



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK OLMAYAN YÜKSEK RİSKLİ PROSTAT  
KANSERLERİNDE RADİKAL PROSTATEKTOMİ AMELİYATI  
ÖNCESİ DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ UYGULAMASININ  
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet EZER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI:**

**Doç. Dr. Mustafa Sertaç YAZICI**

**ANKARA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar olan süreçte gösterdiği ilgi, destek ve anlayıştan dolayı değerli tez danışmanım, sevgili ağabeyim Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı'ya;

Tez verilerinin istatistiksel değerlendirmesi sırasında yapmış olduğu önemli katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Doç. Dr. Jale Karakaya'ya;

Tıp Fakültesi öğrencisi olduğum yıllardan beri bir gün mensubu olma hayalini kurduğum ve nihayet bugün bir mensubu olarak uzmanlık tezimi tamamladığım; bir üyesi olmanın onur ve kıvancını bir ömür boyu gururla taşıyacağım büyük ailem, Hacettepe Üroloji Ailesi ve onun birbirinden değerli saygıdeğer üyelerine;

Gözümü dünyaya açtığım günden beri, evlatlarını topluma ve insanlara faydalı bir birey olarak yetiştirebilmek adına maddi ve manevi her türlü sıkıntıyı yüzlerini bir kez olsun ekşitmeden göğüsleyen varlık sebeplerim, değerli annem Ülkü Ezer ve değerli babam Bayram Ezer'e;

Ve koşulsuz desteklerini, sevgilerini ve saygılarını bir an olsun eksik hissetmediğim çok değerli kardeşlerim Mete Ezer ve Mustafa Ezer'e;

Sonsuz teşekkürlerimle...

**Dr. Mehmet EZER**

**Eylül, 2017**

## ÖZET

**Ezer M., Metastatik Olmayan Yüksek Riskli Prostat Kanserlerinde Radikal Prostatektomi Ameliyatı Öncesi Doseksel Kemoterapisi Uygulamasının Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2017.** Günümüzde yüksek riskli prostat kanserlerinde (PK) üzerinde görüş birliğine varılmış standart bir tedavi prosedürü bulunmamaktadır. Yüksek riskli PK hastalarında Radikal Prostatektomi ile kombine edilen neo-adjuvan androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) başarısızlığı tanı anındaki tümörde bulunan kastrasyona dirençli hücre klonlarının varlığına işaret etmekte, sistemik tedavi olarak kastrasyon rezistan klonlar üzerinde de etkili olabilecek tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Metastatik PK vakalarında bu klonlar üzerindeki etkinliği net olarak ortaya konulmuş olan doseksel kemoterapisinin neo-adjuvan bir tedavi olarak RP ile kombine edilmesi iyi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na 08.1987 – 08.2017 tarihleri arasında başvurmuş metastatik olmayan prostat kanseri hastalarından D'Amico Risk Evreleme Sistemi'ne göre yüksek riskli olarak kabul edilen ve RP ameliyatı yapılan toplam 132 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ameliyat öncesi neo-adjuvan doseksel kemoterapisi (NADK) verildiği tespit edilen 14 hasta ile kemoterapi verilmeden ameliyat edilen hastalar arasından "pair match" yapılarak seçilen 28 adet hastanın verileri nüks, sağkalım ve diğer bazı parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre ciddi bir yan etki görülmeden uygulanabilen ve hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edilen NADK'nin hastaların Gleason skorları ( $p=0,273$ ), PSA değerleri ( $p=0,145$ ), patolojik evreleri ( $p=0,857$ ), biyokimyasal nüks riski ( $p=0,383$ ) ve genel sağkalım ( $p=0,527$ ) üzerinde belirgin bir avantaj yarattığı gösterilememesine rağmen; cerrahi komplikasyon oranlarını arttırmadığı, postoperatif yatış sürelerinde uzamaya neden olmadığı ( $p=0,702$ ), malign lenf nodu tutulumu üzerinde muhtemel olumlu etkileri olduğu ve biyokimyasal nüksüz sağkalım süresini uzattığı ( $p=0,040$ ) tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yüksek Riskli Prostat Kanseri, Neoadjuvan, Doseksel, D'Amico Risk Evrelemesi

## ABSTRACT

**Ezer M., Retrospective Evaluation of The Efficiency of Docetaxel Chemotherapy Prior to Radical Prostatectomy In High Risk Non-Metastatic Prostate Cancer. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, Thesis in Urology. Ankara 2017.** Currently, there is no standardized treatment procedure that has been reached a consensus on for high-risk prostate cancer (PC). Failure of neo-adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) combined with Radical Prostatectomy (RP) in high-risk PC patients indicates the presence of castration-resistant cell clones in tumor during diagnosis, and brings up treatment options as systemic treatments which can also be effective on castration-resistant clones. Combining docetaxel chemotherapy, which has clearly demonstrated its efficacy on these clones in metastatic PC cases, with RP as a neoadjuvant therapy can be considered as a good treatment option. A total of 132 patients admitted to the Hacettepe University Faculty of Medicine Urology Department between the dates of 08.1987 - 08.2017 who were considered as high risk and underwent RP surgery according to the D'Amico Risk Staging System from non-metastatic prostate cancer patients were evaluated retrospectively. Data for 14 patients who underwent neo-adjuvant docetaxel chemotherapy before surgery and 28 patients who didn't undergo chemotherapy before surgery as they are selected by pair-match method were compared in terms of recurrence, survival and some other parameters. According to our findings, although it cannot be shown that NADK, which can be applied without serious adverse effects and generally well tolerated by patients, has a significant advance over the patients's Gleason scores ( $p=0,273$ ), PSA values ( $p=0,145$ ), pathologic stages ( $p=0,857$ ), biochemical recurrence risk ( $p=0.383$ ) and overall survival ( $p=0.527$ ); it was determined that there was no increase in surgical complication rates, no prolongation of postoperative hospital stay ( $p=0.702$ ), possible positive effects on malignant lymph node involvement, and prolongation of biochemical recurrence free survival ( $p=0.040$ ).

