

Bölüm 3e

Prostat Kanserinde Vasküler Hedefli Fotodinamik Tedavi



Arif ÖZKAN¹

Abdullah Erdem CANDAN²

GİRİŞ

Fotodinamik tedavi (FDT); belli bir dalga boyundaki lazer ışığı radyasyonu maruziyetiyle doku içinde, ışığa duyarlılaştıran bir maddenin aktive edildiği minimal invaziv ablasyon şeklidir. Oksijen varlığında, fotokimyasal bir reaksiyon tetiklenir ve oksidatif ürünler üretilir ve doğrudan sitotoksitate, vasküler oklüzyon ve bir immün yanıt aktivasyonu yoluyla hedeflenen dokunun destrüksiyonu oluşur (1).

İlk olarak 1903'te cilt kanserinin tedavisi için tarif edilen FDT'de çeşitli tümörlerin ablasyonunda çeşitli ajanlar test edilmiş ve kullanılmıştır. Çoğu FDT tekniği, ışığa duyarlılaştırıcının tercihen parankimal hücrelerde birikerek ışık radyasyonu yoluyla lokal hasara neden olduğu hücre hedefli fotokemoterapiye (HTFT) dayanır. Bugüne kadar birçok ajan denenmiş olsa da, klinik kullanım için sadece birkaçı onay almıştır (2).

Prostat kanserinde, görüntülemenin artan kullanımına bağlı olarak kısmen daha erken yaşta tanı konulmasının etkisiyle, son yirmi yılda alternatif bir tedavi yöntemi olarak FDT'ye artan bir ilgi vardır. Radikal prostatektomi ve radyoterapi de dahil olmak üzere, prostat kanserinde uygulanan radikal tedavilerin sebep olduğu idrar kaçırma ve cinsel işlev bozukluğu gibi fonksiyonel zedelenmeler, minimal invaziv tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur (3). Teorik olarak FDT'de üretra ve nörovasküler demetler korunurken, indeks lezyonun te-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., İstanbul arifozk@hotmail.com

² Prof. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., İstanbul erdemcanda@yahoo.com

hemiablasyonunun etkinliği değerlendirilmiş ve önceki faz II çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. On iki ayda 81 erkekte 60'ında (%74) biyopsi negatif geldi. Altıncı ve 12. ayda biyopsileri olan ISUP derece 2 prostat kanserli sekiz hastanın hepsinde 12 ayda negatif biyopsi vardı ve hiçbirine çalışma süresi boyunca müteakip prostat kanseri tedavisi uygulanmamıştır (20).

2016 yılında Azzuzi ve ark.'ı düşük riskli prostat kanserli 413 hastada aktif izlem ile padeliporfin kullanan VHF'yi karşılaştıran ve Avrupada düşük riskli lokalize prostat kanseri tedavisi için VHF'nin onaylanmasına yol açan tek prospektif randomize faz III çalışmasını yayınlamıştır. Ortalama iki yıllık bir takipten sonra, VHF uygulanan hastalarda hastalık ilerleme oranı daha düşük idi (%28'e karşı %58), daha yüksek negatif biyopsi oranı (%49'a karşı %14) ve daha az radyoterapi veya cerrahi ihtiyacı ortaya çıkmıştır (%6'ya karşı %29). İlk 6 ayda VHT grubunda erektil fonksiyon ve işeme işlevinde bir bozulma olduğu gösterilmiştir, ancak iki yıllık takipte diğer sonuçlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılık görülmemiştir. Beklendiği gibi, yan etkilerin hem sıklığı hem de şiddeti VHF ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek idi, ancak çoğu hastada işlemden sonraki ilk birkaç gün içinde meydana gelen hafif veya orta dereceli komplikasyonlar sekel olmadan tamamen iyileşmiştir. Perine bölgesinde ağrı (%15) ve idrar yolu enfeksiyonu (%10) en sık görülen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (21).

