

BRAKİTERAPİ BAŞARISIZLIĞINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**TREATMENT OPTIONS AFTER BRACHYTHERAPY FAILURE**

Mustafa KAPLAN*, Eric A. KLEIN**

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, EDİRNE

** Glickman Urological Institute, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA

ABSTRACT

Introduction: Because its efficacy has been shown to be equivalent to other widely used modalities, brachytherapy is gaining wide popularity as an alternative treatment for early stage prostate cancer. Despite advancement in brachytherapy, a number of patients will fail treatment. Observation, hormoneotherapy, radical prostatectomy, and cryotherapy have been the main options for the brachytherapy failure prostate cancer. The goal of these therapies is to improve local control and possibly impact long-term survival.

Observation is the treatment option for older patients and patients with slow prostate specific antigen doubling time. Candidates for hormoneotherapy are patients with older age and rapid prostate specific antigen doubling time. Patients with early stage prostate cancer and younger age may benefit most from salvage radical prostatectomy. Salvage cryoablation is a viable alternative to radical prostatectomy especially in older patients and those with comorbidities.

Key words: Brachytherapy, prostate cancer, salvage therapy, cryotherapy, prostatectomy

ÖZET

Etkinliğinin diğer tedavi seçenekleri ile aynı düzeyde olması, brakiterapinin erken evre prostat kanserinde alternatif bir tedavi seçeneği olarak popülerite kazanmasını sağlamıştır. Brakiterapideki gelişmelere rağmen bir grup hastada tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Brakiterapi başarısızlığı durumunda seçenekler gözlem, hormonal tedavi, radikal prostatektomi ve kriyoterapidir. Bu tedavilerin asıl amacı lokal kontrolü sağlamak ve uzun dönem sağkalım süresini uzatmaktır.

Yaşlı ve prostat spesifik antijen ikiye katlanma zamanı yavaş olanlar için gözlem iyi bir seçenektir. Hormonal tedaviye aday olanlar ise yaşlı ve prostat spesifik antijen ikiye katlanma zamanı hızlı hastalardır. Kurtarma radikal prostatektomisinden en çok fayda görecekler erken evre prostat kanseri olan genç hastalardır. Kurtarma kriyoterapisi ise yaşlı ve komorbiditesi olan hastalar için radikal prostatektomiye alternatif olarak iyi bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Brakiterapi, prostat kanseri, kurtarma tedavisi, kriyoterapi, prostatektomi

GİRİŞ

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık görülen kanser olup, kanserden ölüm nedenleri arasında da 2. sırada yer almaktadır¹. Prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın olarak kullanılması, prostat kanserlerinin erken evrede tanısının konmasına olanak sağlamıştır. Organa sınırlı prostat kanseri oranı 1980'li yıllarda %42 iken bu oran günümüzde %70'e kadar çıkmıştır². Erken evre prostat kanserinin kesin tedavisinde hastalara rutin olarak radikal prostatektomi (RP), eksternal radyoterapi (ERT) ve brakiterapi önerilmektedir. Her üç seçeneğin de sonuçları benzer şeklindedir. Bu durumda hastaların bu üç alternatiften birini seçerken dikkat ettikleri en önemli nokta erektil disfonksiyon, üriner ve intestinal semptomlar gibi yaşam kalitesini belirleyen yan etkiler olmaktadır.

Etkinliğinin diğer tedavi seçenekleri ile aynı düzeyde olması, brakiterapinin erken evre prostat

kanserinde alternatif bir tedavi seçeneği olarak popülerite kazanmasına olanak sağlamıştır. Klinik evre T1-T2, PSA <10ng/mL ve Gleason skor <7 olan hastalar brakiterapi için en uygun hastalardır³. Aynı zamanda hastaların en az 10 yıllık yaşam beklentisi olmalıdır. Brakiterapinin avantajları uygulama süresinin daha kısa olması, maliyetinin %50 daha az olması ve benzer kür oranlarına sahip olmasıdır⁴. Klinik lokalize prostat kanserinde brakiterapinin biyokimyasal nüks oranları da RP ve ERT ile aynı düzeydedir^{5,6}. Brakiterapideki hızlı gelişmelere rağmen yine de belli bir grup hastada tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Brakiterapi başarısızlığının erken dönemde tanınması alternatif tedavi seçeneklerinin bir an önce başlanması açısından oldukça önemlidir.

Brakiterapi başarısızlığında tanı

Klinik evrelemenin doğru yapılmasına, brakiterapi için hasta seçiminin uygun olmasına ve brakiterapide son yıllardaki teknolojik gelişmelere

rağmen yine de bazı hastalarda brakiterapi sonrası progresyon görülmektedir.