**Keywords:** High Risk Prostate Cancer, Neoadjuvant, Docetaxel, D'Amico Risk Classification

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
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 VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.3. PROSTAT KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR .....	5
2.4. PROSTAT KANSERİNDE TOPLUM TARAMASI VE ERKEN TANI ...	5
2.5. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK TANI .....	6
2.5.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM).....	6
2.5.2. PSA (Prostat Spesifik Antijen) ve Türevleri.....	6
2.5.3. Prostat Biyopsisi .....	7
2.6. PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ.....	9
2.7. PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME .....	14
2.8. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK EVRELEME.....	15
2.8.1. (T) Evresi .....	15

2.8.1.1.	PRM, PSA ve biyopsi sonuçları .....	15
2.8.1.2.	TRUS .....	16
2.8.1.3.	Multiparametrik Prostat MR (mpMR).....	16
2.8.2.	(N) Evresi .....	16
2.8.2.1.	Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) .....	17
2.8.2.2.	Diğer Yöntemler .....	17
2.8.3.	(M) Evresi .....	17
2.8.3.1.	Kemik Sintigrafisi.....	18
2.8.3.2.	Diğer Yöntemler .....	18
2.9.	PROSTAT KANSERİNDE RİSK DEĞERLENDİRMESİ .....	19
2.10.	YÜKSEK RİSKLİ LOKALİZE PROSTAT KANSERLERİNDE TEDAVİ .....	22
2.10.1.	Radikal Prostatektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu.....	22
2.10.2.	Radyoterapi .....	24
2.10.3.	Hormonal Tedavi - Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT).....	25
2.10.4.	Neo-adjuvan Kemoterapi (NAKT) .....	26
3.	OLGULAR VE YÖNTEM.....	27
3.1.	YÖNTEM.....	27
3.2.	İSTATİSTİK .....	28
4.	BULGULAR.....	30
4.1.	TEDAVİ ÖNCESİ HASTA ÖZELLİKLERİ.....	30
4.1.1.	Yaş .....	31
4.1.2.	Tanı Anındaki PSA Değerleri .....	31
4.1.3.	Tanıdaki Gleason Skorları ve ISUP Dereceleri .....	31
4.1.4.	Tanıdaki BT'de Lenf Nodu Tutulumu .....	31

4.1.5.	Ek Hastalıklar ve Cerrahi Öyküsü.....	32
4.2.	DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ HAKKINDAKİ HASTA VERİLERİ.	33
4.3.	RADİKAL PROSTATEKTOMİ HAKKINDAKİ VERİLER .....	35
4.3.1.	Ameliyat Süreleri .....	35
4.3.2.	Kanama Miktarı ve Kan Transfüzyonu.....	35
4.3.3.	Postoperatif Yatış Süreleri .....	35
4.3.4.	Komplikasyonlar .....	36
4.4.	PATOLOJİ HAKKINDAKİ VERİLER.....	37
4.4.1.	ISUP Grade (Gleason Skorları).....	37
4.4.2.	Cerrahi Sınır .....	38
4.4.3.	Ekstrakapsüler Uzanım .....	38
4.4.4.	Seminal Vezikül İnvazyonu .....	39
4.4.5.	Patolojik Evre.....	39
4.4.6.	Lenf Nodu Pozitifliği .....	40
4.5.	TAKİP HAKKINDAKİ VERİLER.....	42
4.5.1.	Hastaların Takip Süreleri .....	42
4.5.2.	Biyokimyasal Nüks Oranları ve Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım Süreleri.....	43
4.5.3.	Hasta Sağkalımı .....	44
4.5.4.	Biyokimyasal Nüks Sonrası Uygulanan Tedaviler .....	45
5.	TARTIŞMA .....	47
5.1.	GENEL.....	47
5.2.	TEDAVİ ÖNCESİ HASTA ÖZELLİKLERİ.....	48
5.3.	NEO-ADJUVAN DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ (NADK) .....	49
5.4.	RADİKAL PROSTATEKTOMİ VE LENF NODU DİSEKSİYONU .....	51
5.5.	PATOLOJİK BULGULAR.....	53

5.6.	TEDAVİ SONRASI TAKİP .....	54
5.7.	ÇALIŞMANIN ÖZGÜN YÖNLERİ .....	55
5.8.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	56
6.	SONUÇ.....	57
7.	KAYNAKLAR .....	58



