



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI METASTATİK HORMONA DUYARLI PROSTAT
KANSERİNDE KEMOHORMONAL TEDAVİNİN TEK BAŞINA
HORMONAL TEDAVİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Renat DADAŞOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2020**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI METASTATİK HORMONA DUYARLI PROSTAT
KANSERİNDE KEMOHORMONAL TEDAVİNİN TEK BAŞINA
HORMONAL TEDAVİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Renat DADAŞOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Sertaç YAZICI**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı'ya;

Üroloji ihtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini bana öğreten başta Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Ergen olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Bu tezin tamamlanmasında eşsiz katkılarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Mesut Altan'a;

Berber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen ve hastane personel ekibine;

Daima benim yanımda olan ve her türlü desteklerini esirgemeyen sevgili babama, anneme ve ablalarıma;

Üroloji uzmanlık eğitim sürecinde bana katlanan sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Renat DADAŞOV

ÖZET

Dadaşov R., Yeni Tanı Metastatik Hormona Duyarlı Prostat Kanserinde Kemohormonal Tedavinin Tek Başına Hormonal Tedavi İle Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2020.

Metastatik hormona duyarlı prostat kanserinde androjen deprivasyon tedavisinden belirli bir süre sonra hastalığın kastrasyona dirençli hale gelmesi ve progresyon göstermesi tanı anındaki tümörde kastrasyon dirençli hücre klonlarının varlığını ortaya koymaktadır. Buradan yola çıkarak ADT'ne erken dönemde dosetaksel KT'nin eklenmesi (kemohormonal tedavi) bu rezistan hücre klonlarına etki etmesi nedeni ile hastalık progresyonunu geciktirdiği ve genel sağkalımı uzatıldığı düşünülmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 07/03/2012-01/02/2018 tarihleri arasında metastatik hormona duyarlı prostat kanseri tanısı konan, kemohormonal ve hormonal tedavi verilen toplam 67 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda iki tedavi yaklaşımının genel sağkalım, PSA progresyonuna geçen süre gibi onkolojik sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmak hedeflenmiştir. Primer tedavi sonrası metastatik prostat kanseri gelişen ve kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar araştırma dışı bırakılmıştır. Toplam 67 hastanın (35 kombine grup ve 32 monoterapi grubu) dahil olduğu çalışmada iki grup arasında tanı yaşı, serum PSA değeri, patolojik ISUP derecesi ve hastalık hacmi parametreleri arasında fark bulunamadı ($p=0.061$, $p=0.905$, $p=0.280$, $p=0.335$, sırasıyla). Kombine tedavi grubunda monoterapi grubuna göre genel sağkalım ve PSA progresyonuna kadar geçen medyan süreler daha uzun olarak bulunmasına rağmen (45 ay vs. 30 ay; 14 ay vs. 9 ay, sırasıyla), iki grup verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülemedi (p=0.280, p=0.134, sırasıyla). Tedavi sonrası takip süresi içerisinde monoterapi grubundaki tüm hastalarda PSA progresyonu görülürken kombine tedavi grubunda olan 4 hastada PSA progresyonu tespit edilememiştir. Ayrıca yine kombine tedavi grubundaki 4 hasta tedavi sonrası non-metastatik hale gelmiş ve bu hastalara definitif tedavi uygulanmıştır (3 hastaya EBRT, 1 hastaya RALP).

Anahtar Kelimeler: Metastatik Prostat Kanseri, Dosetaksel, Androjen Deprivasyon Tedavi

ABSTRACT

Dadashov R., Comparison of Chemohormonal Therapy with Hormonal Treatment Only in Newly Diagnosed Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology. Thesis in Urology. Ankara 2020. The development of progression and castration resistance after a certain period of time after androgen deprivation therapy in metastatic hormone naïve prostate cancer is thought to be associated with the presence of castration-resistant cell clones in the tumor at diagnosis. Therefore, early addition of docetaxel CT to ADT (chemohormonal therapy) causes delay of disease progression and prolong overall survival due to its effect on these resistant cell clones. We retrospectively compared a total of 67 patient's data who was admitted to the Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, between the dates 07.03.2012-01.02.2018 with newly diagnosed metastatic hormone naïve prostate cancer and treated with either chemohormonal and hormonal therapy only. In this study, we aimed to retrospectively compare oncologic outcomes of two treatment modalities such as overall survival and time to PSA progression. Patients who developed metastatic disease after primary treatment and patients with castration-resistant prostate cancer were excluded from the study. There was no difference between two groups of a total of 67 patients (35 in combined and 32 in monotherapy group) in terms of age at diagnosis, PSA value, ISUP grade and disease volume ($p=0.061$, $p=0.905$, $p=0.280$, $p=0.335$, respectively). Although the overall survival and median time to PSA progression were longer in the combined group than in monotherapy group (45 mo vs. 30 mo; 14 mo vs. 9 mo, respectively), no statistically significant difference was observed between the two groups ($p=0.280$, $p=0.134$, respectively). Within follow-up period, PSA progression was observed in all patients on monotherapy group, whereas PSA progression was not detected in 4 patients in combined therapy group. In addition, 4 patients in combined therapy group became non-metastatic after treatment and thereafter definitive treatment was given to these patients (3 received EBRT and 1 underwent RALP).

Key Words: Metastatic Prostate Cancer, Docetaxel, Androgen Deprivation Therapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. AMAÇ	1
1.2. HİPOTEZ.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2. PROSTAT KANSERİ ETİYOLOJİSİ.....	3
2.3. PROSTAT KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR.....	5
2.4. PROSTAT KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI.....	5
2.5. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK TANI.....	6
2.5.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)	6
2.5.2. Prostat Spesifik Antijen ve Türevleri	7
2.5.3. Prostat Biyopsisi.....	8
2.6. PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ	9
2.7. PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME SİSTEMİ	11
2.8. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK EVRELEME	13
2.8.1. T Evresi	13
2.8.2. N Evresi	14
2.8.3. M Evresi	15
2.9. METASTATİK PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ	16
2.9.1. Prognostik Faktörler	17
2.9.2. Androjen Deprivasyon Tedavisi.....	18
2.9.3. Non-Steroid Antiandrojen Monoterapisi.....	18

2.9.4. Aralıklı veya Devamlı Androjen Deprivasyon Tedavisi.....	18
2.9.5. Maksimum Androjen Blokajı.....	19
2.9.6. Kemoterapi ile Kombine Edilmiş ADT.....	19
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
3.1. YÖNTEM	22
3.2. İSTATİSTİK.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ	24
4.2. KOMBİNE TEDAVİ GRUBUNDAKİ HASTA VERİLERİ	26
4.3. PSA PROGRESYONU.....	26
4.4. HASTA SAĞKALIM VERİLERİ.....	28
4.5. PROGRESYON SONRASI UYGULANAN TEDAVİLER.....	29
5. TARTIŞMA	30
5.1. GENEL BİLGİLER	30
5.2. TEDAVİ ÖNCESİ HASTA VERİLERİ.....	31
5.3. KOMBİNE ADT+DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ	32
5.4. TEK BAŞINA ADT ALAN HASTALAR.....	33
5.5. TEDAVİ SONRASI TAKİP VERİLERİ	33
5.6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	35
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR

5-ARİ	: 5-alfa-redüktaz inhibitörleri
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
APK	: Ailesel Prostat Kanseri
AUA	: American Urological Association
BKN	: Biyokimyasal Nüks
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHAARTED	: Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer
EAU	: European Association of Urology
EBRT	: Eksternal Beam Radyoterapi
ED	: Erektile Disfonksiyon
ERSPC	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GSk	: Gleason Skoru
GS	: Genel Sağlıkım
HPK	: Herediter Prostat Kanseri
ISUP	: International Society of Urological Pathology
IV	: İntravenöz yolla
KS	: 99 Tc Kemik Sintigrafisi
KSS	: Kansere Spesifik Sağlıkım
KT	: Kemoterapi
KDPK	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
4K Skor	: The Four Kallikrein Test
LHRH	: Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon Agonistleri
LN	: Lenf Nodu
MAB	: Maksimum Androjen Blokajı
mpMR	: Multiparametrik Prostat MR
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
DK:	: Dose-taksel Kemoterapi
NSAA	: Non-steroid Antiandrojen

P	: Prednizon
PCA 3	: Prostat Kanseri Geni 3
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
PK	: Prostat Kanseri
Po	: Oral yolla
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSA-DT	: PSA İkilene Zamanı
s/t PSA	: Serbest Total PSA Oranı
RT	: Radyoterapi
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RALP	: Robot Yardımlı Laparoskopik Prostatektomi
SPECT	: Single- Photon Emission Bilgisayarlı Tomografi
SS	: Standart Sapma
SWOG	: Southwest Oncology Group
TNM	: Tümör-Nodül-Metastaz
TRİB	: Transrektal İğne Biyopsisi
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
TUR-P	: Prostatın Transüretral Rezeksiyonu
ZA	: Zoledronik Asit

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa:
Tablo 1. Gleason Skorları ve ISUP 2014 Derecelendirme Grupları	11
Tablo 2. EAU 2019 Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi	12
Tablo 3. CHAARTED ve LATITUDE çalışmalarındaki düşük ve yüksek hacim veya risk tanımı.....	17
Tablo 4. SWOG 9346 çalışmasına göre prognostik faktörler	17
Tablo 5. Temel bulgular: kemoterapi ile kombine edilmiş hormonal tedavi.....	20
Tablo 6. Tedavi öncesi hasta özellikleri.....	25
Tablo 7. Kombine tedavi grubundaki KT siklusları.....	26
Tablo 8. Hastaların takip verileri.	27
Tablo 9. Kemohormonal tedavi yaklaşımını karşılaştıran çalışmalara ait veriler.	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa:
Şekil 1. Gleason Gradeleme Sistemi	10
Şekil 2. PSA progresyonuna kadar geçen süreler grafiği.....	27
Şekil 3. Hastaların sağkalım grafiği	28

1. GİRİŞ

1.1. AMAÇ

Erkek popülasyonunda kansere bağlı morbidite ve mortalite oranları incelendiğinde, akciğer kanserinden sonra ikinci en sık rastlanan malignitenin prostat kanseri olduğu bilinmektedir. 2012 yılında dünya genelinde 1,1 milyon prostat kanseri tanısı konulmuş ve bu tüm kanser tanılarının %15'ni oluşturmaktadır (1). Prognostik açıdan, prostat kanseri tanılı hastalar - uzun süre tedavisiz takip olunan vakalardan, kısa sürede yoğun kombine tedavi ihtiyacı olan hastalara kadar geniş hasta grubunu oluşturmaktadır. Güncel prostat kanseri tedavi yöntemlerinin değişen oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olma riskleri göz önünde bulundurulduğunda; en önemli konunun tanıdan sonraki aşamada hastalık prognozunu öngörmek ve hastanın risk durumuna göre en elverişli tedaviyi seçmek olduğu ortaya çıkmaktadır.

Prostat kanseri tanı anındaki serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyesi, parmakla rektal muayene (PRM) sonucu karar verilen klinik evre ve biyopsi sonucunda elde edilen Gleason Skoru dikkate alarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk olarak değerlendiren D'Amico Risk Evrelemesi en yaygın kabulü görmüş ve bu alanda yapılan çalışmalarda kullanılmıştır (2).

