hastalar RP sonrası benzer sonuçlara sahip olmayacaktır. Radikal prostatektomi sonrası metastaz ve kansere bağlı ölümü öngörmeye hangi risk faktörünün daha önemli olduğunu araştırmak için Loeb ve ark. bir çalışma yapmıştır (37). D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek riskli 175 olgunun RP spesmenleri incelenmiş ve olguların %35'inde organa sınırlı hastalık olduğu saptanmıştır. On yıllık takip sonunda biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %68, metastassız sağkalım oranı %84, kansere özgü sağkalım oranı %92 bulunmuştur. Biyokimyasal nüks (BKN), metastatik hastalık ve prostat kanserine bağlı ölümü öngörmeye en önemli risk faktörünün GS olduğu vurgulanmıştır (GS 8-10'a karşın GS≤7). Lewinshtein ve ark. ise GS≥8 olan 91 olguyu içeren retrospektif çalışmalarında ortalama 8,2 yıllık takip sonrası %41 BKN, %12 metastatik hastalığa ilerleme ve %6 ölüm rapor etmişlerdir (38). Gleason skorunun RP sonuçlarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada GS≥8 olan ve RP uygulanan 116 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %84,6 ve %78,1 bulunmuştur. Beş yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım GS 8 olan hastalarda %72,1 bulunurken, GS 9 ise bu oran %38,2 olarak saptanmıştır (39). Bu bulgu RP sonrası kötü sonuçları öngörmeye GS'nin önemini vurgulamakta ayrıca GS arttıkça RP sonrası takiplerin daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermektedir.

Yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle 1991-2011 yılları arasında 7 merkezde RP yapılan 2065 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama takip 70 ay olup, 5 yıllık toplam biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %55,2, 10 yıllık kansere özgü mortalite %14,8 bulunmuş. Cerrahiden sonraki 36 ay içinde biyokimyasal nüks gelişen hastalarda 10 yıllık kansere özgü mortalite oranları daha yüksek olarak tespit edilmiş (%19,1'e %4,4). Bu çalışmanın çok değişkenli analizinde biyokimyasal nüks zamanı kansere özgü mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak görülmüş ve bu nedenle erken biyokimyasal nüks olanlarda daha agresif tedaviler önerilmiştir (40).

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle (PSA>20 ng/ml, klinik evre \geq T3 ya da GS 8-10'dan en az birine sahip olan) 1987-2010 yılları arasında RP yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Toplam 5638 hastadan değerlendirilebilir verileri elde edilen 3828 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cerrahi sırasındaki yaşı, komorbidite durumları ve risk faktörü sayısı ile kansere özgü ölüm ve kanser dışı nedenlere bağlı ölüm oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. On yıllık kansere özgü ve kanser dışı nedenlere bağlı ölüm oranları genel olarak değerlendirildiğinde sırasıyla; %5,9 ve %14,3 saptanmıştır. Kanser dışı nedenlere bağlı ölümlerde yaş ve komorbiditeler etkiyen, kansere özgü ölümlerde bunların etkisi minimal bulunmuştur (41).