## KISALTMALAR

<b><sup>18</sup>F-NaF</b>	: <sup>18</sup> F-Sodyum florid
<b>4K Skor</b>	: The Four Kallikrein Test
<b>5-ARİ</b>	: 5-alfa-redüktaz inhibitörleri
<b><sup>68</sup>Ga-PSMA PET-BT</b>	: <sup>68</sup> Ga işaretli prostat spesifik membran antijeni PET-BT
<b>ADT</b>	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>APK</b>	: Ailesel Prostat Kanseri
<b>AUA</b>	: American Urological Association
<b>BKN</b>	: Biyokimyasal Nüks
<b>BKNS</b>	: Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım
<b>BPH</b>	: Benign Prostat Hiperplazisi
<b>BPLND</b>	: Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CAPSURE</b>	: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour
<b>CS</b>	: Cerrahi Sınır
<b>EAU</b>	: European Association of Urology
<b>EBRT</b>	: Eksternal Beam Radyoterapi
<b>ED</b>	: Eretil Disfonksiyon
<b>EPU</b>	: Ekstraprostatik uzanım
<b>ERSPC</b>	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
<b>ESMO</b>	: European Society of Medical Oncology
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GLND</b>	: Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>GS</b>	: Gleason Skor
<b>GS</b>	: Genel Sağkalım
<b>GUROC</b>	: Genitourinary Radiation Oncologists of Canada
<b>HPK</b>	: Herediter Prostat Kanseri
<b>ISUP</b>	: International Society of Urological Pathology

<b>IV</b>	: İntrevenöz yolla
<b>KS</b>	: <sup>99m</sup> Tc – Kemik Sintigrafisi
<b>KSS</b>	: Kanser Spesifik Sağkalım
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LHRH</b>	: Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon Agonistleri
<b>LN</b>	: Lenf Nodu
<b>LND</b>	: Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>LNT</b>	: Lenf Nodu Tutulumu
<b>LRP</b>	: Laparoskopik Radikal Prostatektomi
<b>LVİ</b>	: Lenfovasküler İnvazyon
<b>MAB</b>	: Maksimum Androjen Blokajı
<b>mpMR</b>	: Multiparametrik Prostat MR
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NADK</b>	: Neo-Adjuvan Dosetaksel Kemoterapisi
<b>NAKT</b>	: Neo-Adjuvan Kemoterapi
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NICE</b>	: National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>PBRT</b>	: Proton Beam Radyoterapi
<b>PCA3</b>	: Prostat Kanseri Geni 3
<b>PET-BT</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi
<b>PHI Test</b>	: Prostate Health Index Test
<b>PIN</b>	: Yüksek Dereceli İnterepitelyal Neoplazi
<b>PK</b>	: Prostat Kanseri
<b>PNİ</b>	: Perinöral İnvazyon
<b>po</b>	: Oral yolla
<b>PRM</b>	: Parmakla Rektal Muayene
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>RP</b>	: Radikal Prostatektomi
<b>RRP</b>	: Retropubik Radikal Prostatektomi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RYRP</b>	: Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi
<b>s/t PSA</b>	: Serbest PSA / Total PSA

<b>SPECT</b>	: “Single-Photon Emission” Bilgisayarlı Tomografisi
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>SVİ</b>	: Seminal Vezikül İnvazyonu
<b>TNM</b>	: Tümör-Nodül-Metastaz
<b>TRİB</b>	: Transrektal İğne Biyopsisi
<b>TRUS</b>	: Transrektal Ultrasonografi
<b>TUR-P</b>	: Prostatın Transüretal Rezeksiyonu
<b>Üİ</b>	: Üriner İnkontinans

## TABLOLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> “International Society of Urological Pathology” ISUP Evreleri.....	11
<b>Tablo 2.</b> Prostat biyopsilerinin raporlanmasında kullanılması tavsiye edilen terminoloji.....	12
<b>Tablo 3.</b> RP spesimenlerinde yapılan patolojik incelemelerde belirtilmesi gereken parametreler.....	13
<b>Tablo 4.</b> EAU Prostat Kanseri Kılavuzu 2017 TNM Sınıflandırması.....	14
<b>Tablo 5.</b> Tedavi öncesi prostat kanserinde önerilen risk sınıflandırma sistemleri. ...	21
<b>Tablo 6.</b> PK tedavisinde kullanılan hormonal tedavi yöntemleri.....	25
<b>Tablo 7.</b> Tedavi öncesi hasta özellikleri.....	30
<b>Tablo 8.</b> Kemoterapi kürleri sırasında PSA değerleri. ....	33
<b>Tablo 9.</b> Kemoterapide görülen yan etkiler.....	34
<b>Tablo 10.</b> Radikal prostatektomi ameliyatı verileri.....	36
<b>Tablo 11.</b> Karşılaşılan cerrahi komplikasyonlar ve oranları. ....	37
<b>Tablo 12.</b> ISUP Grade (Gleason Skorları).....	38
<b>Tablo 13.</b> Patolojik sonuçlara ait veriler.....	39
<b>Tablo 14.</b> Ameliyat öncesi BT’de lenf nodu tutulumu ile ameliyat sonrası patolojide malign lenf nodu tutulumu. ....	40
<b>Tablo 15.</b> Kombine terapi grubunda tedavi öncesi BT’deki lenf nodu tutulumu dağılımı ve ameliyat sonrası patolojide malign lenf nodu tutulumu dağılımı. ....	41
<b>Tablo 16.</b> Monoterapi grubunda tedavi öncesi BT’deki lenf nodu tutulumu dağılımı ve ameliyat sonrası patolojide malign lenf nodu tutulumu dağılımı.....	41
<b>Tablo 17.</b> Hasta takiplerine ait veriler. ....	42
<b>Tablo 18.</b> Farklı çalışmalardaki RP ameliyatına ait veriler.....	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### **Sayfa No:**