Tedavi öncesi yüksek PSA düzeyi, Gleason skoru, klinik evre ve tedavi sonrası en düşük PSA düzeyi (PSA nadir; nPSA) biyokimyasal ve klinik nüks için güçlü prediktif faktörlerdir. PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmesinden önce lokalize prostat kanseri tedavisi sonrası nüks klinik nüks olarak tanımlanmakta ve bu durum ya lokal nüks olarak yada uzak metastaz olarak kendini göstermekteydi⁷. Ancak PSA'nın kullanılmaya başlamasından beri tedavi sonrası yükselen PSA durumunda biyokimyasal nüksen bahsedilmektedir. Uygulanan tedavi şekli ne olursa olsun tedavi sonrası PSA düzeyi tedavinin başarısını izlemede en duyarlı yöntemdir. RP sonrası PSA üreten organ çıkarıldığı için PSA değerinin ölçülemez düzeyde (0.2 ng/mL'den az) olması tedavinin başarısını göstermektedir. Ancak radyoterapi sonrası prostat çıkarılmadığı ve radyasyon tedavisi PSA üreten tüm hücreleri hemen öldürmediği için, PSA değeri çok daha yavaş düşmekte ve en düşük düzeyine (nPSA) 17-32 ayda gelmektedir⁸⁻¹⁰. Tümör cevabı, prostat boyutu ve radyoterapi tipi (ERT veya brakiterapi) PSA kinetiğini etkileyen önemli faktörlerdir^{11,12}. Brakiterapiyi ERT ve RP'den ayıran en önemli özellik ise tedavi sonrası PSA kinetiğine olan etkisidir.

ERT veya brakiterapi sonrası biyokimyasal nüksü tanımlamada en sık ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) tanımlaması kullanılmaktadır. Biyokimyasal nüks ASTRO tanımlamasına göre tedavi sonrası nPSA değerine ulaştıktan sonra, art arda 3 PSA yükselmesi olarak ifade edilmekte, nüks zamanı ise nPSA değerine ulaşıldığı tarih ile PSA'nın ilk yükseldiği tarihin ortası olarak alınmaktadır¹³. Ancak bazı durumlarda PSA değeri yükselip, stabilize olmakta ve sonra tekrar yükselmektedir. Stabilize olduğu andan sonraki PSA yükselmesi ilk PSA yükselmesi olarak kaydedilmelidir¹⁴.

Tedavi sonrası PSA düzeyi, tedavi öncesi prognostik faktörlerden (grade, klinik evre, tedavi öncesi PSA), ilave tedavilerden (hormonoterapi) ve izlem süresinden de etkilenmektedir^{15,16}. Tedavi sonrası PSA düzeyi aynı zamanda klinik başarısızlık ve hastalığa spesifik sağkalımın da erken göstergesi olmaktadır⁷. Biyokimyasal nüksü olan hastalar daha çok tedavi öncesi yüksek klinik evre,

Gleason skor ve PSA değerine sahip olan hastalardır¹⁷. Hastaların hepsi değil ama çoğunda, PSA yükselmesi başladığı andan sonra belli bir süre içinde klinik progresyon görülmektedir. Bir çalışmada biyokimyasal nüksü olan hastaların %68'inde PSA yükselmesi başladığı andan itibaren ortalama 156 günde klinik nüks görülmüştür¹⁸.

Nüks ihtimali olan hastalarda herhangi bir tip radyoterapi sonrası hormonoterapinin rutin olarak başlanması radyasyon sonrası biyokimyasal izlemi zorlaştıracığından dolayı önerilmemektedir. Çünkü adjuvan hormonal tedavi biyokimyasal nüksü maskeleyebilmektedir.^{14,19}

Radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks varlığı veya parmakla rektal incelemede (PRİ) yeni bir nodül saptanması veya daha önceki incelemeden farklı bulgular olması halinde biyopsi yapılmalıdır²⁰. nPSA değeri ile tedavi sonrası biyopsi pozitifliği arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. nPSA değeri >2.5 ng/mL olan kişilerde biyopsi pozitiflik oranı %71 iken nPSA değeri <2.5 ng/mL olanlarda bu oran %21'dir²¹.

“PSA bounce” (PSA sekmesi) fenomeni ve gerçek biyokimyasal nüks

Brakiterapi uygulanan hastalarda herhangi bir neden olmadan PSA düzeyinde yükselme ve düşme şeklinde dalgalanmalar görülebilir. İyi huylu bu dalgalanmalara “PSA bounce” (PSA sekmesi) da denmektedir. Brakiterapi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %28'inde PSA sekmesi görülmektedir²². PSA sekmesi tanımlaması literatürde farklılıklar göstermektedir. En sık kullanılan tanımlama PSA'nın 0.2 ng/mL nPSA değerine ulaştıktan sonra yükselmesi ve tekrar nPSA değerine veya daha altına düşmesi olarak ifade edilmektedir. Mesela 0.2 ng/mL'den 0.3 ng/mL'ye yükselme ve daha sonra tekrar 0.2 ng/mL'ye düşme PSA sekmesi olarak kabul edilmelidir²². Başka bir tanımlama ise, PSA'nın nPSA değerinin %15'i kadar yükselmesi ve sonra tekrar nPSA değerine veya daha altına düşmesi şeklindedir²³.

1997'de yapılan ASTRO toplantısında radyoterapi sonrası PSA takibinde izlenecek yol tartışılırken PSA sekmesi olasılığı da dikkate alınmıştır. Bu toplantıda biyokimyasal nüks tanımlanırken art arda 3 PSA yükselmesinin istenmesinin bir nedeninin de PSA sekmesi olasılığı olduğu ifade edilmiştir¹³.

PSA sekmesi biyokimyasal nüks ile karıştırmakta ve bu nedenle hastalara bazen gereksiz kurtarma tedavileri uygulanabilmektedir²⁴. Primer tedavi sonrası PSA düzeyi, hastanın izlem ve olası kurtarma tedavisi seçiminde önemli bir faktör olduğu için yükselmekte olan PSA değerinin çok iyi yorumlanması gerekmektedir.