Avrupa'da 8 merkezde 1987-2009 yılları arasında yüksek riskli prostat kanseri (PSA>20 ng/ml, klinik T3, biyopsi GS 8-10'dan en az birine sahip olan) nedeniyle RP uygulanan 1366 hasta değerlendirilmiştir (42). Hastaların genel olarak %37'sinde spesmen sınırlı hastalık saptanmıştır. Bu oran preoperatif risk faktörlerinden yalnızca birinin varlığında %45 iken, 3 risk faktörünün de varlığında spesmen sınırlı hastalık saptama oranı %9'a düşmektedir. Spesmen sınırlı hastalıkta 10 yıllık biyokimyasal nüks ve kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %66 ve %98 iken, spesmen sınırlı olmayan hastalarda bu oranlar %47 ve %88 bulunmuştur. Yazarlar, tek başına RP'den maksimum yarar görecekt hastaların belirlenmesi için spesmen sınırlı hastaların cerrahi öncesi ayrımını sağlayabilmek amacıyla; cerrahi sırasındaki hasta yaşı, PSA düzeyi, biyopsi GS, klinik evreyi içeren bir nomogram geliştirmişlerdir. Nomogram ile spesmen sınırlı olgular %72 doğrulukla saptanabilmektedir. Bu nomogramın kullanılması ile RP için en uygun prostat kanserli hastaların seçiminin daha doğru yapılabileceği bildirilmektedir. Lokal ileri evre hastalarda en önemli sorun RP sonrası cerrahi sınırlı pozitifliğinin ve dolayısıyla da nükslerin yüksek olmasıdır. Mayo klinikte RP uygulanan klinik evre T3 hastaların 10 yıllık takip sonuçlarını yayınlamıştır. On yıllık takipte %43 nüksüz sağkalım sağlanmasına karşın olguların 2/3'üne adjuvan radyoterapi ve/veya ABT gerekmiştir (23). Van Poppel ve ark. (43) tarafından, monoterapi olarak RP'nin T3 hastalıkta özellikle PSA<10 ng/ml olan, lenf nodu ve vezikula seminalis tutulumu olmayan hastalarda etkin bir tedavi olduğu bildirilmiştir.

Yüksek Riskli Hastalarda Lenfadenektomi

Prostat kanserinde nodal evrelendirmeyi değerlendirmenin en iyi yolu PLND olmasına karşın, PLND yapılması ve genişliği üzerinde halen tartışmalar devam etmektedir. Cerrahide pozitif LN saptanma olasılığı %3-24'tür (44). Prostat kanserinde PLND'ye geleneksel yaklaşım tamamen tanısız bir işlem olduğu ve onkolojik sonuçlar üzerinde çok az bir etkisinin olduğu

yönündedir. Buna karşın LN pozitifliklerinde erken ABT'nin faydası gösterilmiştir (31). Bu nedenle LN pozitifliğinin erken tanısı, daha erken tedaviye olanak sağlar. Ayrıca, RP ile birlikte yapılan PLND'nin potansiyel terapötik değerinin de olduğu kabul edilir (44).

Boyutu 11 mm'den küçük olan lenf nodlarının preoperatif görüntüleme yöntemleriyle tanı konma olasılığı sınırlıdır (45). Büyük bir metaanalize göre LN saptama konusunda BT'nin duyarlılığı %42, MRC'nin ise %39 bulundu. Bu nedenle LN değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem PLND'dir (44).

Operasyon öncesi yapılan görüntüleme yöntemlerinin doğruluk oranlarını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. 11-kolin pozitron emisyon tomografi (PET/BT) ve difüzyon ağırlıklı MRG ile, geleneksel BT'ye göre bir üstünlük elde edilememiştir (46,47). Fludeoksiglukoz 18 ile yapılan PET/BT, lenf nodu tutulumunun saptanmasına yönelik yoğun olarak çalışılmıştır. Fludeoksiglukoz 18-PET/BT yapıldıktan sonra PLND uygulanan 132 hastalık prospektif bir çalışmada spesifisite %96 olarak saptanmasına karşın sensitivite %45'de kalmıştır (48). Geleneksel MRG'ye lenfotrofik süpermanyetik demir partiküllerinin ilavesi ile yapılan lenfanjiyografi (MRL) araştırılmıştır. Çok merkezli, prospektif bir çalışmada 375 hastada bu yöntem geleneksel BT ile karşılaştırıldı. Spesifisite her iki yöntemde de yüksek bulunurken (%93'e %97), MRL sensitivitede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (82'ye %34) (49). Lenf nodu saptanmasında MRL ümit verici görünmekle birlikte rutin kullanıma girebilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Preoperatif LN tutulumunu öngörmek için nomogramlar da kullanılabilir. Nomogramların çoğu %2-4'ten daha fazla LN invazyon olasılığı varsa PLND yapılmasını tavsiye eder. Ancak nomogramların çoğu büyük oranda düşük riskli hastaların verileri kullanılarak elde edilmiştir ve yüksek risk grubu için faydalı olmayabilir (44).