<b>Şekil 1.</b> A - Orijinal Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler, B - ISUP 2005 Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler. ....	10
<b>Şekil 2.</b> Kemoterapi kürleri sırasında PSA değerlerinin değişimi. ....	33
<b>Şekil 3.</b> Biyokimyasal Nüks – Zaman (Ay) Grafiği. ....	43
<b>Şekil 4.</b> Hastaların sağkalım grafiği. ....	44
<b>Şekil 5.</b> Kombine terapi grubunda PSA nüksü sonrası uygulanan tedaviler. ....	45
<b>Şekil 6.</b> Monoterapi grubunda PSA nüksü sonrası uygulanan tedaviler. ....	46

## 1. GİRİŞ

### 1.1. AMAÇ

Prostat kanseri (PK), kanser tanısı alan tüm erkekler incelendiğinde akciğer kanserinden hemen sonra ikinci sıklıkta görülen, önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir kanserdir (1). Prostat kanseri prognoz açısından geniş bir yelpazede dağılım göstermekte olup, uzun süre tedavi almadan sadece takip edilebilecek hastalardan, hızlı şekilde yoğun kombine tedavilere ihtiyacı olan hastalara kadar karmaşık bir hasta grubunu içinde barındırmaktadır. Günümüzde prostat kanseri tedavisinde kullanılan yöntemlerin değişen oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olma riskleri göz önünde bulundurulduğunda; prostat kanseri tanısı konulduktan sonraki en önemli konunun, hastalığın prognozunu öngörmek ve hastanın içinde bulunduğu risk durumuna göre en uygun tedaviyi seçmek olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu amaçla literatürde çok sayıda risk evrelemesi önerilmiş olsa da; hastanın tanı sırasındaki serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyesi, parmakla rektal muayene (PRM) sonucu karar verilen klinik evresi ve biyopsi sonucunda elde edilen Gleason Skoru (GS)'nu 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).

European Association of Urology (EAU) ve American Urological Association (AUA) gibi çok uluslu meslek organizasyonları tarafından geliştirilen tanı ve tedavi kılavuzlarında çeşitli risk evrelerindeki hastalara uygulanacak tedaviler net bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen, yüksek risk grubundaki hastalarda izlenecek tedavi protokolleri üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Bu konu hakkındaki tartışmalı olan hususlardan birisi de Radikal Prostatektomi (RP) ameliyatı yapılabilmesi için uygun olan non-metastatik yüksek riskli prostat kanseri hastaları için bir tedavi seçeneği olan neo-adjuvan dosetaksel kemoterapisi (NADK) uygulamasıdır. Literatürde, bu hasta grubunda tanı anında tümör içerisinde bulunabilecek olan kastrasyona dirençli kanser hücrelerinin bulunabileceği, bu durumun görece daha kısa süre içerisinde hastalığın nüksetmesine yol açabileceği, bu

nedenle de RP öncesi NADK kullanımının nüks ihtimalini azaltıp sağkalımı arttırabileceğini iddia eden çeşitli araştırmalar mevcuttur.

Bu çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na 1987 – 2017 tarihleri arasında başvurmuş 18 yaşından büyük, metastazı olmayan prostat kanseri hastalarından D'Amico Risk Evreleme Sistemi'ne göre yüksek riskli olarak kabul edilen ve RP ameliyatı yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi; ameliyat öncesi NADK verilen hastalar (kombine terapi) ile kemoterapi (KT) verilmeden ameliyat edilen hastaların (monoterapi) verilerinin nüks, sağkalım ve diğere bazı parametreler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **1.2. HİPOTEZ**

D'Amico Risk Evrelemesi'ne göre yüksek riskli olarak değerlendirilen prostat kanseri hastalarında Radikal Prostatektomi (RP) ameliyatı öncesinde neo-adjuvan olarak verilen dosetaksel kemoterapisi, biyokimyasal nüksüz sağkalımı ve hasta sağkalımını arttırabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Prostat Kanseri (PK), 2012 yılında yapılan bir çalışmada erkek popülasyonunda tanı konulan tüm kanserlerin %15'ini oluşturarak, ikinci en sık görülen kanser olarak saptanmıştır (1, 3). Hastalar üzerinde oluşturduğu morbidite ve mortalite haricinde sağlık sistemindeki giderlerde önemli bir harcama kalemini de oluşturmaktadır. Yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre Avrupa'da PK için yapılan harcamaların toplamı 8.4 milyar Euro'yu geçmiştir (4). PK insidansı dünya üzerinde bölgeden bölgeye ciddi farklılıklar göstermektedir. Doğu ve Güneydoğu Avrupa, Doğu ve Merkez Asya'da görece daha az rastlanılan hastalığın en sık görüldüğü bölgeler Avustralya ve Kuzey Amerika'dır (1). Gelişmiş ülkelerde daha fazla tanı almasının nedenlerinden biri PSA ile taramalara erişimin daha kolay olması olabilir (5).

Görülme sıklığı yaşla beraber artan bir kanser türü olan PK hakkında yapılan çok sayıda otopsi çalışmalarından birinde, yaşamın her on yılı için olasılık oranında (odds ratio) yaklaşık 1,7'lik bir artma olduğu ve 80 yaş civarında görülme sıklığının %60'a yaklaştığı belirtilmiştir (6). Tanı ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak sağkalım oranları iyice artmış, 2005-2007 yılları arasında beş yıllık sağkalım oranları %83'lere kadar yükselmiştir (7).