Çeşitli evrelerdeki prostat kanserli hastalara uygulanacak tedaviler, European association of Urology (EAU) ve American Urological Association (AUA) tarafından tanı ve tedavi kılavuzlarında net bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen, yüksek risk grubunu oluşturan hastalarda izlenecek tedavi protokolleri üzerindeki tartışmalar devam etmektedir.

İleri evre prostat kanserinde andojen deprivasyon tedavisi (ADT) ilk kez Huggins ve ark. tarafınca 1941 yılında uygulanmıştır (93). Metastatik hormona duyarlı prostat kanserinde uzun süredir standart tedavi yaklaşımı ADT olmuştur. Geçmişte metastatik prostat kanserinde kemoterapi kullanımı kastrasyon direnci gelişen hastalar için rezerve edilmiştir. Literatürdeki derlemeler incelendiğinde

kombine kemohormonal tedavinin hormonal tedaviye göre onkolojik sonuçlar açısından üstün olduğu anlaşılmaktadır (95,96,100).

Çalışmamızda iki tedavi yaklaşımının genel sağkalıma ve PSA progresyonuna kadar geçen süreye etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmak hedeflenmiştir. Primer tedavi sonrası metastatik prostat kanseri gelişen ve kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar ve aralıklı ADT alan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

1.2. HİPOTEZ

Tanı anında metastatik hormona duyarlı prostat kanseri hastalarında dosetaksel kemoterapisi ile androjen deprivasyon tedavisinin (kombine tedavi), tek başına androjen deprivasyon tedavisi (monoterapi) alan hastalara oranla genel sağkalımı uzattığı ve PSA progresyonuna kadar geçen süreyi arttırdığı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Prostat Kanseri, erkeklerde ikinci en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 6. sıradadır. International Agency of Research of Cancer / Dünya Sağlık Örgütü, GLOBOCAN verilerine göre, 2012 yılında dünyada 1.1 milyon kişiye (erkeklerde konulan kanser tanılarının %15'i) prostat kanseri tanısının konulduğu hesaplanmıştır (1,3). Bu nedenle, prostat kanserinin oluşturduğu mortalite ve morbidite dünya genelinde önemli sağlık harcamalarını oluşturmaktadır (3,4).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri verilerine göre, 2009 yılında Türkiye'de prostat kanseri insidansı 36.1/100000'dir (5).

Üroonkoloji Derneğinin önderliğinde (Haziran 2008-Haziran 2009) yapılan ilk ulusal, çok merkezli prospektif epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre, prostat kanserinin tüm yaş gruplarını içeren, yaşa göre insidans hızı 35/100000'dir (6). Diğer taraftan, Doğu ve Güneydoğu Avrupa, Doğu ve orta Asya'da, Avustralya ve Kuzey Amerika'ya göre göreceli olarak daha az rastlanmasının nedenlerinden biri olarak, son ikisinde PSA ile taramalara erişimin daha kolay olması düşünülmektedir (7).

Demografik yaşlanma ile görülme sıklığı artan kanser türü olan PK ile ilgili yapılan otopsi çalışmalarından birinde, her on yıl için kansere yakalanma riskinde yaklaşık 1.7'lik bir artma olduğu, 80 yaş ve üzerinde görülme sıklığının % 55'i aştığı belirtilmiştir (8). Prostat kanserinde beş yıllık sağkalım oranları, güncel tanı ve tedavisindeki gelişmeler sebebiyle %83' lere kadar yükselmiştir (9).

2.2. PROSTAT KANSERİ ETİYOLOJİSİ

Prostat kanseri yaşlanma ile ilgili bir hastalıktır. Elli yaşın altında tanı nadirdir, ancak daha sonraki dekadlarda eksponansiyal olarak artar (10).

Nadiren 50-55 yaş altında tanı konulan prostat kanserleri ise başka boyutta ele alınmalıdır. Çoğunlukla 50 yaş altında PSA testi yapılmadığı için, bu olgular semptomatik olgulardır veya insidental olarak PSA testi ve/veya rektal muayene ile biyopsiye yönlendirilirler. Bir bölümü ise aile öyküsü nedeniyle test yapılan olgulardır (11).

Prostat kanserinin genetik temellerini aydınlatmak üzere bir dizi araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, HOXB13 ve BRCA1/2 mutasyonu tespit edilen hastaların prostat kanseri açısından artmış risk sahip olduğu gösterilmiştir (12,13).

Bazı etnik gruplara dahil olmanın veya ailede PK hikayesinin bulunmasının, hastalığa yakalanma riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (14).

Hereditör PK kriterleri, ailede üç veya daha fazla prostat kanseri vakası olması, üç ardışık nesilde PK izlenmesi ve en az 55 yaş altındayken PK saptanması olarak tanımlanmıştır (15). HPK kriterlerini tam olarak karşılamayan vakaların bir ailede gözlemlenmesi ise ailesel prostat kanseri (APK) olarak adlandırılır (16). Ayrıca, HPK vakalarının sporadik PK vakalarına oranla 6 yıl kadar erken görülmesi sebebiyle, 55 yaşın altında görülen PK vakalarının % 40'nı HPK'lar oluşturmaktadır (17).

Çevresel risk faktörlerinin PK gelişimine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada, Japonya'dan ABD'e göç eden erkeklerde PK insidansındaki artış dikkat çekmiştir (18). Bu çalışmada, çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde genetik faktörlere ek olarak önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur.

Ayrıca, kırmızı et tüketimi, likopen, selenyum ve vitamin E ile PK arasında ilişki saptanmasına yönelik yapılan çok sayıda çalışma, adı geçen maddelerin PK üzerine olan etkilerini net olarak gösterememiştir (19,20). Aşırı alkol tüketimi ile hiç alkol tüketmemenin PK riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (21).

Vitamin D düzeyleri ile PK riski arasında ilişki saptanması amaçlı yapılan araştırma sonuçlarına göre, vitamin D düzeyinin hem düşüklüğü, hem yüksekliğinin artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (22).

Obez hastaların düşük evreli PK açısından düşük risk taşıdığı, ancak yüksek dereceli PK açısından artmış bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (23). Metabolik sendromlu bireylerde yapılan araştırmalarda, üçten fazla metabolik sendrom bileşenine sahip olan hastalarda PK riskinin azaldığı, bunun yanısıra, tek başına hipertansiyon ve bel çevresinin 102 cm'den büyük olmasının PK riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (24).

Serum kolesterol düzeyi ile PK arasında bir ilişki saptanmamıştır (25). Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan gonore ile artmış PK arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (26).

5-alfa-redüktaz inhibitörleri (5-ARİ) kullanımı ile PK riski arasında yapılan çalışmalarda, 5-ARİ kullanımının düşük evreli PK gelişimini engellediği, fakat yüksek riskli PK gelişimi riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Gonadal yetmezlik sebebiyle testosteron replasman tedavisi alan hastalarda, bu tedavilerin PK riskini arttırmadığı gösterilmiştir (28).

2.3. PROSTAT KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR

Bilindiği üzere, PK genellikle herhangi bir belirti ve bulgu vermeden ilerleyen bir hastalıktır. İleri evrede nadiren erektil disfonksiyon, hematospermi, hematüri ve pelvik ağrı gibi şikayetle, bazen de metastaza bağlı ağrı ile prezente olabilir.

2.4. PROSTAT KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI

Toplum taraması, erken tanı amaçlı yapılan test ve muayenelerle asemptomatik hastaların tanı almasıdır. Taramada amaç hastalığın sebep olabileceği

mortalite ve yaşam kalitesinde yol açabileceği olumsuz durumları olabildiğince azaltmaktır.

Prostat kanserinde yapılan toplum taraması halen tartışmalı konulardan birisidir (29). Güncel prostat kanseri izlem protokollerine göre; herhangi bir müdahale yapılmaksızın takip önerilen hastalardan, bir kısmına radyoterapi, bir kısmına da kemoterapötik ajanlar önerilmektedir. Diğer taraftan, klinik anlamsız kabul edilebilecek, prognozu iyi kanserlerde uygulanabilen aşırı tedavi girişimleri, hasta için morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (30). Bu konuda yapılan bir derlemenin sonucuna göre, toplum taramasının, tanı konulan PK sayısını arttırırken, PK spesifik sağkalımı ve genel sağkalımı arttırmadığı ortaya konmuştur (31).

Güncel PK tarama önerileri, yaşam beklentisi 15 yıldan fazla olan, performans durumu iyi ve bilgilendirilmiş hastalarda uygulanabilir (7). Genel erkek popülasyonunda 50 yaş üzeri hastalar; ailesinde PK hikayesi olan 45 yaş üzeri hastalar; 45 yaş üzeri Afroamerikalılar; 40 yaşında PSA >1 ng/ml veya 60 yaşında PSA >2 ng/ml olan hastalar gibi risk gruplarının taranması da önerilmektedir (32,33,34).

2.5. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK TANI

Genellikle yüksek serum PSA değeri veya anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulguları prostat kanseri tanısına yönlendirir.

2.5.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PK genellikle periferel zondan kaynaklandığı için, tümör hacminin 0.2 ml üzerinde olduğu durumlarda PRM ile tespit edilebilir (7). Tümör fizik muayenede normal prostat dokusuna göre daha sert kıvamlı dokuya sahip nodül şeklinde hissedilir. PRM'de anormal bulgular genellikle yüksek Gleason skoru ile ilişkilendirilir ve biyopsi endikasyonudur (35). Yaklaşık 1/5 hastada sadece PRM ile (PSA değerlerinden bağımsız) prostat kanseri tanısı konulabilir (36).

2.5.2. Prostat Spesifik Antijen ve Türevleri

Prostat epitelyal hücrelerden salgılanan human kallikrein grubundan bir serin proteaz olan PSA, ejakulatın likefiye hale getirilmesinden sorumludur (37).

PSA, kansere özgün olmayıp, organ-spesifik bir belirteçtir. Yükselmiş PSA değerleri, PK'ne işaret edebileceği gibi, benign prostat hiperplazisine (BPH), akut veya kronik prostatite ve diğer selim durumlara da işaret edebilir (38). Buna rağmen, PRM ve TRUS' e göre kanseri göstermede PSA tek başına daha başarılıdır (39).

PSA için standartize edilmiş değer aralığı yoktur (40). Bazı çalışmalara göre, PSA değeri 1 ng/ml'nin altında olan hastalarda bile PK riskinin %10 civarında olduğu bildirilmiştir (41).

PSA'nın tanı değerini arttırmak için PSA türevleri denilen bir takım parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan PSA dansitesi, serum PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen bir değer olup, yüksek olması PK riskinin yüksekliği ile koreledir. PSA ikilenme zamanı PSA'nın üstel artış yaptığı zamanı; PSA yükselme hızı ise bir yıl içerisinde PSA değerindeki ng/ml cinsinden artışı ifade etmektedir. Adı geçen parametrelerin tedavi almış hastalarda takip sırasında önemli rolü olabilmesine rağmen ilk tanı sırasında tek başına PSA'ya karşı üstünlükleri yoktur (42-44).

Serbest PSA/ Total PSA (s/t PSA) oranı özellikle PSA değeri 4 ng/ml'den yüksek olan hastalarda BPH ile PK'ni birbirinden ayırmada yardımcı olabilir. Serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde s/t PSA oranı 0,10' un altında olanlarda kanser oranı % 56 civarındayken, 0,25'ten büyük olanlarda bu oran %8'e kadar düşmektedir (45). PSA değeri 10 ng/ml'den yüksek hastalarda veya kanserli hastanın takibinde s/t PSA kullanılmamaktadır.