Padeliporfin/WST-11 kullanılan vasküler hedefli fotodinamik tedavi; çok sayıda klinik öncesi ve klinik çalışmada gösterildiği gibi, ürolojik kanserler için güvenli ve iyi tolere edilebilir bir tedavidir. Tümör hasarı, spesifik bir ışık aydınlatması üzerine sitotoksik reaktif oksijen radikallerinin salınmasının tetiklediği küçük vasküler yapıların hasarlanmasına ikincil olarak oluşur. Termal olmayan etki mekanizması nedeniyle fonksiyonel sonuçlar üzerinde minimal etkisi ile VHT prostat kanserinde fokal tedavi olarak umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

1. dos Santos AF, De Almeida DR Q, Terra LF, et al. Photodynamic therapy in cancer treatment—An update review. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:25.
2. Nogueira L, Tracey AT, Alvim R, et al. Developments in Vascular-Targeted Photodynamic Therapy for Urologic Malignancies. *Molecules.* 2020;25:5417.
3. Davidson SRH, Weersink R, Haider MA, et al. Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:2293–313.
4. Bugaj, A.M. Vascular targeted photochemotherapy using padoporfin and padeliporfin as a method of the focal treatment of localised prostate cancer—Clinician's insight. *World J. Methodol.* 2016;6:65–76.
5. Nogueira L, Wang L, Fine SW, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: Pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology* 2010;75:472–7.
6. Bedi N, Reddy D, Ahmed HU. Targeting the cancer lesion, not the whole prostate. *Transl. Androl. Urol.* 2020;9:1518–25.

7. Eymerit-Morin C, Zidane M, Lebdai S, et al. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. *Virchows Archiv*. 2013;463:547–52.
8. Madar-Balakirski N, Tempel-Brami C, Kalchenko V ve ark. Permanent occlusion of feeding arteries and draining veins in solid mouse tumors by vascular targeted photodynamic therapy (VTP) with Tookad. *PLoS ONE* 2010;5:e10282.
9. Kimm SY, Tarin TV, Monette S, et al. Nonthermal Ablation by Using Intravascular Oxygen Radical Generation with WST11: Dynamic Tissue Effects and Implications for Focal Therapy. *Radiology* 2016;281:109–18.
10. Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT, et al. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: Recommendations from a consensus panel. *BJU Int*. 2014;113:218–27.
11. Alvim R, Nagar K, Das S, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography with Gallium-68-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Detects Relapse After Vascular-targeted Photodynamic Therapy in a Prostate Cancer Model. *Eur Urol Focus*. 2021;7:472-8.
12. Preise D, Oren R, Glinert I, et al. Systemic antitumor protection by vascular-targeted photodynamic therapy involves cellular and humoral immunity. *Cancer Immunol. Immunother*. 2008;58:71–84.
13. Weersink RA, Forbes J, Bisland S, et al. Assessment of cutaneous photosensitivity of TOOKAD (WST09) in preclinical animal models and in patients. *Photochem. Photobiol*. 2005;81:106.
14. Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink, et al. Vascular Targeted Photodynamic Therapy With Palladium-Bacteriopheophorbide Photosensitizer for Recurrent Prostate Cancer Following Definitive Radiation Therapy: Assessment of Safety and Treatment Response. *J Urol* 2007;178:1974-9.
15. Gertner MR, Bogaards A, Weersink RA, et al. 839 Initial results of a phase III trial of WST09-mediated photodynamic therapy (WST09-PDT) for recurrent prostate cancer following failed external beam radiation therapy (EBRT). *Eur. Urol. Suppl*. 2004;3:212.
16. Azzouzi AR, Barret E, Bennet J, et al. TOOKAD® Soluble focal therapy: Pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer. *World J. Urol*. 2015;33:945–53.
17. Noweski A, Roosen A, Lebdai S, et al. Medium-term Follow-up of Vascular-targeted Photodynamic Therapy of Localized Prostate Cancer Using TOOKAD Soluble WST-11 (Phase II Trials). *Eur. Urol. Focus* 2019;5:1022–8.
18. Trachtenberg J, Weersink R, Davidson SR, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy (pamidoporphin, WST09) for recurrent prostate cancer after failure of external beam radiotherapy: A study of escalating light doses. *BJU Int*. 2008;102:556–62.
19. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: Determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112:766–74.
20. Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int*. 2015;116:888–96.
21. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): An open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:181-91.