### 2.2. PROSTAT KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik geçişli olduğu kanıtlanmış PK vakası oran olarak az olsa da yapılan araştırmalar prostat kanserinin ciddi genetik temelleri olduğunu göstermektedir. Bazı etnik gruplara dahil olmanın veya ailede PK hikayesinin bulunmasının PK riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Etnisite üzerine yapılan çalışmalardan birinde, Afrika kaynaklı etnik kökene sahip prostat kanserli bireylerin hastalıklarının daha kötü prognozlu olarak seyrettiği öne sürülmüştür (8).

Ailesinde PK hikayesi bulunan kişilerin prostat kanserine yakalanma riskleri, hikaye olmayanlara göre daha yüksektir. Ailesel prostat kanseri vakaları üzerinden



PK'nin genetik altyapısını aydınlatmak üzere yapılan çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmaların sonuçlarına göre HOXB13 ve BRCA1/2 mutasyonu tespit edilen hastaların PK açısından artmış riske sahip olduğu gösterilmiştir (9, 10). Herediter PK (HPK) kriterleri ise çekirdek ailede üç veya daha fazla PK vakası olması, üç ardışık nesilde PK izlenmesi, en az iki erkekte 55 yaş altındayken PK saptanması olarak tanımlanmıştır (11). HPK kriterlerini tam olarak karşılamayan vakaların bir ailede toplanması ise ailesel PK (APK) olarak adlandırılır (12). Genel çerçevede değerlendirildiğinde HPK, sporadik PK'ye göre ortalama 6 yıl kadar erken görülür ancak klinik seyir açısından başka farklılık izlenmez. Bu erken ortaya çıkış nedeniyle 55 yaşın altında görülen PK'ların yaklaşık %40'ını HPK vakaları oluşturmaktadır (13).

PK etyopatogenezinde çevresel risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan değerlendirmede Japonya'dan Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden erkeklerin PK insidansındaki artış dikkatleri çekmiştir (14). Bu durum çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde genetik faktörlere ek olarak önemli bir rol oynadığı kanaatini uyandırmıştır. Beslenme ve PK ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur. Kırmızı et tüketimi ile PK arasında bir ilişki kurulamamıştır (15). Alkol aşırı tüketiminin ve hiç alkol tüketmemenin PK riskini artırabileceği öne sürülmüştür (16). Son dönemlerde PK'den korunma için öne sürülen likopen (karotenler), selenyum ve vitamin E hakkında yapılan son araştırmaların sonuçları, adı geçen maddelerin PK insidansı üzerinde belirgin bir etkileri olmadığını ortaya koymuştur (17, 18). Vitamin D üzerinde yapılan çalışmaların sonucuna göre, vitamin D düzeyinin hem düşüklüğü hem de yüksekliğinin artmış PK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

Sistemik hastalıklar açısından genel bir değerlendirme yapılacak olursa, obez hastaların düşük evreli PK açısından düşük risk taşıdığı ancak yüksek dereceli PK açısından artmış bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (20). Metabolik sendrom üzerine yapılan çalışmalarda üçten fazla metabolik sendrom bileşenine sahip olan hastalarda PK riskinin azaldığı gösterilmekle beraber tek başına hipertansiyon ve bel çevresinin 102 cm'den büyük olmasının PK riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (21). Kan kolesterol düzeyi ile PK arasında bir ilişki saptanamamıştır (22). Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan Gonore ile artmış PK arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (23).

5-alfa-redüktaz inhibitörleri (5-ARİ) kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda, 5-ARİ'lerin düşük evreli PK gelişimini engellediğini ortaya koyan kanıtlar olmasına rağmen, yüksek riskli PK gelişimi yönünde riski arttırdığını gösteren bulgular da mevcuttur (24). Gonadal yetmezliğe bağlı olarak testosteron eksikliği olan hastalarda testosteron replasmanının PK riskini arttırmadığı gösterilmiştir (25).

### **2.3. PROSTAT KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR**

PK genellikle herhangi bir belirti ve bulgu vermeden sessiz olarak ilerleyen bir hastalıktır. Lokal ileri evrede nadiren erektil disfonksiyon, pelvik ağrı, hematospermi ve hematüri gibi semptom ve belirtiler ortaya çıkabilir. Hastalık metastatik evredeyse metastaz olan bölgelerde yoğun ağrı ile de prezente olabilir.

### **2.4. PROSTAT KANSERİNDE TOPLUM TARAMASI VE ERKEN TANI**

Toplum taraması, genel olarak toplumda bulunan asemptomatik kişilerin sistemik bir şekilde muayenesi olarak tanımlanabilir ve genelde sağlık politikası planlayıcıları tarafından yürütülür. Erken tanı veya fırsatçı tarama ise hastanın veya klinisyenin girişimi ile yapılan testler veya muayeneler sonunda hastalığın semptomatik evreye geçmeden tanı almasıdır. Her iki durumda da amaç hastalığın sebep olabileceği mortalite ve yaşam kalitesinde yol açabileceği olumsuz durumları azaltmak ve engellemektir (5).