PSA sekmesi olayının nedeni bilinmemekte olup, radyasyonun geç etkisi olabileceği düşünülmektedir. PSA sekmesi başlama zamanı 8-40.8 ay arasında değişmektedir²². Aslında bu zaman radyasyon proktitinin ve erektil disfonksiyonun geliştiği zamana uymaktadır²⁵. Laboratuvar hataları ve PSA ölçümünde kullanılan yöntemlerin farklılığı da diğer olasılıklar olarak düşünülmektedir²⁶.

PSA sekmesi olan hastalarda biyokimyasal nüks olmadan sağkalım oranı PSA sekmesi olmayanlara göre daha yüksektir^{22,24}. Biyokimyasal nüks olmadan sağkalım oranı PSA sekmesi olanlarda %100 iken PSA sekmesi olmayanlarda bu oran %92'dir²². Çok önemli bir bulgu olarak söylemek gerekir ki PSA ikiye katlanma zamanı (PSADT), hem PSA sekmesinde hem de biyokimyasal nükste aynıdır²⁴. Brakiterapi uygulanan hastalarda androjen ablasyonunun PSA sekmesine etkisi olmadığı gösterilmiş olup²⁴, bir başka çalışmada ise hormonal tedavi başlanmayan ERT uygulanmış hastalarda PSA sekmesinin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir²⁷. PSA sekmesi ile biyokimyasal nüksü ayırmada en önemli faktörlerden biri de brakiterapiden sonra ilk PSA yükselmesine kadar geçen süredir. PSA sekmesi biyokimyasal nüksten daha erken başlamaktadır. Bu süre PSA sekmesi için 18 ay iken, biyokimyasal nükste 30 aydır^{24,26}. PSA sekmesi 36 aydan sonra çok nadir olmakta ve 60 aydan sonra ise görülmemektedir²⁶. PSA sekmesi yüksek implant dozu olan ve büyük prostata sahip olan hastalarda daha sık görülmektedir²⁵. Ayrıca PSA sekmesi daha çok genç hastalarda görülmektedir^{22,24,25}. Belki de bu durum genç hastalarda androjen üretiminin daha fazla olmasına bağlıdır.

Brakiterapi sonrası bir hastada PSA yükselmesi olduğu andan itibaren çok iyi izlenmeli ve PSA sekmesi ile biyokimyasal nüks ayırımı mutlaka yapılmalıdır.

PSA ikiye katlanma zamanının (PSADT) önemi

PSADT, tümörün biyolojik aktivitesini yansıtmakta olup biyokimyasal nüksün tanısında asla

yol gösterici değildir. PSADT'nın, brakiterapi sonrası PSA sekmesi gelişen hastalarda ve biyokimyasal nüksü olan hastalarda aynı olduğu akıldan çıkarılmamalıdır²⁴. Bu nedenle PSADT'nın biyokimyasal nüks tanısında kullanılması çok tehlikeli sonuçlar doğurabilmektedir.

PSADT'nın en önemli faydası biyokimyasal nüksü olan hastalarda bu nüksün lokal nükse mi yoksa uzak metastaza mı bağlı olduğunu göstermedeki etkinliğidir. Söyle ki; hızlı PSADT (<6 ay) uzak metastazın belirtisi olup, yavaş PSADT (>6 ay) da lokal nüksü göstermektedir²⁸.

Brakiterapi başarısızlığı sonrası tedavi seçenekleri

ERT, brakiterapi ve kriyoterapi gibi lokal tedavilerin yaklaşık benzer lokal doku etkileri olup, bu tedavilerden sonra gelişecek rekürrenslerin tanı ve tedavisi de aynı şekilde olmaktadır²⁹. Brakiterapi başarısızlığı gelişen hastalarda 4 ana tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar gözlem, hormonal tedavi, RP ve kriyoterapidir. Bu tedavilerin ana amacı lokal kontrolü sağlamak ve sağkalımı uzatmaktır. Kurtarma tedavilerinin önemli morbiditeleri olduğu için hangi hasta grubunun hangi kurtarma tedavisinden fayda göreceği mutlaka ayırt edilmelidir. Diğer taraftan tedavi edilmeyen lokal nükslerin mutlaka uzak metastaz ile sonuçlanacağı da unutulmamalıdır.

Gözlem

Biyolojik tümör aktivitesini yansıttığı için gözlem grubuna alınacak hastaları belirlemede PSADT oldukça önemli bir parametredir. Yavaş PSADT'ı olan ve yaşlı (>65 yaş) hastalar bu seçenek ile izlenmesi gereken hastalardır. Gözlem sırasında düzenli PRİ, PSA takibi ve periyodik prostat biyopsisi yapılmalıdır. Progresif hastalık halinde kesin tedavi yöntemlerine geçilmelidir³⁰.

Hormonoterapi

Brakiterapi sonrası biyokimyasal nüks gelişen hastalarda hormonoterapi diğer bir tedavi seçeneğidir. Brakiterapinin başarısız olduğu hastalardan hormonoterapiye en uygun olanlar yaşlı (>65 yaş) ve PSADT'ı hızlı olan hastalardır. Bu hastaların uzak metastaza sahip olma olasılıkları çok yüksektir. Ancak hormonoterapinin sıcak basmaları, seküel disfonksiyon, jinekomasti, osteoporoz, anemi, yorgunluk ve kas kitlesi kaybı gibi önemli yan etkileri olduğu da unutulmamalıdır³¹. Brakiterapi

sonrası seminal vezikül invazyonu gelişen hastalar da hormonoterapiye aday hastalardır.