Serum bazlı belirteçlerden FDA onaylı 4K Skoru (serbest, intakt, total PSA ve kallikrein-benzer peptidaz 2 [hK2]) ve Prostate Health Index (serbest, total PSA ve [-2] pro-PSA izoformu) piyasada bulunmaktadır. Her iki testin kullanım amacı PSA testi bakılan erkeklerde gereksiz biyopsilerin önüne geçmektir. PSA değeri 2-10

ng/ml arasında olan erkeklerde 4K Skoru ve PHI testinin kullanımının, klinik önemli PK'ı tespit etmede başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46-48).

İdrar bazlı belirteç olan Prostat Kanseri Geni 3 (PCA3), prostat masajı sonrası idrarda bakılan prostata spesifik bir çeşit mRNA'dır. Bu parametre PK vakalarında yükselme eğiliminde olup, esas olarak tekrarlayan negatif biyopsili hastalarda PK riskini öngörmede kullanılmaktadır (49-50).

2.5.3. Prostat Biyopsisi

Prostat kanseri şüphesi uyandıran PSA yüksekliklerinde ve/veya anormal PRM bulguları varlığında prostat biyopsisi kararı verilir. Bazı durumlarda PSA değerlerinde saptanan sınırlı yükselmelerde biyopsi kararından önce, PSA yükselmesine sebep olabilecek idrar yolu enfeksiyonları, ejakulasyon veya prostat manipülasyonu gibi faktörler ekarte edilip, birkaç hafta sonra aynı laboratuarda tekrar PSA ölçümü yapılmalıdır (51). Asemptomatik PSA yüksekliği saptanan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (52).

Günümüzde prostat biyopsisi TRUS eşliğinde veya transperineal yöntemlerle yapılmaktadır. Her iki yöntemin de PK tanısı koymada birbirine bir üstünlüğü gösterilememiştir (53).

Biyopsi planlanan hastalarda profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımı ve biyopsi sırasında lokal anestezi ile periprostatik blok yapılması önerilmektedir (54).

Biyopsi yapılırken prostat bezinin periferal zonunun her bölgesinden parça alınmasına dikkat edilmeli, bu nedenle prostat bezi sağdan sola ve apekten tabana kadar taranmalı, şüpheli PRM bulguları varlığında o bölgeden ayrıca örnekleme yapılmalıdır. Biyopsi sırasında rutin olarak 10-12 parça alınması önerilmektedir (55). Re-biyopsilerde transizyonel zon örnekleme de mutlaka yapılmalıdır (56). Önceki biyopsi veya biyopsileri negatif olan hastalarda saturasyon biyopsisi denilen, 20'den fazla örneğin alındığı biyopsi yöntemi de uygulanabilir (57). PK tanısı koymak amacıyla prostatın transüretral rezeksiyonu (TUR-P) yapılmamalıdır (58). Biyopsi

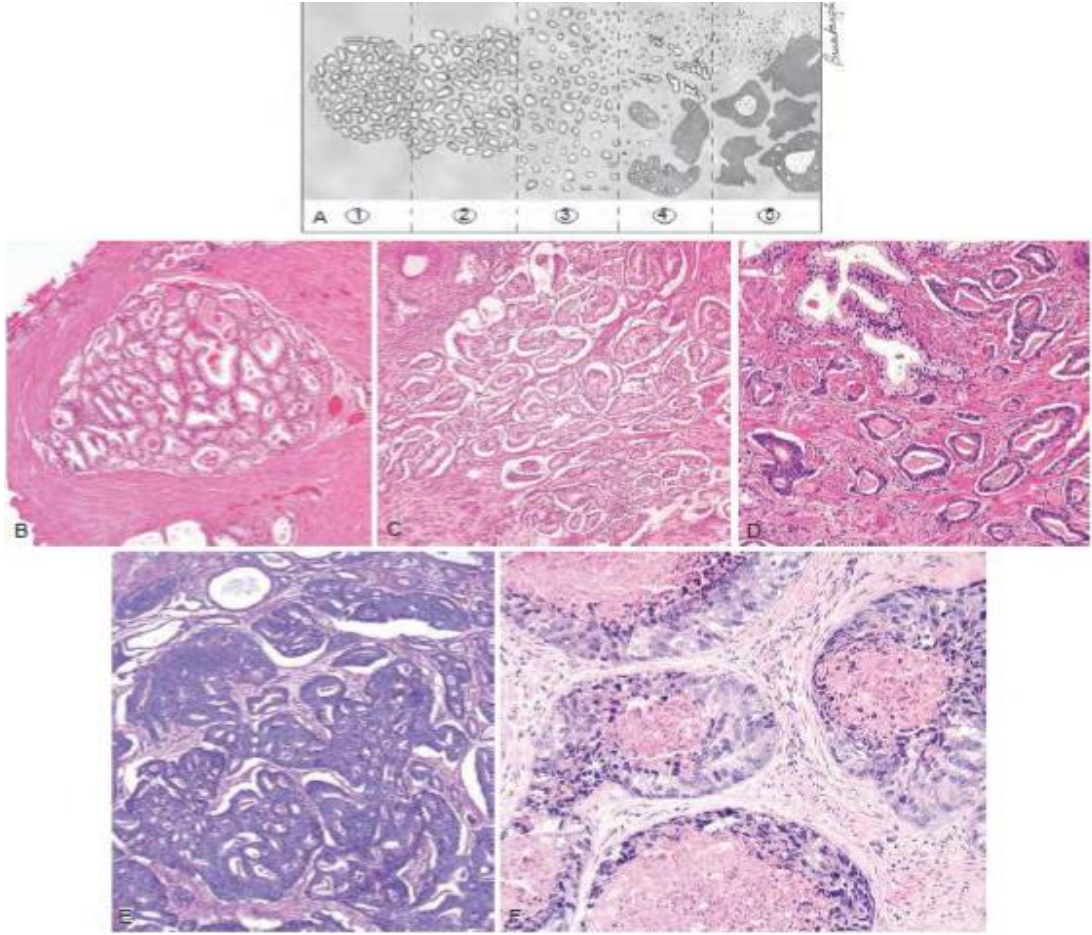
planlanan hastalarda profilaksi amacıyla oral ve intravenöz kinolon grubu antibiyotikler verilebilir. Ancak son yıllarda artmış kinolon rezistansı sebebiyle, biyopsi sonrası oluşabilecek ciddi enfeksiyonları önlemek amacıyla, kullanılacak antibiyotiğin yerel enfeksiyon komitelerince bölgedeki bakterilerin direnç paternleri dikkate alınarak seçilmesi oluşabilecek komplikasyonları azaltmada yardımcı olabilir (59).

EAU Prostat Kanseri Kılavuzuna göre, sonucu negatif gelen biyopsilerden sonra artan veya sürekli yüksek seyreden PSA değerleri, şüpheli PRM bulguları, daha önce yapılan biyopside atipik küçük asiner proliferasyon varlığı, intraduktal karsinom varlığı veya pozitif multiparametrik prostat MR (mpMR) bulguları varlığında re-biyopsi önerilmektedir (7). Re-biyopsi planlanan hastalara PCA3, 4K Skor, PHI gibi testler risk değerlendirmesi için yardımcı olabilir. Bu yönde yapılan çalışmaların sonucunda TRUS bulgularının PK tanısına katkısı gösterilememiştir (60). Diğer yandan, mpMR bulguları, özellikle Gleason skoru > 7 olan hastalarda PK tespitinde önemli katkılarda bulunabilmektedir (61).

Prostat biyopsisi sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar (hematospermi, hematüri, rektal kanama, ateş, üriner retansiyon, prostatit, epididimit gibi) konusunda hasta işlem öncesi ayrıntılı olarak aydınlatılmalıdır.

2.6. PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ

Günümüzde PK histopatolojik sınıflandırılmasında kullanılan en geçerli sistem Dr. Donald Floyd Gleason tarafından ilk kez 1966 yılında tanımlanmış ve günümüz bilgileri ışığında güncellemelere uğramış Gleason Skorlama sistemidir (62-64). Gleason derecenlendirme sistemi, küçük büyütmelerde tümör hücrelerinin glandüler paternine göre yapılır. Sitolojik özellikler tümörün grade belirlemede rol oynamaz.



Şekil 1. Gleason Gradeleme Sistemi

A-Şematik diyagram B-Gleason 1:Kapalı şekilde paketlenmiş glandların çevresini saran nodüller C-Gleason 2:Nodülün etrafı daha gevşek glandlarla düzenlenmiştir D-Gleason 3:Benign glandlara infiltrate olan küçük glandlar E-Gleason 4:Geniş irregüler ve cribriform paterndeki glandlar F-Gleason 5:Santralde komedonekrozun eşlik ettiği solid tümör yuvaları

International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından 2005 yılında güncellenen Gleason Skorlama sistemine göre, kanser dokusunda iki adet patern birlikte izlenildiği takdirde, en sık görülen histolojik patern primer yazılır; ikinci sıklıkta görülen patern sekonder olarak not edilir (65). Kanser dokusunda tek paterne ait histolojik görünüm varlığında, hem primer, hem sekonder patern olarak not edilir. Değerlendirilen örneğin üç paternli olduğu durumlarda, en sık görülen patern primer patern olarak yazılır ve ikinci patern sıklığına bakılmaksızın yüksek dereceli olan patern olarak not edilir, ancak % 5'in altında görülen paternler sekonder olarak yazılmamalı, tersiyer (üçüncü) patern olarak ayrıca not edilmelidir. Gleason Skor

3'ün altında olan paternler artık rapor edilmemektedir. Toplam Gleason skoru ise birincil ve ikincil paternlerin sayısal olarak toplanmasıyla hesaplanır.

Total Gleason Skorları 7 olan Gleason 3+4 ve Gleason 4+3 kanserler gibi aynı toplam Gleason skoruna sahip prostat kanserleri, prognoz açısından belirgin farklılık göstermektedir (66). Bu sebepten, benzer risk gruplarını bir arada toplamak, karışıklığı azaltmak ve doğru risk gruplarının doğru tedaviye ulaşmaları konusunda klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla 2014 yılında 'International Society of Urological Pathology' ISUP evresi tanımlanmış, prostat kanseri tanımlanırken kullanılması güncel EAU kılavuzlarında 'kuvvetli' seviyesinde önerilmiştir (Tablo1) (66-67).

Tablo 1. Gleason Skorları ve ISUP 2014 Derecelendirme Grupları

Gleason Skoru	ISUP derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

2.7. PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME SİSTEMİ

PK'nin klinik evrelemede hastalığın yaygınlığını anlamak amacıyla tedavi öncesi parametreler kullanılır. Bu evreleme progresyonu tahmin etmeye ve doğru tedaviye karar verilmesine olanak sağlar. Tedavi öncesinde kullanılan parametreler; PRM (Klinik T evresi), PSA ve deriveleri, biyopsi raporları ve radyolojik görüntülemelerdir. Bu görüntüleme yöntemleri ile N ve M sınıflandırması yapılmaktadır.

TNM sınıflaması, ilk kez 1975 yılında AJCC (American Joint Committee of Cancer) tarafından kabul edilmiş, zamanla çok sayıda modifikasyon geçirerek günümüze ulaşmıştır.