Prostat kanserinde toplum taraması, üzerinde görüş birliğine net olarak varılamayan tartışmalı konulardan birisidir (26). PK sık görülen bir kanser olmasına karşılık, hastanın sağkalımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadan seyir gösterecek klinik olarak önemsiz alt tiplerden, ciddi mortaliteye neden olacak agresif tiplere kadar geniş bir yelpazede dağılım göstermektedir. Güncel literatür ışığında prostat kanseri tanısı alan hastaların bir kısmına herhangi bir müdahale yapılmaksızın takip önerilirken, bir kısmına cerrahi tedavi, bir kısmına radyoterapi ve bir kısmına kemoterapötik ajanlar önerilmektedir. Klinik olarak anlamsız kabul edilebilecek iyi prognozlu kanserlere tanı konulması sonucunda uygulanan aşırı tedavi girişimlerinin kendisi, hasta için morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (27). 2013 yılında

yayınlanan bir Cochrane derlemesinin sonuçları toplum taramasının tanı konulan PK sayısını artırdığını, daha çok PK'nin lokal evrede yakalanmasını sağladığını ancak PK spesifik sağkalımı ve hasta sağkalımını arttırmadığını ortaya koymuştur (28).

Günümüzde PK'de erken teşhis uygulamaları iyi bilgilendirilmiş, performans durumu iyi ve yaşam beklentisi 15 yıldan fazla olan hastalar için uygulanabilir (5). 50 yaş üzeri hastalar, 45 yaş üzerinde olup ailesinde PK hikayesi bulunan hastalar, 45 yaş üzeri Afroamerikanlar, 40 yaşında PSA > 1 ng/mL veya 60 yaşında PSA > 2ng/mL olan hastalar gibi risk gruplarının taranması da önerilmektedir (29-32).

## **2.5. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK TANI**

PK genellikle asemptomatik bir seyir gösterdiği için, yüksek serum PSA değeri veya anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulguları prostat kanseri şüphesini uyandırır.

### **2.5.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)**

PK genellikle prostatın periferal zonundan kaynaklandığı için tümör hacminin 0,2 mL üzerinde olduğu durumlarda PRM ile tespit edilebilir (5). Tümör dokusu fizik muayenede genellikle normal prostat dokusuna göre sert olarak hissedilen bir nodül şeklinde tespit edilir. Anormal PRM bulguları bir biyopsi endikasyonudur ve genellikle yüksek Gleason skoru ile ilişkilidir (33, 34). Hastaların PSA değerlerinden bağımsız olarak hastaların yaklaşık 1/5'inde sadece PRM ile PK tanısı konulabilir (35).

### **2.5.2. PSA (Prostat Spesifik Antijen) ve Türevleri**

PSA, prostat bezindeki epitelyal hücrelerden salgılanan insan kallikrein grubundan bir serin proteazdır ve ejakülataın likefiye hale getirilmesinden sorumludur (36). PK'ye spesifik olmayıp sağlıklı erkek bireylerde de kanda tespit edilebilir. Kanda ölçülen PSA değerinin artışı PK'ye işaret edebileceği gibi benign prostat hiperplazisine (BPH) ve akut veya kronik prostatit gibi prostatın inflamatuvar süreçlerine de işaret edebilir (37). Ancak yine de PSA tek başına, PRM ve Transrektal US (TRUS)'ye göre kanseri göstermede daha başarılıdır (38). PSA için üzerinde fikir

birliği sağlanmış bir normal değer aralığı yoktur (39). Literatürde PSA değerı 1 ng/mL'nin altında olan hastalarda bile PK riskinin %10 civarında olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (40).

PSA'nın tanı değerini arttırmak için PSA türevleri denilen bir takım parametreler kullanılmaktadır. PSA dansitesi, serum PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen bir değer olup, yüksek olması kanser riskinin daha yüksek olduğuna işaret eder (5). PSA yükselme hızı bir yıl içerisinde PSA değerindeki ng/mL cinsinden artışı; PSA ikilenme zamanı ise PSA değerinin üstel artış yaptığı zamanı ifade eder. Özellikle tedavi almış hastalarda kontroller sırasında önemli rolleri olabilmesine rağmen ilk tanı sırasında tek başına PSA'ya karşı üstünlükleri yoktur (41-43). "Serbest PSA / Total PSA" (s/t PSA) oranı özellikle PSA değerı 4 ng/mL'den yüksek olan hastalarda BPH ile PK'yi birbirinden ayırmada yardımcı olabilir. Serum PSA değerı 4-10 ng/mL arasında olan erkeklerde s/t PSA oranı 0,10'un altında olanlarda kanser oranı %56 civarındayken, 0,25'den büyük olanlarda bu oran %8'e kadar düşmektedir (44). PSA değerı 10 ng/mL'den yüksek hastalarda veya kanserli hastanın takibinde kullanılmamaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından da onaylı yardımcı "Prostate Health Index Test" (PHI Test) ve "The Four Kallikrein Test" (4K Skor) adı verilen testler de PSA değerı 2-10 ng/mL arasında olan hastalarda PK'nin tanısına yardımcı olabilir (45, 46). Prostat Kanseri Geni 3 (PCA3), prostat masajı sonrası idrarda bakılan prostata spesifik bir çeşit mRNA'dır. Gleason skorundan bağımsız olarak PK vakalarında artmakta olup, günümüzde esas olarak tekrarlayan negatif biyopsisi olan hastalarda PK riskini öngörmede kullanılmaktadır (47-49).