Kurtarma radikal prostatektomisi

Kurtarma RP, uygun seçilmiş hastalarda kabul edilebilir morbiditeye sahip olup, hastalığın lokal kontrolünü sağlamadaki etkinliği oldukça iyidir. Lokal kontrol, lokal nüks ve uzak metastazın olmadığı ancak, ölçülebilir düzeyde PSA varlığını ifade etmektedir. Kurtarma RP'de kür olasılığı az da olsa bazı genç hastalarda hastalığın progresyonunu önlemektedir. Her ne kadar brakiterapi çevre dokuları ERT kadar etkilemese de, ameliyat öncesi mutlaka hastalar ile cerrahinin olası istenmeyen yan etkilerini konuşmak gerekmektedir.

Ameliyat öncesi prognostik faktörler

Ameliyat öncesi PSA <10 ng/mL, Gleason skor ≤7 ve klinik lokalize hastalık olması, kurtarma RP için ideal adayın seçiminde rol oynayan önemli faktörlerdir. Ameliyat öncesi PSA düzeyi <10 ng/mL olan hastaların organa sınırlı olma olasılığı daha yüksek olmasından dolayı, progresyonsuz sağkalım oranları daha yüksektir^{32,33}. PSA düzeyi >10 ng/mL olan hastalar, cerrahi sınır pozitifliği ihtimali fazla olması nedeniyle kurtarma RP'den az fayda görecektir olan hastalardır.

Hasta seçimi

Kurtarma RP için uygun hastalar 10 yıllık yaşam beklentisi olan, başka medikal hastalığı olmayan, olası cerrahi morbiditeyi kabul eden, brakiterapi ve kurtarma RP öncesi PSA düzeyi <10 ng/mL, Gleason skoru ≤7 olan ve lokalize prostat kanseri (T1-T2) olan hastalardır^{29,34}. Adayların mutlaka biyopsi yapılarak histolojik olarak da lokal hastalığı olduğu kanıtlanmalıdır. Hastalar cerrahi öncesi tüm batin bilgisayarlı tomografisi, P-A akciğer grafisi veya kemik sintigrafisi ile değerlendirilerek, olası bir uzak metastaz varlığı ekarte edilmelidir. Ayrıca cerrahi öncesi sistoskopi ve ürodinamik inceleme öneren araştırmacılar da vardır. Sistoskopi de subtrigonal tümör yayılımı görülen, ürodinamik inceleme ile düşük mesane kompliyansına sahip veya subklinik detrusör hiperrefleksisi olan hastalar kurtarma RP için uygun olan hastalar değildir^{20,29}.

Cerrahi teknik

Araştırmacılar arasında kurtarma RP sırasında pelvik lenf nodu diseksiyonunun gerekliliği açısından bir görüş birliği olmamasına rağmen, çoğu araştırmacı pelvik lenf nodu diseksiyonunu öner-

mektedir^{32,33,35}. Bu nedenle daha önce lenfadenektomi yapılmayan hastalarda ilk yaklaşım pelvik lenfadenektomi olmalıdır. Şüpheli lenf nodları mutlaka frozen incelemeye gönderilmeli, pozitifliği halinde kür şansı olmadığı için radikal prostatektomiden vazgeçilmelidir. Negatifliği halinde ise yaklaşım standart retropubik RP gibi olmalıdır. Ancak cerrahi sınır pozitifliği oranını düşürmek için, sinir koruyucu cerrahiden kaçınılmalıdır. Brakiterapi uygulanan hastalarda radyasyona bağlı vaskulit ve fibrozis nedeniyle dokular arasındaki plan kapanmakta ve prostatın ön yüzünün simfizis pubise ve posteriyor tarafta da rektuma yapışmasına neden olmaktadır^{20,33}. Bu durum nedeniyle rektal yaralanma, anastomoz darlığı ve idrar kaçırma gibi önemli istenmeyen yan etkiler sık görülmektedir.

Sonuçlar

Prostat brakiterapisi sonrası kurtarma RP uygulanan önemli çalışmalardan biri Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yapılmıştır. ¹²⁵I brakiterapisi uygulanan 1000'den fazla hastanın 10'unda lokal nüks görülmüş ve bu hastalara brakiterapiden ortalama 77 ay sonra kurtarma RP uygulanmıştır. Hastaların üçünde organa sınırlı prostat kanseri saptanırken diğer 7 hastada ekstraprostatik yayılım görülmüştür. Organa sınırlı iki hastada ve ekstraprostatik yayılımı olan bir hastada sırasıyla 50, 44 ve 31 aylık izlem süresince lokal nüks veya metastaz bulgusu saptanmamıştır. Takip süresi 30 ay olan diğer 7 hastada ise kurtarma RP'den ortalama 20 ay sonra PSA düzeylerinde yükselme görülmüş ve bu hastaların ikisinde kemik metastazı saptanmıştır³⁶.

Radyoterapi sonrası kurtarma RP yapılan 40 hastalık bir çalışmada ise nüks süresi ortalama 54.5 ay bulunmuştur. Hastaların %54'ünde lokal ileri evre hastalık (seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı), %26'sında ekstrakapsüler yayılım ve %20'sinde de organa sınırlı prostat kanseri bulunmuştur. Sadece ameliyat öncesi PSA düzeyi ile patolojik evre arasında pozitif ilişki saptanmıştır³³. Araştırmacılar PSA <10 ng/mL olanların sadece %15'inde lokal ileri evre hastalık saptarken, PSA >10 ng/mL olanların %86'sında lokal ileri evre hastalık saptamışlardır.