D'Amico sınıflamasına göre yüksek risk grubundaki 1360 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastalar 3 alt gruba ayrılmıştır. Buna göre; iyi prognozlu (tek yüksek risk faktörüne sahip), orta prognozlu (PSA>20 ng/ml ve klinik evre T3-4) ve kötü prognozlu (Biyopsi GS 8-10+PSA>20 ng/ml ve/veya klinik evre T3-4). Bu alt gruplamaya göre LN tutulum oranları sırasıyla %17,7, %34,9 ve %42 bulunmuştur (50). Bu alt sınıflama yeni bir öngörü aracı olarak kullanılabilir gibi gözükmektedir.

Diseksiyon İşlemi ve Genişliği

Prostatın lenfatik dağılımını belirlemek üzere MRG lenfanjiyografi kullanılarak yapılan bir çalışmada lenf nodu dağılımının obturator fossada %81, internal iliaklarda %46, kommon iliakta %24, eksternal iliakta %8 ve prerrektal/preskrallerde %14 bulunmuştur (51). Radikal prostatektomi sırasında uygulanan PLND sınırlı ya da genişletilmiş olarak yapılabilir. Sınırlı PLND, obturator ve eksternal iliak LN'lerini içerirken genişletilmiş PLND'nin sınırları konusunda çeşitli yayınlar vardır. Ancak çoğu yazar minimum, sınırlı PLND'ye ek olarak hipogastrik nodların çıkarılması konusunda hemfikirler. Bununla birlikte, presakral, kommon iliak ve presiatik LN diseksiyonları da tanımlanmıştır (44).

Gerçekte RP sırasında PLND'nin uygun endikasyonları ve genişliği konusunda kılavuzlarda anlaşmazlıklar vardır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU), RP uygulanan tüm yüksek risk grubundaki hastalarda ve seçilmiş orta riskli hastalar için genişletilmiş PLND

önerir (5). Benzer olarak NCCN kılavuzu %2'den fazla LN metastaz riski varsa genişletilmiş PLND önerir (52). Bununla birlikte Amerikan Üroloji Derneği (AUA), yalnızca yüksek riskli hasta grubunda PLND önerir ve bunun genişletilmiş ya da sınırlı yaklaşımla yapılıp yapılmamasını belirtmez (4).

Heidenreich ve ark. 103 ardışık hastada genişletilmiş PLND uyguladı ve hastaların %42'sinde standart nodların dışında pozitif LN saptadı. Ayrıca obturatuvar LN negatifken internal iliak ve presakral bölgelerde LN saptanan hasta olduğunu da bildirdiler (53).

Briganti ve ark. LN invazyonu olan 63 hastanın patoloji örneklerini yeniden değerlendirdi ve %55 olguda obturator nodlar dışında pozitif LN buldu, ayrıca obturator LN tutulumu yokken %33,1 hastada obturator dışı LN tutulumu vardı (54).

Bivalacqua ve ark., 2 cerrah tarafından RP sırasında ya sınırlı ya da genişletilmiş PLND yapılan 4265 hastanın uzun süreli onkolojik sonuçlarını yayınladı. Buna göre genişletilmiş PLND'nin sınırlı PLND'ye göre, 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım (%30,1'e %7,1) ve 10 yıllık metastazsız sağkalımda (%62,2'ye %22,2) anlamlı bir avantaja sahip olduğunu bildirdi (55).

Standart (obturator ve eksternal iliak LN) ile genişletilmiş PLND'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada yüksek risk grubunda 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranını standartta %51,1, genişletilmiş ise %71,4 olarak bulmuştur (56).

lyi dizayn edilmiş çalışmalar LN pozitifliği saptanan hastaların adjuvan tedaviden yarar gördüğünü göstermiştir (44).