### 2.5.3. Prostat Biyopsisi

Prostat biyopsisi kararı genelde PK şüphesi uyandıran PSA yüksekliklerinde ve/veya şüpheli PRM bulgularına dayanılarak verilir. PSA değerlerinde saptanan sınırlı yükselmelerde hemen biyopsi kararı alınmamalı, PSA'yı yükseltebilme ihtimali olan idrar yolu enfeksiyonu, ejakülasyon veya prostat manipülasyonu gibi faktörler ekarte edilip birkaç hafta sonra aynı laboratuarda tekrar PSA ölçümü yapılmalıdır (50). Asemptomatik PSA yüksekliği olan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (51). Prostat biyopsisi ilk tanımlandığı zamanlarda parmak kılavuzluğunda yapılmış olsa da günümüzde TRUS eşliğinde veya transperineal

yöntemlerle yapılmaktadır. Her iki yöntemin de PK tanısı koymada birbirine bir üstünlüğü gösterilememiştir (52).

EAU Prostat Kanseri Kılavuzu'nda sonucu malignite açısından negatif gelen biyopsilerden sonra artan veya sürekli yüksek kalan PSA, şüpheli PRM bulguları, önceki biyopside atipik küçük asiner proliferasyon varlığı, birden çok odakta yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi varlığı, intraduktal karsinom varlığı veya pozitif multiparametrik prostat MR (mpMR) bulguları varlığında biyopsi tekrarı (rebiyopsi) önerilmektedir (5). Hastalara rebiyopsi planlanırken PCA 3, 4K Skor, PHI gibi testler risk değerlendirmesi için yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalarda TRUS bulgularının PK tanısına katkısı gösterilememiştir (53). Ancak mpMR bulguları özellikle Gleason skoru  $> 7$  olan hastalarda PK tespitinde önemli katkılarda bulunabilmektedir (54). mpMR görüntüleri ile ultrasonografik görüntüler eşleştirilerek yapılan füzyon biyopsileri PK tanısı koymada sistematik biyopsilere kıyasla daha yüksek başarı oranlarına sahiptir, ancak bu fark daha önce yapılan biyopsisi negatif olup rebiyopsi planlanan hastalarda daha belirgindir (55, 56).

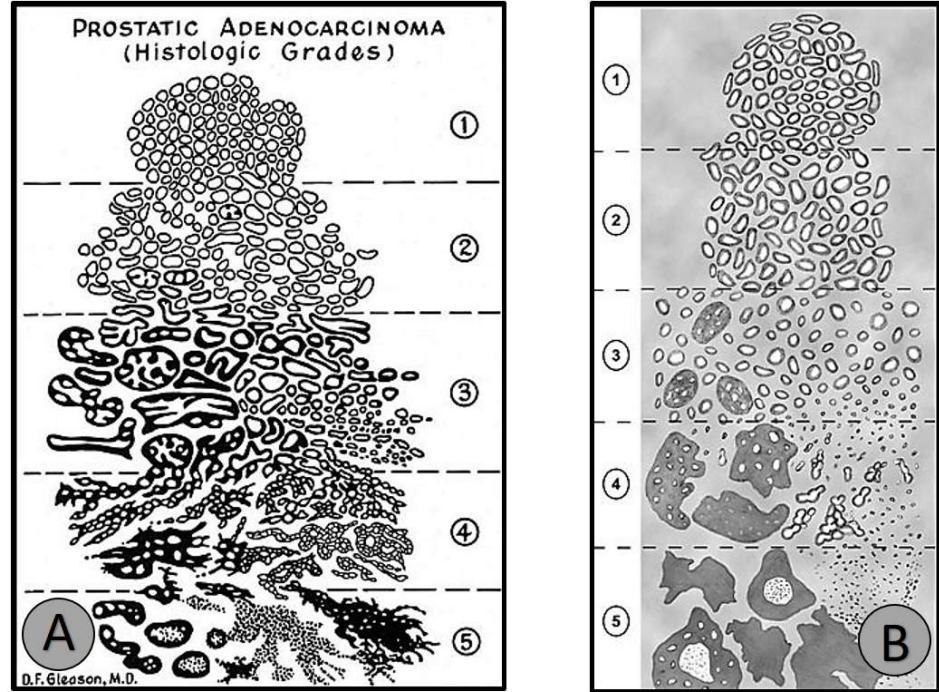
Biyopsi yapılırken prostat bezinin periferal zonunun her bölgesinden parça alınmasına dikkat edilmeli, bu nedenle prostat bezi sağdan sola ve apekten tabana kadar taranmalı, şüpheli PRM bulguları varlığında o bölgeden ayrıca örnekleme yapılmalıdır. Biyopsi sırasında rutin olarak 10-12 parça alınması önerilmektedir (57). Rebiyopsilerde transizyonel zon örnekleme de mutlaka yapılmalıdır (58). Önceki biyopsi veya biyopsileri negatif olan hastalarda saturasyon biyopsisi denilen, 20'den fazla örneğin alındığı biyopsi yöntemi de uygulanabilir (59). PK tanısı koymak amacıyla prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P) yapılmamalıdır (60). Biyopsi yapılacak hastalarda profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımı ve biyopsi sırasında lokal anestezi ile periprostatik blok yapılması önerilmektedir (5, 61). Antibiyotik profilaksisi oral (po) veya intravenöz (IV) olarak verilebilir. Genellikle kinolon grubu antibiyotikler tercih edilmektedir ancak sık karşılaşılan artmış kinolon rezistansı nedeniyle biyopsi sonrası ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir (62, 63). Profilakside kullanılacak antibiyotiklerin, yerel enfeksiyon komitelerince bölgedeki bakterilerin direnç paternleri dikkate alınarak seçilmesi enfektif komplikasyonları azaltmada yardımcı olabilir.