Tablo 2. EAU 2019 Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi

T- Primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör, Non-palpabl
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
T2	Prostat içinde palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki loba da uzanım gösteren tümör
T3	Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör
T3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)
T3b	Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levatör kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör
N-Bölgesel lenf Düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlerinde metastaz Var
M- Uzak Metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

Patolojik evreleme genellikle klinik TNM evrelemesi ile paralellik gösteriyor ve dokunun histopatolojik değerlendirilmesine dayanıyor. Artık T2a, T2b veya T2c'nin sadece klinik evrelemede kullanıldığı, patolojik evrelemede pT2 olarak raporlanması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca prostatın apeksine veya kapsülünün içine olan invazyon da T2 olarak değerlendirilmelidir.

2.8. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK EVRELEME

PK'nin klinik evrelemesinde, tedavi öncesindeki parametreler hastalığın yaygınlığını, prognozu tahmin etmeyi ve tedavi kararını belirlemeyi sağlar. Bu aşamada, PRM (özellikle T evresi için), PSA ve deriveleri, biyopsideki kanserin özellikleri ve radyolojik görüntülemeler kullanılırken pelvik lenf nodu disseksiyonu nadiren kullanılmaktadır.

2.8.1. T Evresi

Lokal tümör evrelemesinde tedavi kararını verebilmek için öncelikle organa sınırlı (T1/T2) ve ekstraprostatik hastalık (T3/T4) belirlenmelidir. Hastaların %50'sinden azında PRM ile bu karara varılabilmektedir (68). PRM, patolojik evreyi tahmin etmede sınırlı yeteneğe sahip olmakla birlikte serum PSA seviyesi arttıkça tümörün evresi de artar (69). İğne biyopsisinde kanserli dokunun yüzdesi, pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik yayılımı gösterme konusunda iyi bir prediktördür (70). Biyopside tümörlü korların sayısı arttıkça lenf nodu invazyonu riski de artmaktadır (71). Ancak patolojik evreyi tahmin etmek için T evresi, serum PSA sonucu ve Gleason Skoru birlikte değerlendirilmelidir (72). Böylece sinir koruyucu cerrahi ve lenfadenektomi kararı verilebilir.

Seminal vezikül invazyonu, lokal relaps ve uzak metastaz için iyi bir prediktördür (73). Sistemik biyopside prostatın bazisinde tümör varlığı seminal vezikül invazyonu riskini arttırmaktadır (74).

2.8.2. N Evresi

N evrelemesi sadece tedavi kararını değiştirecekse yapılmalıdır. Yüksek PSA (>20 ng/ml), T2b-T3 evresi, patolojik olarak kötü differansiasyon ve perinöral invazyonun varlığı lenf nodu metastazı riskini arttıran parametrelerdir (75). Lenf nodu metastazını tahmin etmede tek başına PSA kullanmak yerine nomogramları kullanmak daha uygundur. Gleason 4 paterninin varlığı, N1 hastalık riskini artırır. Predominant Gleason 4 paterni varlığında ya da 3 kordan fazla Gleason 4 varlığında nodal metastaz ihtimali %20-45 arasındadır (76).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ve MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

BT ve MRG, lenf nodlarının boyutu ve morfolojisine göre indirekt olarak lenf nodu invazyonunu gösterebilir. Ancak metastatik olmayan lenf nodları da birçok farklı boyutta olabileceği ve üst üste denk gelip metastatik gibi değerlendirilebileceği, mikroskobik invazyonun bu kesitsel yöntemlerle görülemeyeceği, metastatik olmayan lenf nodlarının birçok bölgede bulunabileceği ve boyutları konusundan kesin bir görüş bulunmadığı akılda tutulmalıdır (77). BT ve MRG'nın lenf nodu metastazı saptamada duyarlılıkları %40'ın altındadır (78). Yapılan bir çalışmada 654'ünde lenf nodu metastazı olan (lenf nodu disseksiyonu ile tanı konan) 4264 hastanın preoperatif çekilen BT'lerinde sadece 105 hastada lenf nodu metastazı saptanmış olup (79) özellikle mikroskobik LN invazyonu, Gleason Skoru <8, PSA <20 ng/ml veya lokalize hastalıkta hastaların %1'inden azında BT ile tespit edilebilmektedir (80).

EAU 2019 Kılavuzu BT ve MRG'nin düşük duyarlılıkları nedeniyle düşük riskli hastalarda lenf nodu metastaz tespitinde kullanılmaması gerektiğini belirtip bu yöntemlerin yüksek riskli hastaya saklanması daha doğru olacağını bildirmektedir (7).

Kolin PET/BT

Kolin, biyokimyasal olarak hücre membranındaki fosfatidil kolinin yapısına katılır, bu nedenle hızlı çoğalan malign hücrelerde kolinin tutulumu artar. C11 kolin ve F18 kolin PK hastalarında kullanılmaktadır. Lenf nodu metastaz tespitinde özgülüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılıkları %10-73 arasında olup düşüktür (81). Bu nedenle lenf nodu metastazı tespit etmek amaçlı kolin PET/BT klinik olarak kabul görmemektedir.

GA68 PSMA-PET BT

Prostat spesifik membran antijen (PSMA), tip 2 transmembran glikoproteini olup prostat kanseri epitelyal hücrelerinde eksprese olur. Normal prostat hücrelerinde sitozolde yer alan PSMA, kanserli hücrelerde epitelde yer alır.

İmmunohistokimyasal çalışmalarda PSMA ekspresyonu indifferansiye, metastatik veya hormona dirençli kanserlerde daha fazla artış göstermiş olup, ekspresyon ile prognoz arasında pozitif korelasyon görülmüştür (82). Ga68 PSMA ile yapılan çalışmalarda primer evrelemede, özellikle yüksek riskli hastalarda, kemik ve lenf nodu metastazlarını daha yüksek duyarlılıkla saptayabileceği yönünde sonuçlar yayınlanmaktadır (83-84). Aynı zamanda küratif amaçlı kanser tedavisi sonrası takipte progresif PSA yükselişi olan hastalarda, bu yöntemle 1 cm'den küçük nüks ve metastaz odakları gösterilebilir (85).

2.8.3. M Evresi

KEMİK SİNTİGRAFİSİ

^{99m}Tc – Kemik Sintigrafisi (KS) PK tanısı konulan hastalarda en sık kullanılan yöntem olup, “Single-photon emission” bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ile kombine edildiğinde şüpheli lezyonların da ayrımının yüksek hassasiyetle yapılabildiği bir yöntem haline gelmektedir (86). KS hakkında yapılan bir meta

analizde hasta düzeyinde hassasiyet %79, özgüllük %82; lezyon düzeyinde hassasiyet %59 ve özgüllük ise %75 olarak bulunmuştur (87). Literatürde KS hakkında yapılmış 23 ayrı çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir araştırmada serum PSA değerine göre KS'nin pozitif çıkma oranları PSA<10 ng/ml ise %2.3; PSA 10,1-19,9 ng/ml ise %5.3 ve PSA 20,0-49,9 ng/ml ise %16.2 olarak bulunmuştur (79). Serum PSA seviyesi yüksekliği kemik metastazının bir işareti olabilese de, semptomatik hastalarda serum PSA değeri dikkate alınmaksızın KS yapılması önerilmektedir (79).

Diğer Yöntemler

18F-Sodyum florid (18F-NaF) PET-BT, KS'ne kıyasla benzer özgüllüğe sahip olmakla birlikte hassasiyet açısından daha üstündür. Ancak LN metastazlarını ayırt etmedeki başarısızlığı ve KS'ne göre daha yüksek olan maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (88). Kolin PET-BT'in KS'ne göre hassas olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır ancak, daha yüksek özgüllüğe sahip olması nedeniyle daha çok şüpheli lezyon değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (89). Difüzyon ağırlıklı tüm vücut ve aksiyel MRG; klasik KS'den, BT ile kombine edilmiş KS'den, Kolin PET-BT'den daha yüksek hassasiyete sahiptir (87,90). Kolin PET-BT'nin ve MRG'nin KS'ne kıyasla daha yüksek oranda doğru sonuçlar vermesine karşılık, hastaların ilk tanı değerlendirmelerindeki kullanımları güncel literatürde hala tartışmalı konular olup, kliniklerde yaygın olarak KS kullanılmaktadır (91).

2.9. METASTATİK PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ

Şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalarda M1 hastalık tanımı BT ve kemik sintigrafi bulgularına dayanmıştır.

2.9.1. Prognostik Faktörler

Yeni tanı metastatik PK'nde medyan sağkalım 42 aydır (92). M1 popülasyonun heterojen olduğu bilinmektedir. Sağkalımı etkileyen prognostik faktörler arasında kemik lezyonlarının sayısı ve lokalizasyonu, viseral metastaz varlığı, ISUP derecesi ve bazal PSA değeri gibi faktörler gösterilebilir. Hastalık hacmi potansiyel bir öngörü faktörü olarak ilk kez CHAARTED çalışmasında belirtilmiştir (96-98) (Tablo 3).

Tablo 3. CHAARTED ve LATITUDE çalışmalarındaki düşük ve yüksek hacim veya risk tanımı

	Yüksek	Düşük
CHAARTED (hacim)	En az 1 tanesi omurga sütunu dışında olmak şartıyla ≥ 4 kemik lezyonu veya viseral metastaz varlığı	Yüksek olmayan
LATITUDE (risk)	≥ 2 yüksek risk özelliklerin olması <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 kemik metastazı • Viseral metastaz • ≥ 4 İSUP derecesi 	Yüksek olmayan

SWOG 9346 çalışmasında 7 aylık ADT sonrası bakılan PSA düzeyine göre 3 farklı prognostik grup oluşturulmuştur (99) (Tablo 4).

Tablo 4. SWOG 9346 çalışmasına göre prognostik faktörler

7 aylık kastrasyon sonrası PSA düzeyi	Medyan sağkalım
< 0,2 ng/ml	75 ay
0,2 < 4 ng/ml	44 ay
> 4 ng/ml	13 ay

2.9.2. Androjen Deprivasyon Tedavisi

50 seneden fazla zamandır standart tedavi olarak primer ADT kullanılmaktadır. ADT'nin spesifik tiplerinden olan ister orşiektomi isterse de LHRH agonisti veya antagonisti olsun birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Yalnız spinal kord kompresyonu gelişecek hastalarda bilateral orşiektomi veya LHRH antagonisti tercih edilecek seçeneklerdir (101).

2.9.3. Non-Steroid Antiandrojen Monoterapisi

Cochrane meta analiz sonuçlarına göre, NSAA monoterapisi kastrasyonla karşılaştırıldığında genel sağkalım, klinik progresyon, tedavi başarısızlığı ve yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma açısından daha az etkili bulunmuştur (102).