Kurtarma RP sonrası cerrahi sınır pozitifliği, hastalığa spesifik ve hastalıksız sağkalımı öngörmeye güçlü faktörlerdir³⁷. Kurtarma RP sonrası pa-

tolojik incelemeler cerrahi sınır pozitifliğinin daha çok prostat apeksinde ve laterallerde olduğunu göstermektedir^{32,33,38}. Beş yıllık biyokimyasal nükleuslülük oranı %55-69 arasında değişmektedir^{33,37}.

Kurtarma prostatektomisi sonrası patolojik bulgular ile hastanın ameliyat sonrası prognozu arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. Gleason skoru düşük olanlarda kanser spesifik sağkalım daha yüksektir. Cheng ve arkadaşları kurtarma RP yapılan ve Gleason skoru ≤ 7 olan hastalarda metastazsız ve kanser-spesifik sağkalım oranının daha yüksek olduğunu görmüşlerdir³⁹.

Patolojik olarak organa sınırlı prostat kanseri varlığı, cerrahi sınır negatifliği, seminal vezikül ve lenf nodu yayılımının olmaması hastaliksız sağkalım için olumlu prediktif faktörlerdir.

Kurtarma RP öncesi klinik evre T1c olan 8 hastanın ameliyat sonrası patolojik incelemesinde Gheiler ve arkadaşları, %75'inin patolojik olarak organa sınırlı olduğunu ve 33.5 aylık takip süresince biyokimyasal nüks göstermediğini saptamışlardır³². Bu nedenle klinik evre T1 olan hastaların patolojik olarak organa sınırlı olma olasılığı ve hastaliksız sağkalım oranı daha yüksektir.

İstenmeyen yan etkiler

Kurtarma RP'de istenmeyen yan etki oranı anatomik doku planlarının fibrozisten dolayı kapanması nedeniyle primer RP'den daha yüksektir. Kırk hastalık bir çalışmada sadece 19 hastada (%48) intraoperatif ve perioperatif istenmeyen yan etki görülmüştür. Bunların 11'inde anastomoz darlığı, 6'sında böbrek yaralanması, 2 hastada üreteral yaralanma veya darlığı saptanmıştır. %42'sinde kontinans devam ederken, ameliyat sonrası bir yıllık izlem süresince hastaların %22'sine artifisyonel sfinkter uygulanmıştır³³.

Primer RP'de rektal yaralanma oranı %1 iken⁴⁰ kurtarma RP sonrası rektal yaralanma oranı %0-35 arasında değişmektedir^{33,35,41,42}. Rektal yaralanma lokal ileri evre hastalıkta ve daha önce pelvik/prostat cerrahisi geçirenlerde daha fazla görülmektedir³³. Rektal yaralanma halinde çift kat primer tamir yeterli olmakta ancak bazı araştırmacılar, rektum tamirini üretral anastomoz ile rektum ön duvarı arasına omentum kaydırarak yapılmasını önermektedirler²⁰. Geniş yaralanmalarda ise geçici kolostomi gerekebilmektedir.

Mesane boynu darlığı oranı primer RP sonrası %17.5 iken⁴³ kurtarma RP'de %11-28 oranında görülmektedir^{33,35,37}.

Ameliyat sonrası inkontinans oranı ise %46-67 arasındadır^{33,35,37}. Kurtarma RP'nin bildirilen diğer istenmeyen yan etkileri ise rektovajinal, vezikopereineal fistül ve reoperasyonu gerektiren kanamadır.

Kurtarma kriyoterapi

Prostat kriyoterapisi ilk defa 1960 yılında kullanılmış ancak istenmeyen yan etki oranının yüksek olmasından dolayı popülarite kazanmamıştır⁴⁴. Kriyoterapideki teknolojik ilerlemeler ve transrektal ultrasonografinin (TRUS) yaygın olarak kullanılması ile birlikte 1988 yılında tekrar uygulama alanı bulmuştur⁴⁵. Ancak uzun dönem sonuçları henüz bilinmediği için sadece belli merkezlerde seçilmiş hasta grubuna uygulanmaktadır.

Kriyoterapi esnasında prostat dokusu içinde önce buz kristallerinin oluşması (*freeze*) sağlanmakta sonra da bu kristallerin çözülmesi (*thaw*) periyoduna geçilmektedir. Bu siklus (*freeze-thaw*) genellikle iki kez yapılmaktadır. Bu nedenle kriyoterapinin dokudaki etkisi de iki farklı şekilde olmaktadır. İlki oluşan buz kristallerinin direk hücre hasarı yapması, diğeri de buzun çözülmesi sırasında mikrosirkülasyonun bozulması şeklindedir⁴⁶. Buzun çözülme aşaması ne kadar yavaş yapılsa oksidatif stres süresi o kadar uzamakta ve hücre hasarı daha fazla olmaktadır. Genellikle işlem sırasında doku ısısı -40°C 'ye kadar inmektedir⁴⁷. Kriyoterapi sırasıyla koagülasyon nekrozu, enflamasyon ve skar dokusu oluşumu ile karakterizedir⁴⁸.

Ameliyat öncesi prognostik faktörler

Kriyoterapi öncesi PSA <10 ng/mL ve Gleason skor ≤ 8 olan hastalarda biyokimyasal kontrol oranı daha yüksektir⁴⁹⁻⁵¹. Pisters ve arkadaşları kriyoterapi öncesi serum PSA değeri <10 ng/mL olan hastaların 48 aylık takip sonrası %68'inde biyokimyasal nüks görülmediğini, ancak PSA düzeyi >10 ng/mL olanlarda bu oranın sadece %15 olduğunu görmüşlerdir⁵².