Abdollah ve ark. 8 LN çıkarılan hastalarda 10 yıllık kansere özgü sağkalımı %74,7 bulurken, 45 LN çıkarılanlarda bu oranı %97,9 bulmuştur (57).

Genişletilmiş PLND, eksternal iliak arter ve venin etrafı, obturator siniri tamamen ortaya çıkaracak şekilde obturator fossa ve internal iliak arterin medial ve lateralindeki LN'lerini içerecek şekilde yapılmalıdır. Buna ek olarak üreterin çaprazladığı yere kadar olan kommon iliak LN'leri ile presakral LN'lerinin de dahil edilmesini önerenler vardır. Diseke edilen LN'lerinin ayrı ayrı patolojik inceleme için gönderilmesi de önerilmektedir (5).

PLND'nin Komplikasyonları

Direk olarak PLND'ye bağlı komplikasyon oranları %4,1-19,8'dir. Sık olmasa da üreteral yaralanma, vasküler yaralanma ve obturatuvar sinir yaralanması gibi intraoperatif komplikasyonlar tanımlanmıştır. Venöz Tromboembolizm (VTE) riski de PLND yapılanlarda daha fazladır (44). Augustin ve ark. VTE'yi sadece RP yapılanlarda %0,5, PLND'de uygulananlarda %1,4 olarak bildirmiştir (58). Ancak RP ve RP+PLND'nin VTE insidansına etkisi büyük randomize prospektif bir çalışma ile gösterilmemiştir.

Klinik olarak anlamlı lenfosal PLND'den en sık görülen komplikasyondur ve %5-10,3 görülür. Asemptomatik lenfoseller de eklenirse oran %27-61'e kadar yükselir (44). Postoperatif lenfosal anlamlı bir komplikasyondur ve sekonder enfeksiyon, VTE ya da yeniden girişim gereksinimine yol açabilir. Genellikle ağrı ve sekonder enfeksiyon varlığında girişime gerek duyulur. Bu durumda perkutan dren yerleştirilmesi ya da laparoskopik girişim gerekebilir. Genişletilmiş PLND'de daha fazla lenfosal olma olasılığı akla daha yatkın gelse de bunu destekleyen çok az veri vardır (44).

Heidenreich ve ark. PLND sonrası komplikasyonları önlemek için bazı önerilerde bulunurlar (59,60). Bunlar: 1. Eksternal iliak arterin lateralindeki lenfatiklerin diseksiyonundan kaçınmak. 2. Lenfatiklerin distal uçlarının tercihli küçük kliplerle klipslenmesi veya bağlanması. 3. Pelvisin 2 yanına birer dren yerleştirilmesi. 4. Drenlerden gelen mayı <50 ml/gün olduğunda drenlerin çekilmesi. 5. Düşük molekül ağırlıklı heparinin üst koldan enjekte edilmesi.

Sonuç

Yüksek riskli prostat kanseri tanımı konusunda tam bir konsensus yoktur. Ancak D'Amico'nun tanımı bugün için en çok kabul edilendir. Buna göre; PSA≥20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T2c'den birine sahip olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir (2013-3). Yüksek riskli prostat kanserlerinde cerrahi sonrası organa sınırlı, daha düşük GS'li hastalık saptanma olasılığının hiç de azımsanmayacak oranda olduğu unutulmamalıdır. O nedenle RP alternatifi her zaman akılda tutulmalıdır. Bu grup hastada RP ile birlikte mutlaka genişletilmiş PLND'de uygulanmalıdır. Radikal prostatektomi ve PLND açık cerrahi ile yapılabileceği gibi deneyimli cerrahlar tarafından robot yardımlı olarak da yapılabilir. Bu tedavi, hem tek başına daha iyi sağkalım oranları elde edilmesini sağlarken hem de cerrahi sonrası daha iyi bir adjuvan tedavi planlanmasını da sağlar. Bu işlemden sonra gereken hastalarda adjuvan RT ve/veya ABT'nin uygulanmasına engel bir durum olmadığı da unutulmamalı ve hastalara RP sonrası ek tedavilerin gerekebileceği de mutlaka bildirilmelidir.