2.9.4. Aralıklı veya Devamlı Androjen Deprivasyon Tedavisi

Devamlı ADT'ne karşı aralıklı ADT'ni savunan iki görüş vardır. Aralıklı tedavinin androjen refrakter hastalığa geçişi geciktirdiği ve ADT'ne bağlı yan etkilerin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu konuda metastatik hastalıkta yapılmış olan en önemli çalışma, SWOG 9346'dır (103). Çalışmaya 3040 M1b PK hastası içerisinde aralıklı tedavi kriterlerine uyan 1535 hasta dahil edilmiştir. 7 aylık indüksiyonu takiben PSA <4 ng/ml olan hastalara aralıklı tedavi başlanmıştır. PSA >20 ng/ml olması veya semptomların başlaması durumunda yeniden ADT'ne başlanmıştır. Hastalar ADT altındayken PSA yükselmesi ve klinik progresyon görülmesi durumunda KDPK olarak kabul edilmiş ve aralıklı tedavi sonlandırılmıştır. Bu çalışmada aralıklı tedavinin sürekli tedaviden bir eksiklik doğurduğu kanaatine varılamamış olsa da avantajı da gösterilememiştir. Ayrıca bu çalışmada M1b hastalarının yalnızca %50'sinin aralıklı tedavi rejimine uygun olabildiği sonucu da çıkmaktadır. Benzer çalışmalarda da bu iki yöntem arasında toplam sağkalım ve hastalık spesifik sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır

(104). Ancak yan etki profili ve tedavi maliyeti göz önüne alındığında aralıklı tedavi avantajlı görünmektedir.

2.9.5. Maksimum Androjen Blokajı

Cerrahi kastrasyon veya LHRH agonist tedavisine antiandrojen eklenmesi fikri, kastrasyon ile testiküler androjenler azalırken adrenal kaynaklı androjenlerin PK progresyonunda rol oynadığı düşüncesiyle ortaya çıkmıştır. Geçmiş çalışmalarda kombine androjen blokajının sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmişse de, metastatik hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada cerrahi kastrasyon ve flutamid kombinasyonun tek başına cerrahiye oranla sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (105). Yalnızca nonsteroidal antiandrojenlerin değerlendirildiği sistematik derlemede MAB'nın monoterapiye göre %5 daha fazla bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (106).

2.9.6. Kemoterapi ile Kombine Edilmiş ADT

Bu konuyla ilgili yapılan 3 büyük randomize kontrollü çalışmada tek başına ADT ve ADT'ne ek olarak dosetaksel tedavisi karşılaştırılmıştır (95,96,100). Dosetaksel, ADT tedavisi başladıktan 3 ay sonra başlanmış ve 3 haftada bir kez doz tekrarlanmıştır. 3 çalışmanın da esas hedefi genel sağkalım olmuştur. Temel bulgular tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Temel bulgular: kemoterapi ile kombine edilmiş hormonal tedavi

	STAMPEDE James		GETUG Gravis		CHAARTED Sweeney	
	ADT	ADT+Dosetaksel+P	ADT	ADT+ Dosetaksel	ADT	ADT+ Dosetaksel
n	1,184	592	193	192	393	397
Yeni tanı M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Dahil edilme kriteri	Uzun süreli ADT planlanan hastalar -yeni tanı M1 veya N+ durumu -lokal ileri (cT3/T4, ≥ 4 ISUP derecesi, PSA ≥ 40 ng/ml en az ikisi bulunmalı) -lokal tedavi sonrası nüks gelişenler (PSA > 4 ng/ml ve PSA- DT < 6 ay veya PSA > 20 ng/ml veya nodal veya metastatik relaps gelişmesi)		Metastatik hastalık Karnovski Skoru $\geq 70\%$		Metastatik hastalık ECOG PS 0,1 ve 2	
Primer amaç	GS		GS		GS	
Medya n takip süresi (ay)	43		50		29	
HR (95% CI)	0,78 (0,66-0,93)		1,01 (0,75-1,36)		0,61 (0,47-0,80)	
Yalnız M1						
n	1,086					
HR (95%CI)	0,76 (0,62-0,92)					

GETUG-15 çalışmasındaki hastalar yeni tanı de novo veya tedavi sonrası gelişen M1 PK olan hastalardır. Bu hastalar aldıkları tedavilere ve Glass risk faktörlerine göre stratifiye edilmişlerdir (107). CHAARTED çalışmasında da benzer dahil edilme kriterleri mevcuttu ve hastalar hastalık hacmine göre stratifiye edilmişlerdi; yüksek hacimli hastalık viseral metastaz varlığı ve/veya ≥ 4 kemik lezyonun bulunması (lezyonlardan en az 1 tanesi omurga ve pelvis dışında olmak şartıyla) olarak tanımlanmıştır (96). STAMPEDE çalışmasında kontrol ADT monoterapi grubunda 1184 hasta varken, diğer 2 grubu dosetaksel+ADT (n=593) ve dosetaksel+zoledronik asit (n=593) oluşturmuştur. Çalışmaya dahil olma kriterleri, M1 veya N1 hastalık veya klinik T3/T4, PSA ≥ 40 ng/ml, ISUP 4-5 derece kriterlerinden en az ikisine sahip olma şeklinde belirlenmiştir. Ayrıca lokal tedavi sonrası nüks gelişen ve belirtilen kriterlerden birisine sahip olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir (PSA ≥ 4 ng/ml ve PSA-DT <6 ay olması veya PSA >20 ng/ml veya N1 veya M1 hastalık). Hastalık hacmine göre stratifikasyon yapılmamıştır (100). Her 3 çalışmada da hematolojik toksisite ön planda olup, %12-15 oranında grade 3-4 nötropeni ve %6-12 oranında febril nötropeni gözlenmiştir. ADT ile dosetaksel kombine tedavisinin öneri derecesi özellikle ilk başvuruda M1 olan ve genel durumu kemoterapi almaya uygun olan hastalarda EAU 2019 kılavuzunda “kuvvetli” olarak önerilmiştir (108).

GETUG-AFU 15 ve CHAARTED çalışmalarının subgrup analiz sonuçlarına göre ADT’ne dosetaksel eklenmesinden en çok yarar görecektir hasta grubu de novo metastatik yüksek hacimli hastalığı olanlardır (95,96).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. YÖNTEM

Çalışma için gerekli olan etik kurul izni için, girişimsel olmayan klinik araştırmalar çalışma protokolü hazırlanarak Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, 16969557-2004 sayı numarası ile 06.11.2018 tarihinde çalışma onayı alınmıştır. 07.03.2012 ve 01.02.2018 tarihleri arasında tanı anında metastatik hormon duyarlı prostat kanserli hastalar çalışmaya dahil edilip kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDPK) olan ve primer tedavi sonrası metastatik hastalık gelişen hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Toplam 67 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar transrektal iğne biyopsisi, prostatın transüretal rezeksiyonu ve metastatik lezyondan alınan biyopsi ile tanı almışlardır. Prostat kanseri tanısı alan hastaların hepsinin PSA değeri, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kayıt edilip, tüm hastalara metastaz taraması yapılmıştır (abdomen tomografi, kemik sintigrafisi, Ga-68 PSMA PET/BT). Tanı anında viseral metastazı ve/veya ≥ 4 kemik tutulumu olanlar yüksek hacimli hastalar olarak değerlendirilmiştir. Hastalar patoloji raporlarındaki Gleason Skorları baz alınarak "International Society for Urological Pathology 2014 Grades" sınıflamasına göre 1'den 5'e kadar gruplandırıldı. Dosetaksel ve ADT alan grup kombine tedavi grubu yalnız ADT alan grup ise monoterapi grubu olarak belirlenmiştir. Her iki gruba da metastatik hormona duyarlı prostat kanseri tanısı konulduktan sonra ADT başlanmış olup kombine tedavi alacak gruba en geç üç ay içinde dosetaksel tedavisi başlanmıştır. Dosetaksel 21 günde bir 75 mg/m² dozunda uygulanmış olup, KT infüzyonundan 12 saat, 3 saat ve 1 saat öncesinde oral deksametazon verilmiştir. KT öncesinde hastalara iv feniramin hidrojenu maleat ve ondansetron hidroklorür dihidrat ile premedikasyon verilmiştir. KT siklusları süresince hastalara prednizolon 2×5mg verilmiştir.

Takipte 3 ayda bir PSA ve testosteron düzeyine bakılmış olup, PSA progresyonu, tedavi sonrası ulaşılan nadir PSA düzeyinden 2 hafta aralıklarla, en az iki kez %50 ve üzerindeki artış olarak belirlenmiştir. PSA progresyonu olan veya

sempomatik hastalara metastaz taraması yapılmıştır. Tanı ile PSA progresyonu arasındaki zaman PSA progresyonuna kadar geçen süre olarak değerlendirilmiştir.

Her iki tedavi grupları arasındaki demografik veriler, klinik veriler, genel sağkalım ve PSA progresyonuna kadar geçen süre karşılaştırılmıştır.

3.2. İSTATİSTİK

Tanımlayıcı istatistik olan niteliksel değişkenlerde sayı ve yüzde, sayısal değişkenlerde ortanca (en küçük değer-en büyük değer) ve ortalama±standart sapma verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada parametrik test varsayımları sağlandığı durumda sayısal değişkenler için "iki bağımsız ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" kullanılmış olup, sağlanamadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Örnek genişliğine bağlı olarak normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilks veya Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile; grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile test edilmiştir. Sağkalım analizi için Kaplan Meier yöntemi kullanılmış olup, sağkalım eğrileri verilmiştir. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması için Log Rank testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde yanılma düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

35 (%52,2) hastanın kombine tedavi, 32 (%47,8) hastanın monoterapi grubunda olduğu görülmüştür. Hastaların ortanca tanı yaşı 66 yıl, ortalama PSA değerleri 408,63 ng/ml idi. Ortanca takip süresi 28 ay, PSA progresyonuna kadar geçen ortanca süre 13 ay olarak bulunmuştur. 62 hastaya TRİB, 4 hastaya TUR-P ve 1 hastaya da metastatik lezyondan alınan biyopsi ile tanı konulmuştur. Monoterapi alan grubun ortanca yaşı 68,5 (50-80) yıl, kombine tedavi alan grubun ise 62 (44-84) yıl olarak bulunmuştur (p=0,061). Monoterapi grubunda tanı anındaki ortalama PSA değeri 360,75±676,64 ng/ml, kombine tedavi grubunda ise ortalama PSA değeri 452,41±842,57 ng/ml olarak bulunmuştur (p=0,905). Monoterapi grubunda ISUP grade 2 olan 2 (%6,3), ISUP grade 3 olan 3 (%9,4), ISUP grade 4 olan 5 (%15,6) ve ISUP grade 5 olan 22 (%68,8%) hasta varken, kombine tedavi grubunda ise ISUP grade 3 olan 1 (%2,9), ISUP grade 4 olan 5 (%14,3), ISUP grade 5 olan 29 (%82,9) hasta vardı. ISUP grade dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,280). Monoterapi grubunda 28 (%87,5) hasta yüksek hacimli hastalığa sahipken, kombine tedavi grubunda 33 (%94,3) hastanın yüksek hacimli hastalığı mevcuttu (p=0,335). Monoterapi grubundaki hastaların ortanca takip süresi 29,5 (9-82) ay olarak bulunurken, kombine tedavi grubunda ortanca takip süresi 27 (10-63) ay olarak bulundu (p=0,278). Tedavi gruplarına ait hasta yaşı, tanı PSA değeri, ISUP grupları, hastalık hacim bilgileri ve ortanca takip süreleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Tedavi öncesi hasta özellikleri

	Monoterapi Grubu (n=32)	Kombine Tedavi Grubu (n=35)	p
Tanı Yaşı (Yıl)			
(Medyan, Min-Max)	68,5 (50-80)	62 (44-84)	0,061
(Ortalama±SS)	67,50±7,56	63,49±9,46	
Tanıdaki ISUP Sınıfı			
ISUP 2	2 (%6,3)	0 (%0)	0,280
ISUP 3	3 (%9,4)	1 (%2,9)	
ISUP 4	5 (%15,6)	5 (%14,3)	
ISUP 5	22 (%68,8)	29 (%82,9)	
Tanı PSA değeri (ng/ml)			
(Medyan, Min-Max)	114 (10,8-2792)	125 (5-4546)	0,905
(Ortalama±SS)	360,75±676,64	452,41±842,57	
Tanı hastalık hacmi			
Yüksek hacim	28 (%87,5)	33 (%94,3)	0,335
Düşük hacim	4 (%12,5)	2 (%5,7)	
Ortanca takip süresi			
(Medyan, Min-Max)	29,5 (9-82)	27 (10-63)	0,278
(Ortalama±SS)	34,19±19,31	29,60±13,77	

4.2. KOMBİNE TEDAVİ GRUBUNDAKİ HASTA VERİLERİ

Kombine tedavi grubunda 2 hasta 3 siklus (%5,71), 7 hasta 4 siklus (%20), 21 hasta 6 siklus (%60), 1 hasta 8 siklus (%2,86), 1 hasta 9 siklus (%2,86), 2 hasta 10 siklus (%5,71) ve 1 hasta 12 siklus (%2,86) KT almıştır (Tablo 7). Hiçbir hastada kemoterapi siklusları arasında gecikme olmamıştır.