Hasta seçimi

Kurtarma RP daha çok genç ve komorbiditesi olmayan veya çok az olan hastalara uygulanırken, kurtarma kriyoterapisi özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalar için iyi bir seçenektir⁵³. T3b-T4 hastalığı olan, genel anestezi alması riskli ve pros-

tat boyutu 60 cc'den fazla olan hastalar kriyoterapi için uygun değildir. Prostat boyutu arttıkça hem istenmeyen yan etki oranı artmakta hem de tüm kanser hücrelerinin ablasyonu zorlaşmaktadır. PSA düzeyi 20 ng/mL altında (tercihen <5 ng/mL) olmalı, PSA düzeyi 10-20 ng/mL arasında olanların ise pelvik lenf nodu metastazı olmadığı kanıtlanmalıdır (pelvik lenfadenektomi veya BT kılavuzluğunda yapılan pelvik lenf nodu biyopsisinin negatif olması). Kurtarma kriyoterapi uygulanacak olan hastalar olası bir metastatik hastalığın varlığı açısından kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidirler. Metastaz olmadığı gösterilen hastalara, prostat volümünü azaltmak amacıyla kriyoterapi öncesi 3 ay süreyle hormonoterapi başlanabilir. Hormonoterapi ayrıca prostat tabanının rektum ön duvarından biraz uzaklaşmasını da sağlayabilir⁵⁴. Bu kurtarma tedavi seçeneği seminal vezikül invazyonu olan hastalar için uygun değildir. Çünkü bu sırada mesane boynu veya trigon da uygulamadan etkilenebilir³⁴. Daha önce transüretral prostat rezeksiyonu geçiren hastalar her ne kadar kesin kontrendikasyon oluşturmazlar da, kriyoterapi sonrası inkontinans ihtimali çok yüksek olması dolayısıyla bu durum mutlaka hastalar ile konuşulmalıdır.

Kriyoterapi tekniği

Kriyoterapi için ilk dönemlerde likit nitrojen kullanılmışsa da, artık yüksek basınçlı argon-helyum kullanılmaktadır. Kriyoprob sayısı prostatın boyutuna göre değişmekle beraber genellikle 5-6 adet olmaktadır. Problar brakiterapide olduğu gibi bir template kullanılarak ve TRUS eşliğinde prostata yerleştirilmektedir^{52,55}. Ancak brakiterapi sırasında yerleştirilen radyoaktif implantlar ultrasonografide kriyoprobla karışabilmektedir. Bu nedenle problemlerin yerleştirilmesi primer kriyoterapiye göre daha zor olmaktadır. Bunun dışında primer kriyoterapiden farklı olarak fibrozis nedeniyle problemlerin prostata girişi sırasında biraz dirençle karşılaşabilmektedir. Üretral mukozanın soğuktan etkilenmemesi için kriyoterapi sırasında üretraya bir ısıtıcı kateter konulmaktadır. Ayrıca işlem sırasında belli noktaların ısını ölçmek için aynı template kullanılarak periprostatik bölgeye ısı ölçer problemler yerleştirilmektedir. Mesane drenajı için prosedür sonrası üretral kateter veya suprapubik kateter kullanılmalıdır.

Sonuçlar

Kurtarma kriyoterapi için başarıyı ifade edecek kesin tanımlama yoktur^{50,52}. Prostatın kriyoterapi ile tamamen ablasyonu mümkün olmadığı için kriyoterapi sonrası ölçülemez düzeyde PSA düzeyi beklemek anlamsız olur. İki ayrı çalışmada da kriyoterapi sonrası yapılan prostat biyopsisinde malin hücre görülmemesine rağmen benin prostat hücrelerinin görülmesi de bu fikri desteklemektedir^{49,50}. Ayrıca kurtarma kriyoterapisi sonrası biyokimyasal kontrolü belirleyecek PSA düzeyi konusunda araştırmacılar arasında ortak bir görüş de bulunmamaktadır. Biyokimyasal başarısızlığın PSA değerinin 0.5 ng/mL'nin üstünde olması olarak tanımlandığı bir çalışmada biyokimyasal kontrol oranı %40 olarak bulunmuştur⁵⁰. Aynı araştırmacılar bu değeri >2 ng/mL ve >4 ng/mL olarak aldıklarında, biyokimyasal kontrol oranını sırasıyla %62 ve %73 olarak bulmuşlardır⁵⁰.

Bazı araştırmacılar kriyoterapiden 6 ay sonra prostat biyopsisi önermektedirler⁴⁸. Bir çalışmada kriyoterapiden 6 ay sonra yapılan sekstant biyopside pozitiflik oranı %23 olarak bulunmuştur⁵⁵. Chin ve arkadaşlarının bir çalışmasında, kurtarma kriyoterapisi uygulanan tüm hastalara işlemden 6, 12 ve 24 ay sonra prostat biyopsisi uygulamış ve pozitiflik oranını %14.2 bulunmuştur⁵⁶.