Konsept: Hayrettin Şahin

Dizayn: Hayrettin Şahin, Hasan Deliktaş

Veri Toplama veya İşleme: Hasan Deliktaş

Analiz veya Yorumlama: Hayrettin Şahin, Hasan Deliktaş

Literatür Arama: Hasan Deliktaş

Yazan: Hayrettin Şahin, Hasan Deliktaş

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.
2. Eastham JA, Evans CP, Zietman A. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? Urol Oncol 2010;28:557-567.
3. 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;280:969-974.
4. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106-2131.
5. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. EAU Guidelines 2014. http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
6. Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:609-615.
7. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:162-200.

8. Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, et al. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;62 (Suppl 1):55-62.
9. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135.
10. Reese AC, Sadetsky N, Carroll PR, et al. Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;117:283-289.
11. 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;178:493-499.
12. Divrik RT. Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2008;1:13-19.
13. Stewart SB, Boorjian SA. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. *Urol Oncol* 2015;33:235-244.
14. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-995.
15. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, et al. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of ≥ 8 . *BJU Int* 2003;92:539-544.
16. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, et al. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol* 2008; 26:211-218.
17. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17:853-866.
18. Gemalmaz H. Yüksek riskli lokalize prostat kanserinde tedavi. *Türkiye Klinikleri/Üroloji Özel Sayısı* 2012;5:66-72.
19. Picard JC, Golshayan AR, Marshall DT, et al. The multi-disciplinary management of high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2012;30:3-15.
20. Denberg TD, Glodé LM, Steiner JF, et al. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int* 2006;98:335-340.
21. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, et al. Treatment of patients with high risk localized prostate cancer: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). *J Urol* 2005;173:1557-1561.
22. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67:1253-1256.
23. 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;95:751-756.
24. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910-914.
25. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-565.
26. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66 (Suppl):83-94.
27. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:950-959.
28. 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.
29. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2006; 296:2329-2335.
30. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUOAP09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27:2924-2930.
31. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
32. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.
33. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65:918-927.
34. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003;170:S21-5; discussion S26-7.
35. Kozacıoğlu Z, Günlüsoy B. Lokal ileri evre prostat kanserinde güncel tedavi yaklaşımları: ürolog yaklaşımı. *Üroonkoloji Bülteni* 2012;2:124-128.
36. Truesdale MD, Lee DJ, Cheetham PJ, et al. Assessment of lymph node yield after pelvic lymph node dissection in men with prostate cancer: a comparison between robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy in the modern era. *J Endourol* 2010;24:1055-1060.
37. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010;76:710-714.
38. 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.
39. Serni S, Masieri L, Minervini A, et al. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology* 2006;67:373-378.
40. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:163.e7-163.e13.
41. Briganti A, Spahn M, Joniau S, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis. *Eur Urol* 2013;63:693-701.
42. Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:584-592.
43. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-379.
44. Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:208-216.
45. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012;61:1132-1138.
46. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125-130.
47. Vag T, Heck MM, Beer AJ, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and ¹¹C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24:1821-1826.

48. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925-933.
49. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:850-856.
50. Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2014;67:157-164.
51. Heesakkers RA, Jager GJ, Hovels AM, et al. Prostate cancer: detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* 2009;251:408-414.
52. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 1. 2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1471-1479.
53. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymph adenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
54. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:112-119.
55. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, GorinMA, et al. Anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy. *Urology* 2013;82:653-658.
56. Ji J, Yuan H, Wang L, et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res* 2012;178:779-784.
57. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:212-219.
58. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43:113-118.
59. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
60. Novara G, Ficarra V, RosenRC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:431-452.