Tablo 7. Kombine tedavi grubundaki KT siklusları

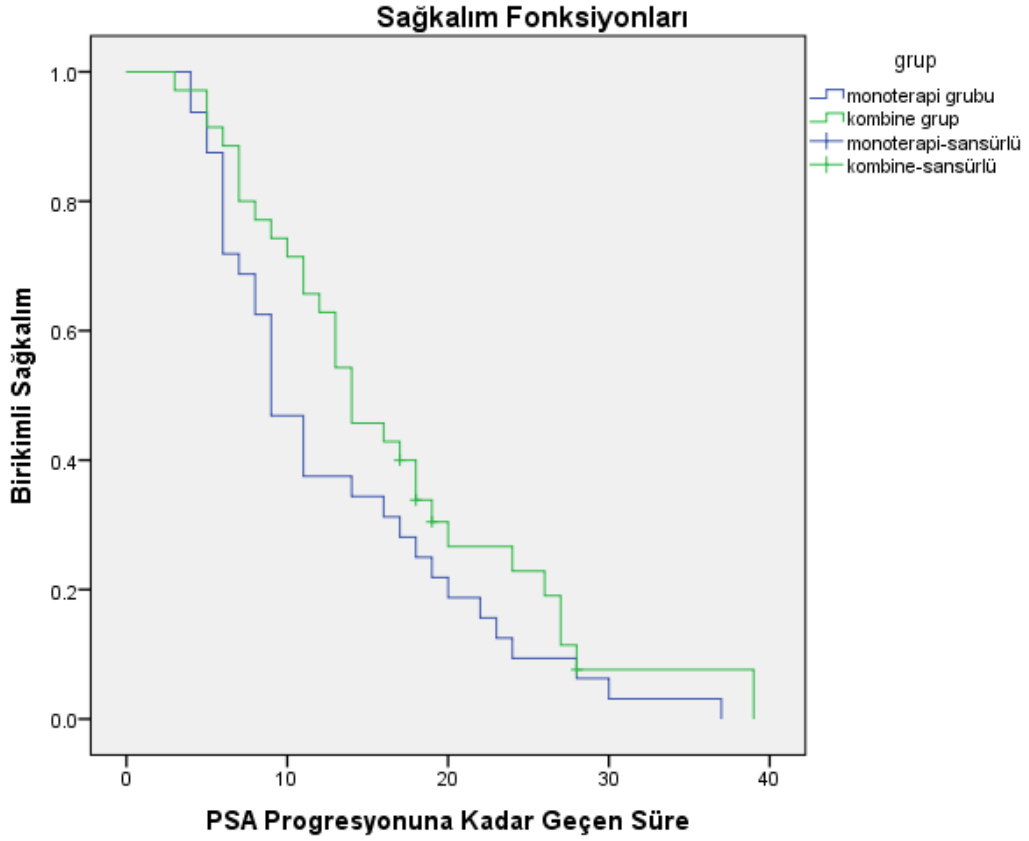
Hasta sayısı ve yüzdesi	KT siklus sayısı
2 (%5,71)	3
7 (%20)	4
21 %60)	6
1 (%2,86)	8
1 (%2,86)	9
2 (%5,71)	10
1 (%2,86)	12

4.3. PSA PROGRESYONU

Ortanca PSA progresyonu süresi 13 (3-39) ay olarak bulundu. Monoterapi grubundaki tüm hastalarda PSA progresyonu görülürken, kombine tedavi grubunda olan 31 (%88,6) hastada PSA progresyonu görülmesine karşılık 4 (%11,4) hastada progresyon gerçekleşmemiştir (p=0,05). Monoterapi grubunda tedavi başladıktan sonra PSA progresyonuna kadar geçen ortanca süre 9 (4-37) ay iken, kombine tedavi kolunda PSA progresyonuna kadar geçen ortanca süre 14 (3-39) ay olarak bulundu (p=0,134) (Tablo 8, Şekil 2).

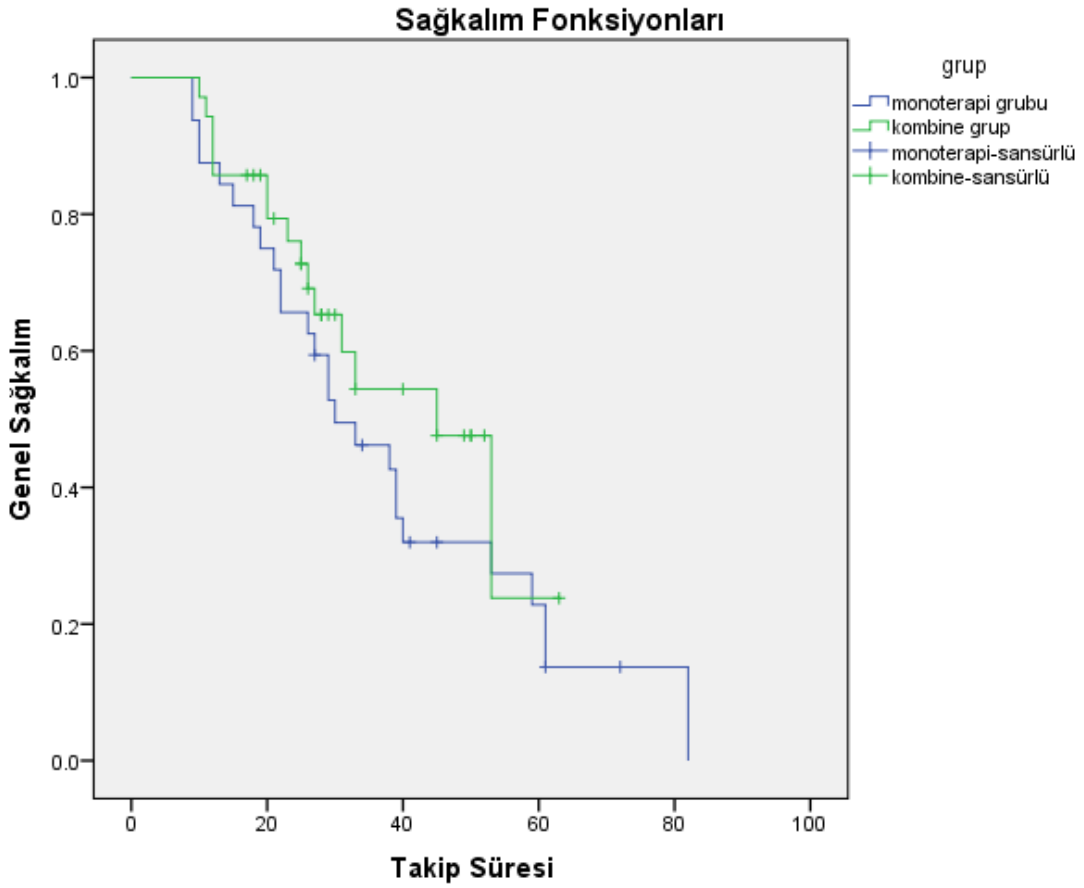
Tablo 8. Hastaların takip verileri.

	Monoterapi Grubu (n=32)	Kombine Tedavi Grubu (n=35)	p
Hasta Takip Süreleri (Ay)			
(Medyan, Min-Max)	29,5 (9-82)	27 (10-63)	0,278
(Ortalama±SS)	34,19±19,31	29,60±13,77	
PSA Progresyonu			
Var	32 (%100)	31(%88,6)	0,05
Yok	0 (%0,0)	4 (%11,4)	
PSA Progresyonuna Kadar Geçen Süre (Ay)			
(Medyan, Min-Max)	9 (4-37)	14 (3-39)	0,134
(Ortalama±SS)	13,03±8,50	15,51±8,17	

**Şekil 2.** PSA progresyonuna kadar geçen süreler grafiği

4.4. HASTA SAĞKALIM VERİLERİ

67 hastanın toplam 26 tanesi (%38,8) hayattaydı. Monoterapi grubunda 32 hastadan 26 tanesi (%81,25) hayatlarını kaybetmişken, kombine tedavi grubunda olan 35 hastadan 15 tanesi (%42,85) hayatlarını kaybetmişlerdi. Monoterapi grubunda ortalama sağkalım süresi 30 ay (18-41) olarak bulundu. Kombine tedavi grubunda ortalama sağkalım süresi 45 ay (32-58) olarak bulundu. 2 yıllık genel sağkalım monoterapi ve kombine tedavi grubunda sırasıyla %18,8 ve %57,1 olarak bulundu ($p=0,280$) (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların sağkalım grafiği

4.5. PROGRESYON SONRASI UYGULANAN TEDAVİLER

Monoterapi grubundaki tüm hastalara PSA, klinik veya radyolojik progresyon sonrası ilk basamak tedavi olarak dozetaksel KT uygulanmıştır. Progresyonu devam eden hastalara abirateron, enzalutamid, kabazitaksel veya radyonüklid tedavileri uygulanmıştır.

Kombine tedavi grubunda 35 hastanın 31 (%88,5) tanesine progresyon nedeni ile enzalutamid, abirateron, kabazitaksel, etoposid/sisplatin, siklofosfamid, radyonüklid tedavileri uygulanmıştır. 4 (%11,5) hastadan 3 tanesine tam tedavi yanıtı sonrası definitiv RT, 1 hastaya da RALP ameliyatı uygulandı. Definitiv RT uygulanan hastalardan 1 tanesine sonradan PSA ve radyolojik progresyon nedeni ile enzalutamid tedavisi verilmiştir.