İstenmeyen yan etkiler

Genellikle kurtarma kriyoterapisinde istenmeyen yan etki oranı primer kriyoterapiden daha yüksektir. Kurtarma kriyoterapisi sonrası erektil disfonksiyon oranı oldukça yüksek olup, bu oran %72-100 arasında değişmektedir^{52,57,58}. Pelvik, rektal ve perineal ağrı ise yine %38 görülme oranı ile sık görülen istenmeyen yan etkilerdendir⁵⁹. En az görülen (%0-3) ancak en ciddi olan istenmeyen yan etki ise rektoüretral fistüldür^{50-52,55-57}. Bir seride bu oran %11 olarak rapor edilmiştir⁴⁹. İnkontinansın %9 oranında⁵⁴ görüldüğü seriler olmakla beraber, %83 gibi yüksek oran çalışmalar da vardır⁶⁰. İstenmeyen yan etki oranı genellikle uygulama süresine ve uygulama alanına bağlıdır. Fazla geniş alanın uzun süre uygulamaya maruz kalması, çevre dokularda daha fazla hasara neden olacağından istenmeyen yan etki oranını arttıracaktır. Ancak daha dar alanın etkilenmesi istenmeyen yan etki oranını azaltmakla beraber etkinliğini de düşürecektir. Örneğin üretral sfinkteri korumak amacıyla kriyo-

problar apeksden uzağa yerleştirilmekte ancak lokal nüks de en çok burada görülmektedir⁶¹.

SONUÇ

Etkinliğin aynı olması ve morbiditesinin kabul edilebilir düzeyde olması nedeniyle brakiterapi son yıllarda organa sınırlı prostat kanseri tedavisinde RP ve ERT kadar popülerite kazanmaya başlamıştır. Ancak her tedavi seçeneğinde olduğu gibi brakiterapi sonrası da bazı hastalarda tedavi başarısızlıkla sonuçlanmakta ve kurtarma tedavileri gerekmektedir. Hastalar ameliyat sonrası dönemde çok iyi takip edilmeli, brakiterapinin PSA kinetiğine olan etkisi çok iyi yorumlanmalıdır. Biyokimyasal nüks tanısı konduktan sonra prostat kanserinin evresi, PSADT, hastanın yaşı ve komorbiditesi gibi önemli faktörler göz önüne alınarak kurtarma tedavisi kararı alınmalıdır. Ancak kurtarma tedavilerinin primer tedavilere göre daha yüksek morbidite oranına sahip olduğu unutulmamalı ve bu durum tedavi öncesi mutlaka hasta ile ayrıntılı bir şekilde konuşulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al: Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin. 53: 5-26, 2003.
- 2- Han M, Partin AW, Chan DY, et al: An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. J Urol. 171: 23-26, 2004.
- 3- Nag S, Beyer D, Friedland J, et al: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 44: 789-799, 1999.
- 4- Smathers S, Wallner K, Simpson C, et al: Patient perception of local anesthesia for prostate brachytherapy. Semin Urol Oncol. 18: 142-146, 2000.
- 5- Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al: Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol. 71: 29-33, 2004.
- 6- Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, et al: Brachytherapy for carcinoma of prostate: Techniques, patient selection, and clinical outcomes. Semin Radiat Oncol. 12: 81-94, 2002.
- 7- Kuban DA, Thames HD, Shipley WU: Defining recurrence after radiation for prostate cancer. J Urol. 173: 1871-1878, 2005.
- 8- Aref I, Eapen L, Agboola O, et al: The relationship between biochemical failure and time to nadir in patients treated with external beam therapy for T1-T3 prostate carcinoma. Radiother Oncol. 48: 203-207, 1998.
- 9- Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE: Post treatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 53: 297-303, 2002.
- 10- Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL: Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. Cancer. 86: 1557-1566, 1999.
- 11- Critz FA: Time to achieve a prostate-specific antigen nadir of 0.2 ng/ml after simultaneous irradiation for prostate cancer. J Urol. 168: 2434-2438, 2002.
- 12- Kaminski JM, Hanlon AL, Horwitz EM, et al: Relationship between prostate volume, prostate-specific antigen nadir, and biochemical control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 52: 888-892, 2002.
- 13- Cox J, Grignon D, Kaplan R, et al: Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 37: 1035-1041, 1997.
- 14- Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, et al: The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 48: 1469-1474, 2000.
- 15- Hanlon AL, Moore DF, Hanks GE: Modeling postradiation prostate specific antigen level kinetics: Predictors of rising postnadir slope suggest cure in men who remain biochemically free of prostate carcinoma. Cancer. 83: 130-134, 1998.
- 16- Connell PP, Ignacio L, McBride RB, et al: Caution in interpreting biochemical control rates after treatment of prostate cancer: Length of follow-up influences results. Urology. 54: 875-879, 1999.
- 17- Zagars GK, von Eschenbach A: Prostate specific antigen: An important marker for prostate cancer treated by external beam radiation. Cancer. 72: 538-548, 1993.
- 18- Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA: Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: Follow-up. J Urol. 149: 519-522, 1993.
- 19- D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, et al: Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 284: 1280-1283, 2000.
- 20- Russo P: Salvage radical prostatectomy after radiation therapy and brachytherapy. J Endourol. 14: 385-90, 2000.
- 21- Dugan TC, Shipley WU, Young RH, et al: Biopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: Correlation with original histologic grade and current prostate specific antigen levels. J Urol. 146: 1313-1316, 1991.
- 22- Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, et al: PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. Urology. 63: 110-113, 2004.
- 23- Das P, Chen MH, Valentine K, et al: Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54: 698-702, 2002.
- 24- Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, et al: PSA kinetics following prostate brachytherapy: The PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. (Unpublished data).
- 25- Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA: Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 56: 448-453, 2003.
- 26- Critz FA, Williams WH, Benton JB, et al: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation

BRAKİTERAPİ BAŞARISIZLIĞINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ
(*Treatment Options After Brachytherapy Failure*)

- followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.* 163: 1085-1089, 2000.
- 27- **Sengoz M, Abacioglu U, Cetin I, et al:** PSA bouncing after external beam radiation for prostate cancer with or without hormonal treatment. *Eur Urol.* 43: 473-77, 2003.
 - 28- **Sartor CI, Strawderman MH, Lin X-H, et al:** Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 38: 941-947, 1997.
 - 29- **Chen BT, Wood DP:** Salvage prostatectomy in patients who have failed radiation therapy or cryotherapy as primary treatment for prostate cancer. *Urology.* 62: 69-78, 2003.
 - 30- **Ross PL, Mahmud S, Stephenson AJ, et al:** Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on watchful waiting: Value of short-term PSADT determinations. *Urology.* 64: 323-328, 2004.
 - 31- **Milbank AJ, Dreicer R, Klein E:** Hormonal therapy for prostate cancer: Primum non nocere. *Urology.* 60: 738-741, 2002.
 - 32- **Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al:** Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology.* 51: 789-795, 1998.
 - 33- **Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, et al:** Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 153: 104-110, 1995.
 - 34- **Touma NJ, Izawa JI, Chin JL:** Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J Urol.* 173: 373-379, 2005.
 - 35- **Pontes JE, Montie J, Klein E:** Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer. *Cancer.* 71: 976-80, 1993.
 - 36- **Brenner PC, Russo P, Wood DP, et al:** Salvage radical prostatectomy in the management of locally recurrent prostate cancer after 125I implantation. *Br J Urol.* 75: 44-47, 1995.
 - 37- **Garzotto M, Wajsman Z:** Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: Results at 5-year followup. *J Urol.* 159: 950-954, 1998.
 - 38- **Neerhut GJ, Wheeler T, Cantini M, et al:** Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 140: 544-549, 1988.
 - 39- **Cheng L, Sebo TJ, Slezak J, et al:** Predictors of survival for prostate carcinoma patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. *Cancer.* 83: 2164-2171, 1998.
 - 40- **Borland RN, Walsh PC:** The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 147: 905-907, 1992.
 - 41- **Stein A, Smith RB, deKernion JB:** Salvage radical prostatectomy after failure of curative radiotherapy for adenocarcinoma of prostate. *Urology.* 40: 197-200, 1992.
 - 42- **Moul JW, Paulson DF:** The role of radical surgery in the management of radiation recurrent and large volume prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 147: 900-902, 1992.
 - 43- **Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, et al:** Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 45: 1000-1006, 1995.
 - 44- **Soanes WA, Gonder MJ, Shulman S:** Apparatus and techniques for cryosurgery of the prostate. *J Urol.* 96: 508-511, 1966.
 - 45- **Onik G, Cohen J, Reyes GD, et al:** Transrectal ultrasound guided percutaneous radical cryosurgery ablation of the prostate. *Cancer.* 72: 1291-1299, 1993.
 - 46- **Gage AA, Baust JG:** Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* 37: 171-186, 1998.
 - 47- **Gage A, Baust JG:** Cryosurgery- a review of recent advances and current issues. *Cryoletters.* 23: 69-78, 2002.
 - 48- **Baust JG, Gage AA:** The molecular basis of cryosurgery. *BJU Int.* 95: 1187-1191, 2005.
 - 49- **Izawa JI, Madsen LT, Scott SM, et al:** Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J Clin Oncol.* 20: 2664-2671, 2002.
 - 50- **Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, et al:** Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: Identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol.* 165: 1937-1941, 2001.
 - 51- **Ghafari MA, Johnson CW, de la Taille A, et al:** Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: The Columbia experience. *J Urol.* 166: 1333-1337, 2001.
 - 52- **Pisters L, Perrotte P, Scott SM, et al:** Patient selection for salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol.* 17: 2514-2520, 1999.
 - 53- **Chin JL, Touma N:** Current status of salvage cryoablation for prostate cancer following radiation failure. *Technol Cancer Res Treat.* 4: 211-216, 2005.
 - 54- **De la Taille A, Hayek O, Benson MC, et al:** Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: The Columbia experience. *Urology.* 55: 79-84, 2000.
 - 55- **Izawa JI, Morganstern N, Chan D, et al:** Incomplete glandular ablation after salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56: 468-472, 2003.
 - 56- **Chin JL, Touma N, Pautler SE, et al:** Serial histopathology results of salvage cryoablation for prostate cancer after radiation failure. *J Urol.* 170: 1199-1202, 2003.
 - 57- **Bales GT, Williams MJ, Sinner M, et al:** Short-term outcomes after cryosurgical ablation of the prostate in men with recurrent prostate carcinoma following radiation therapy. *Urology.* 46: 676-680, 1995.
 - 58- **Han KR, Cohen JK, Miller J, et al:** Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: Preliminary multicenter experience. *J Urol.* 170: 1126-1130, 2003.
 - 59- **Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, et al:** Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol.* 157: 237-240, 1997.
 - 60- **Long JP, Fallick ML, LaRock DR, et al:** Preliminary outcomes following cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinically localized prostate carcinoma. *J Urol.* 159: 477-484, 1998.
 - 61- **Chin JL, Touma N, Abdelhady M, et al:** Patient characteristics and patterns of treatment failure of salvage cryoablation for carcinoma of prostate. *Can J Urol.* 11, 2004.