5. TARTIŞMA

5.1. GENEL BİLGİLER

Prostat kanseri özellikle Batı ülkelerinde en sık görülen solid kanser olmakla beraber, önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1). Metastatik prostat kanseri %5 oranında görülmesine karşın heterojen bir grup oluşturmaktadır. Metastatik prostat kanserli hastalar primer tümörün lokal tedavisi sonrası veya de novo metastatik olarak karşımıza çıkmaktadır. Metastatik prostat kanserli hastaların başlangıçta ADT'ne yanıt verdiği evre metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHDPK) evresidir. Bu hastalar sonradan kötü prognoz ve yüksek mortalite ile karakterize metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) evresine ilerlerler.

mHDPK'nin temel tedavisi 1940'lı yıllarda ilk kez Huggins ve Hodges tarafından etkinliği gösterilen ADT'dir (93). Dösetaksel mikrotübül düzeneğini stabilize ederek kanser hücrelerinin mitotik bölünmesini inhibe eden kemoterapötik ajandır. İleri evre prostat kanserinde genel sağkalım avantajı sağladığı 2004 yılında yapılan çalışmada gösterilmiştir (94). Bu çalışmaya mKDPK hastalar dahil edilmiştir.

mHDPK'de ömür boyu ADT tedavisine dösetaksel eklenmesi ile yapılan faz III çalışmalar: GETUG-AFU 15, CHAARTED ve STAMPEDE çalışmalarıdır. Bu konuda yapılan ilk çalışma Fransadan GETUG-AFU 15 çalışmasıdır (95). 385 hasta ADT+dösetaksel ve sadece ADT kollarına randomize edilmiştir. Medyan takip süresi 50 ay olmuştur. Kemoterapi kolundaki hastalarda daha iyi PSA progresyonsuz sağkalım (22,9 vs. 12,9 ay) ve radyolojik progresyonsuz sağkalım (23,5 vs. 15,4 ay) olduğu görülmüştür. Yalnız genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Kombine grupta 4 hastada tedaviye bağlı ölüm ve 72 hastada tedaviye bağlı ciddi yan etki görülmüştür.

CHAARTED çalışmasında 790 hasta ADT+dösetaksel ve tek başına ADT kollarına randomize edilmiştir (96,97). 28,9 aylık medyan takip süresinden sonra genel sağkalım kombine tedavi kolunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (57,6 vs. 44 ay). Biyokimyasal, semptomatik veya radyolojik

progresyona kadar geçen medyan süre yine kombine grup lehine bulunmuştur (20,2 vs. 11,7 ay). Kombine tedavi kolundaki hastalarda sırasıyla %16,7 ve %12,6 G3 ve G4 yan etki görülmüştür. 53,7 aylık takip sonrası kemoterapi kolunda tekrar daha uzun genel sağkalım olduğu gösterilmiştir (57,6 vs. 47,2 ay). Ancak, subgrup analizinde genel sağkalım avantajı sadece yüksek hacimli hastalığı olanlarda gösterilmiş (51,2 vs. 34,4 ay) düşük hacimli hastalıkta böyle bir avantaj tespit edilmemiştir (5).

STAMPEDE çalışması yüksek riskli lokal ileri, nod-pozitif hastalık, primer tedavi sonrası nüks eden yüksek riskli hastalık veya mHDPK hastalarında ADT'ne farklı tedavi modalitelerinin eklenmesinin genel sağkalıma olan etkisinin gösterilmesi amacı ile planlanan çok kollu bir çalışmadır (100). Medyan takip süresi 43 ay olmuştur. ADT+dosetaksel ve günlük 10 mg prednizon tedavisi alan kohortta genel sağkalım (81 vs. 71 ay) ve hastalısız sağkalım (37 vs. 20 ay) tek başına ADT alan hastalara göre daha uzun bulunmuştur. Her iki kolun %61'ini oluşturan metastatik hastalarda genel sağkalım belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.

5.2. TEDAVİ ÖNCESİ HASTA VERİLERİ

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan tek başına ADT alan monoterapi grubunda medyan yaş 68,5 ve ortalama yaş 67,5 olarak hesaplanmışken, kombine dosetaksel+ADT grubunda ise medyan yaş 62 ve ortalama yaş 63,4 olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

PK'nde Gleason Skorunun hastalığın prognozunu öngörmede önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (2,109). 2014'te ISUP Evrelemesi kullanıma girmiş ve kılavuzlar tarafından önerilmiştir (7,66,67). Çalışmamızda monoterapi grubunda ISUP 2 grade 2 adet (%6,3), ISUP 3 grade 3 adet (%9,4), ISUP 4 grade 5 adet (%15,6) ve ISUP 5 grade 22 adet (%68,8%) hasta vardı. Kombine tedavi grubunda ISUP 3 grade 1 adet (%2,9), ISUP 4 grade 5 adet (%14,3), ISUP 5 grade 29 adet (%82,9) hasta varken, ISUP 2 grade patolojisine sahip hasta yoktu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

PSA düzeyinin PK'nde risk sınıflaması açısından önemi birçok çalışmada gösterilmiş olup D'Amico risk sınıflamasında da yaygın olarak kullanılmaktadır (2,110). Çalışmaya dahil edilen hastalardan monoterapi grubunda ortalama PSA değeri 360,75 ng/ml iken, kombine tedavi grubunda ortalama PSA değeri 452,41 ng/ml olarak bulundu. Yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Metastatik PK'nde tanı anındaki hastalık hacminin hastalığın prognozunu öngörmede önemli bir faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (96-98). Çalışmamızda viseral metastaz varlığı ve/veya ≥ 4 kemik lezyonun olması yüksek hacimli hastalık olarak tanımlanmıştır. Monoterapi grubunda 28 hasta (%87,5) yüksek hacimli ve 4 hasta (%12,5) düşük hacimli olarak bulundu. Kombine tedavi grubunda 33 hasta (%94,3) yüksek hacimli ve 2 hasta (%5,7) düşük hacimli olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

5.3. KOMBİNE ADT+DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ

Çalışmamıza dahil edilen ADT+dosetaksel alan kombine tedavi grubunda 2 hasta 3 siklus (%5,71), 7 hasta 4 siklus (%20), 21 hasta 6 siklus (%60), 1 hasta 8 siklus (%2,86), 1 hasta 9 siklus (%2,86), 2 hasta 10 siklus (%5,71) ve 1 hasta 12 siklus (%2,86) KT almıştır. KT başlamadan önce 3 aya kadar ADT tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Gravis ve arkadaşları tarafından yapılan GETUG-AFU 15 çalışmasında kombine tedavi grubundaki 192 hastaya ADT+dosetaksel KT 3 haftada bir 9 siklusa kadar uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilmeden önce 2 aya kadar ADT tedavisine izin verilmiştir (95). Christopher J. Sweeney ve arkadaşları tarafından yapılan CHARTED çalışmasında ise kombine tedavi grubundaki 397 hastaya 6 siklusa kadar 3 haftada bir dosetaksel KT verilmiştir (günlük prednizon verilmemiştir). Randomizasyon öncesinde ise 120 güne kadar ADT kullanılmasına izin verilmiştir (96). Nicholas D. James ve arkadaşlarının yaptığı STAMPEDE çalışmasında 2962 hasta tek başına standart tedavi (ST, hormon tedavisi), ST+ZA, ST+dosetaksel ve ST+ZA+dosetaksel kollarına 2:1:1:1 oranlarında randomize edilmiştir. Zoledronik asit 4 mg dozunda 6 adet 3 haftalık sikluslar ve sonrasında 2

yıla kadar 4 haftalık sikluslar şeklinde verilmiştir. 593 hastaya dozetaksiel KT'si 75 mg/m² dozunda günlük 10 mg prednizolonla beraber üç haftada bir olmak üzere toplam 6 siklus şeklinde verilmiştir (100).

5.4. TEK BAŞINA ADT ALAN HASTALAR

Çalışmamıza dahil edilen ve tek başına ADT alan 32 hastadan 26 tanesine medikal kastrasyon (LHRH agonisti ± non-steroid antiandrojen ile) ve 6 tanesine cerrahi kastrasyon (skrotal orşiektomi) tedavisi uygulanmıştır. Aralıklı ADT tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 3-6 ayda bir PSA ve testosteron ölçümleri yapılmış, biyokimyasal ve/veya klinik progresyon olduğunda görüntüleme yöntemlerine başvurulmuştur.

5.5. TEDAVİ SONRASI TAKİP VERİLERİ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortanca takip süresi 28 ay idi. Ortalama takip süreleri monoterapi grubunda 34,1 ay ve kombine tedavi grubunda 29,6 ay olarak bulundu. Çalışma süresine dahil olan dönemde tedavi sonrası PSA progresyonu oranlarına bakıldığında monoterapi grubundaki tüm hastalarda PSA progresyonu görülürken, kombine tedavi grubunda olan 31 (%88,6) hastada PSA progresyonu görüldü. Bu gruptaki 4 (%11,4) hastada progresyon gerçekleşmemiştir. Tedaviye başladıktan sonra PSA progresyonuna kadar geçen ortalama süre monoterapi ve kombine tedavi grubu için sırasıyla 13,03 ay ve 16,65 ay olarak tespit edilirken; medyan süreler de sırasıyla 9 ay ve 14 ay olarak hesaplandı. İki grup arasında PSA progresyonuna kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sağkalım analizlerinin yapıldığı Ağustos 2019 tarihinde monoterapi grubundaki 32 hastadan 26 tanesi ve kombine tedavi grubundaki 35 hastadan 15 tanesi hayatlarını kaybetmişlerdi. 2 yıllık genel sağkalım monoterapi ve kombine tedavi gruplarında sırasıyla %18,8 ve %57,1 olarak bulunurken gruplar genel sağkalım yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark görülmedi.

GETUG-AFU 15 çalışmasında medyan genel sağkalım süreleri ADT+dosetaksel ve tek başına ADT kolları için sırasıyla 58,9 ay ve 54,2 ay olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yazarlar, bu sonuçlara dayanarak mHDPK'de birinci basamak tedavi olarak dosetaksel KT'ni önermemişlerdir (95). CHAARTED çalışmasında ADT+dosetaksel grubunda tek başına ADT grubuna göre daha uzun genel sağkalım olduğu gösterilmiştir (medyan 57,6 ay vs. 47,2 ay) (96,97). Hastalar daha sonralar düşük ve yüksek hacimli olmak üzere 2 kola stratifiye edilmişler (yüksek hacimli hastalık viseral metastaz varlığı ve/veya ≥ 4 kemik lezyon ve en az ≥ 1 kemik pelvis ve omurga dışında metastaz olarak tanımlanmıştır). Yüksek hacimli hastalık olan hastalarda medyan genel sağkalım ADT+dosetaksel kolunda 51,2 ay iken tek başına ADT kolunda 34,4 ay olarak bulunmuştur. Yalnız düşük hacimli hastalıkta iki grup arasında genel sağkalım farkı görülememiştir. Yazarlar, kemohormonal tedavinin yüksek hacimli hastalıkta genel sağkalımı uzattığını fakat düşük hacimli hastalıkta böyle bir yararın olmadığı sonucuna varmışlardır. STAMPEDE çalışmasında standart tedaviye dosetaksel eklenmesinin tek başına standart tedaviye göre genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (medyan 81 ay vs. 71 ay). Bu çalışmada genel sağkalım yararı metastatik hastalıkta görülürken lokalize hastalıkta görülememiştir (100).

Üç RKÇ'dan ikisinde kemohormonal tedavi yararı gösterilirken birinde böyle bir yarar görülmemiştir. Bu farkı anlamak için her 3 çalışmada hasta ve hastalık özelliklerine bakmak mantıklı bir yaklaşımdır (Tablo 9). Bu 3 RKÇ içinde en düşük medyan bazal PSA düzeyi GETUG-AFU 15 çalışmasında bulunmuştur (GETUG-AFU 15: 26,7 ng/ml, CHAARTED: 50,9 ng/ml, STAMPEDE: 70 ng/ml). Yine GETUG-AFU 15 çalışmasındaki hastalarda ≥ 8 yüksek Gleason Skoru oranı en düşük bulunmuştur (GETUG-AFU 15: %55, CHAARTED: %60,7, STAMPEDE: %74). Yüksek hacimli hastalık oranı STAMPEDE çalışmasında gösterilmemiştir. Bunun yanında bu oran GETUG-AFU çalışmasında CHAARTED'e göre daha düşük olmuştur (%48 vs. %66). Sonuç olarak GETUG-AFU çalışmasındaki hastalar için CHAARTED ve STAMPEDE'e göre daha az ilerlemiş ve düşük riskli hastalığa sahip olduklarını söyleyebiliriz. Bütün bunlar kemohormonal tedaviden alınan negatif sonucu açıklamaktadır ve heterojen bir hastalık olan mHDPK'da kemohormonal tedavi için doğru hasta seçiminin önemini bir daha vurgulamaktadır.

Tablo 9. Kemohormonal tedavi yaklaşımını karşılaştıran çalışmalara ait veriler.

Study	GETUG-AFU 15	CHAARTED	STAMPEDE
Number of patients	385	790	1776
Baseline PSA	26.7 ng/mL	50.9 ng/mL	70 ng/mL
Gleason score of ≥ 8	55%	60.7%	74%
Metastatic disease in the ADT plus docetaxel group	100%	100%	61%
High-volume disease in the ADT plus docetaxel group	48%	66%	Not available
Median survival in the ADT group	54.2 months	44 months	71 months
Median survival in the ADT plus docetaxel group	58.9 months	57.6 months	81 months
Significant survival benefit	No	Yes	Yes

Monoterapi grubundaki 32 hastanın hepsinde takip süresince progresyon gelişmiş ve ilk basamak tedavi olarak dosetaksel KT uygulanmıştır. Progresyonu devam eden hastalara abirateron, enzalutamid, kabazitaksel ve radyonüklid tedavileri uygulanmıştır.

Kombine tedavi grubunda 35 hastanın 31 (%88,5) tanesine progresyon nedeni ile enzalutamid, abirateron, kabazitaksel, etoposid/sisplatin, siklofosamid, radyonüklid tedavileri uygulanmıştır. 4 (%11,5) hastadan 3 tanesine tam tedavi yanıtı sonrası definitiv RT, 1 hastaya da RALP ameliyatı uygulandı. Definitiv RT uygulanan hastalardan 1 tanesine sonradan PSA ve radyolojik progresyon nedeni ile enzalutamid tedavisi verilmiştir.

5.6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan çeşitli kısıtlılıkları vardır. Toplam 67 hasta içeren çalışmanın örneklem büyüklüğü nispeten küçük bulunmuştur ve bu nedenle de çalışmanın gücüne etki ettiği düşünülmektedir. Kombine tedavi grubundaki hastalara verilen KT siklus sayıları 3 ila 12 arasında değişmektedir ve dolayısıyla tedaviye değişken yanıt oranları görülebilmektedir. Araştırmaya dahil edilen hastaların takip sürelerinin nispeten kısa olması da çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

6. SONUÇ

Metastatik prostat kanseri önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Güncel kılavuzlara bakıldığında mHDPK tanısı olan ve kemoterapi açısından uygun hastalara kombine ADT+dosetaksel tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. mHDPK'de cerrahi veya medikal kastrasyon tedavisinden kısa bir süre sonra hastalığın kastrasyona dirençli hale gelmesi ve progresyon göstermesi tanı anındaki kastrasyona dirençli hücre klonlarının varlığını ortaya koymaktadır. Buradan yola çıkarak erken dönemde dosetaksel KT'nin uygulanmasının bu rezistan hücre klonlarına etki etmesi sonucu hastalık progresyonunu geciktirdiği ve genel sağkalımı uzattığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda tanı anında yüksek hacimli mHDPK tanısı olan ve farklı tedavi uygulanan (kombine ADT+dosetaksel vs. tek başına ADT) hastaların verileri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi grubu ile monoterapi grubu arasında genel sağkalım ve PSA progresyonuna kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen; kombine tedavi grubundaki 4 hastaya tedavi sonrası non-metastatik hale gelmesi nedeni ile definitif tedavi uygulanması mümkün olmuştur. Ayrıca tedavi sonrası takip süresinde monoterapi grubundaki tüm hastalarda PSA progresyonu görülürken yine kombine tedavi grubunda olan 4 hastada PSA progresyonu tespit edilememiştir. Sonuçlarımız daha uzun takip süreli ve geniş örnekleme sahip çalışmaların kombine tedavinin yararını ortaya koymakta faydalı olacağını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
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(11):969-74.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journalfor clinicians*. 2017;67(1):7-30.
4. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1165-74.
5. Köse MR, Başara BB, Güler C, et al. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara, 2014.
6. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, et.al. Prostate Cancer Incidence in Turkey An Epidemiological Study. *Asian Pac J Can Prev*.2014; 15: 9125-30.
7. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, P. Cornford, M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, D. Tilki, T. Wiegel.; members of the EAU – EANM - ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. *EAU – EANM - ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer.*: European Association of Urology; 2019.
8. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.

9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCare-5-a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):23-34.
10. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997;47: 273-87.
11. Hussein S, Satturwar S, Kwast V. Young age prostate cancer. *J Clin Pathol*. 2015 Jul; 68(7): 511-5.
12. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):141-9.
13. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International journal of cancer*. 2016;138(11):2579-91.
14. Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(1):91-101.
15. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*. 1993;150(3):797-802.
16. Johns L, Houlston R. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international*. 2003;91(9):789-94.
17. Potter SR, Partin AW. Hereditary and Familial Prostate Cancer: Biologic Aggressiveness and Recurrence. *Reviews in Urology*. 2000;2(1):35-6.
18. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. International journal of cancer*. 1977;20(5):680-8.

19. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012;72(4):269-76.
20. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2009;301(1):39-51.
21. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer causes & control: CCC*. 2016;27(9):1049-58.
22. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(8):1494-504.
23. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(12):2936-42.
24. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.
25. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(3):254-9.

26. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*.2015;21:1902-10.
27. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1502-16.
28. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of urology*. 2015;193(1):80-6.
29. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU international*.2014;114(3):323-5.
30. Gulati R, Mariotto AB, Chen S, Gore JL, Etzioni R. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1412-7.
31. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):Cd004720.
32. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate*. 2015;75(4):390-8.
33. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsen A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f2023.

34. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*.2014;348:g2296.
35. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*.2008;54(3):581-8.
36. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
37. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England journal of medicine*. 1987;317(15):909-16.
38. Esteban EP, Deliz G, Rivera-Rodriguez J, Laureano SM. An Analytical Study of Prostate-Specific Antigen Dynamics. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2016;2016:3929163.
39. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
40. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *The Prostate Supplement*. 1996;7:3-16.
41. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=$ 4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2239-46.

42. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2181-5; discussion 5-6.
43. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *European urology*. 2008;54(5):976-7; discussion 8-9.
44. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(3):398-403.
45. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
46. Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
47. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*, 2015. 194: 65.
48. Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 2011. 185: 1650.
49. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1587-92.

50. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2015;19(87):i-xxxi, 1-191.
51. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*. 2003;289(20):2695-700.
52. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU international*. 2013;112(7):925-9.
53. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008;71(2):191-5.
54. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *European urology*. 2002;41(5):508-14; discussion 14.
55. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2003;7(14):1-88.
56. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1995;153(3 Pt 2):1000-3.
57. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *European urology*. 2006;50(3):498-505.

58. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003;62(5):883-7.
59. Cuevas O, Oteo J, Lazaro E, Aracil B, de Abajo F, Garcia-Cobos S, et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(3):664-9.
60. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU international*. 2012;110(7):942-8.
61. Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem MB, Schweder GJ, Goa PE, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Investigative radiology*. 2012;47(11):624-33.
62. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*. 1966;50(3):125-8.
63. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*. 1992;23(3):273-9.
64. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(5):325-9.
65. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
66. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*. 2016;69(3):428-35.

67. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
68. Spigelman, S.S., et al., Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology*, 1986. 136(6):1228-1230.
69. Partin, A.W., et al., Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *The Journal of urology*, 1990. 143(4):747-752.
70. Freedland, S.J., et al., Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *The Journal of urology*, 2002. 167(2):516-520.
71. Quinn, D.I., et al., Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy. *Cancer*, 2003. 97(8):1884-1893.
72. Eifler, J.B., et al., An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU international*, 2013. 111(1):22-29.
73. Gray, R.R., et al., Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 2000. 51(2):114.
74. Guillonneau, B., et al., Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *European urology*, 1997. 32(2):160-165.
75. Stone, N.N., et al., Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *The Journal of urology*, 1998. 160(5):1722-1726.

76. Haese, A., et al., Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 2002. 95(5):1016-1021.
77. Kiss, B., H.C. Thoeny, and U.E. Studer, Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology*, 2016. 96:1-7.
78. Hövels, A., et al., The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology*, 2008. 63(4):387-395.
79. Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*, 2004. 171(6):2122-2127.
80. Flanigan, R.C., et al., Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*, 1996. 48(3):428-432.
81. Brogsitter, C., K. Zöphel, and J. Kotzerke., 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2013. 40(1):18-27.
82. Ghosh, A. and W.D. Heston, Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 2004. 91(3):528-539.
83. Maurer, T., et al., Diagnostic efficacy of 68 gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *The Journal of urology*, 2016. 195(5):1436-1443.
84. Herlemann, A., et al., 68 Ga-PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymph node regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer. *European urology*, 2016. 70(4):553-557.

85. Eiber, M., et al., Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. 56(5):668-674.
86. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: $^{99\text{mTc}}$ -MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, $^{18\text{F}}$ -fluoride PET, and $^{18\text{F}}$ -fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(2):287-97.
87. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2014;43(11):1503-13.
88. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of $^{18\text{F}}$ -Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Annals of nuclear medicine*. 2010;24(7):523-31.
89. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. $^{11\text{C}}$ Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(1):13-26.
90. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace $^{99\text{mTc}}$ bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European urology*. 2012;62(1):68-75.
91. Eiber M, Herrmann K, Fendler WP, Maurer T. ^{68}Ga -labeled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging: The New Kid on the Block-Early or Too Early to Draw Conclusions? *European urology*. 2016;70(6):938-40.

92. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015. 67: 1028.
93. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*.2002;168:9-12
94. Tannok, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantron plus prednisone for advanced prostate cancer. *N.Engl.J.Med*.2004,351,1502-1512.
95. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase-3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:149-158.
96. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746
97. Kyriakopoulos, C.E; Chen, Y.H.; et.al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*.2018, 36, 1080-1087.
98. Gravis, G., et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*, 2018. 73: 847.
99. Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3984.
100. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-1177

101. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11.
102. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266.
103. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314.
104. Niraula, S., L.W. Le, and I.F. Tannock, Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(16):2029-2036.
105. Eisenberger, M.A., et al., Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(15):1036-1042.
106. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001526.
107. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164
108. Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 243.
109. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *Jama*. 1997;277(18):1445-51.
110. Shekarriz B, Upadhyay J, Bianco FJ, Tefilli MV, Tiguert R, Gheiler EL, et al. Impact of preoperative serum PSA level from 0 to 10 ng/ml on pathological findings and disease-free survival after radical prostatectomy. *The Prostate*. 2001;48(3):136-43.