Prostat biyopsisi sonrasında hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş, epididimit, üriner retansiyon gibi çok sayıda komplikasyon görülebileceği için işlem öncesi hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

## **2.6. PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ**

Kanserlerde histolojik sınıflandırma, hastalığın prognozunun öngörülebilmesi ve tedavinin planlanması gibi çok kritik konularda klinisyeni yönlendiren en önemli faktörlerden birisidir. Günümüze kadar prostat kanserinin histopatolojik sınıflandırmasında kullanılmak üzere kırkın üzerinde sınıflandırma yöntemi önerildiyse de günümüzde en yaygın ve geçerli olarak kabul edilen sistem Dr. Donald Floyd Gleason tarafından ilk kez 1966 yılında tanımlanmış ve günümüze kadar çeşitli güncellemelerle değişikliklere uğramış, yazarının adıyla anılan “Gleason Skoru” adlı sistemdir (64-66). Gleason skorlama sistemi tümör dokusundaki hücrelerin sitolojik özelliklerini değil, prostat dokusundaki glandüler yapının morfolojisini esas alan bir sistemdir (Şekil 1).

**Şekil 1.** A - Orijinal Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler (66), B - ISUP 2005 Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler (67).



“International Society of Urological Pathology” (ISUP) tarafından 2005 yılında yapılan değişiklikler sonucunda Gleason skorlama sistemi günümüzdeki halini almıştır (67). Bu sisteme göre Gleason skoru hesaplanırken, eğer kanser dokusunda iki adet patern birlikte izleniyorsa en sık görülen histolojik patern ilk olarak yazılır (birincil-primer patern) ve ikinci sıklıkta görülen histolojik patern (ikincil-sekonder patern) ikinci olarak not edilir. Eğer kanser dokusunda tek paterne ait görünüm mevcut ise, mevcut patern hem primer hem de sekonder patern olarak yazılır. Değerlendirilen örnekte eğer üç patern birlikte mevcutsa 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 (68). Bu nedenle 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 “A” seviyesinde önerilmiştir (Tablo 1) (68, 69).

**Tablo 1.** “International Society of Urological Pathology” ISUP Evreleri.

<b>Gleason Skorlar</b>	<b>ISUP Evresi</b>
Gleason Skor 2-6	ISUP 1
Gleason Skor 3+4	ISUP 2
Gleason Skor 4+3	ISUP 3
Gleason Skor 8	ISUP 4
Gleason Skor 9-10	ISUP 5

Mikroskopik bulgular tanımlanırken “European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer” (ERSPC) Patoloji Grubu tarafından tavsiye edilen ortak terminolojinin kullanılmasına dikkat edilmelidir (Tablo 2) (70).



**Tablo 2.** Prostat biyopsilerinin raporlanmasında kullanılması tavsiye edilen terminoloji.

Benign / Malignite açısından negatif
Aktif İnflamasyon
Granülomatöz İnflamasyon
Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (PIN)
Adenokarsinom açısından şüpheli Atipik glandların eşlik ettiği Yüksek Dereceli PIN
Adenokarsinom açısından şüpheli Atipik Gland/Lezyon Odağı/ Adenokarsinom açısından şüpheli Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
Adenokarsinom
İntraduktal Karsinom

Prostat biyopsisi için düzenlenen patoloji raporlarında Gleason Skoru haricinde; karsinomun tipi, tersiyer patern varlığı, karsinomun yüzdesi, yüksek dereceli karsinomun total yüzdesi, seminal vezikül invazyonu (SVİ), ekstraprostatik uzanım (EPU), lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) olup olmadığı belirtilmelidir. İntraduktal karsinom ve kribriform patern varlığı not edilmelidir. Prostat biyopsisi alınırken farklı bölgeden alınan parçalar patolojik açıdan değerlendirilirken alındığı bölgeler not edilmelidir. Her bir parçanın uzunluğu, tümör tutulumu varsa tutulum yüzdesi veya milimetre cinsinden tutulum uzunluğu belirtilmelidir. RP sonrası yapılan patolojik incelemelerde belirtilmesi gereken parametreler tabloda gösterilmiştir (Tablo 3) (5).

**Tablo 3.** RP spesimenlerinde yapılan patolojik incelemelerde belirtilmesi gereken parametreler.

<b>Histopatolojik Tip</b>
Adenokarsinomun Tipi (Konvansiyonel asiner veya duktal gibi)
<b>Histolojik Evre</b>
Primer ve Sekonder Gleason Skoru Eğer varsa Tersiyer Gleason Skoru Total Gleason Skoru / ISUP 2014 Derecesi Gleason 4 veya 5 varsa yaklaşık yüzdesi
<b>Tümör Nicelikleri (Opsiyonel)</b>
Prostattaki tümör yüzdesi Dominant tümör nodülünün boyutları/hacmi
<b>Patolojik Evreleme (pTNM)</b>
Ekstraprostatik uzanım varsa; fokal/genel ayrımı yapılmalı, yer belirtilmeli, seminal vezikül tutulumu belirtilmeli Lenf nodu varsa; yerleri, değerlendirilen lenf nodu sayısı ve tutulum gösteren lenf nodu sayısı belirtilmeli
<b>Cerrahi Sınır</b>
Cerrahi sınır (CS) pozitifliği varsa yeri belirtilmeli
<b>Diğer</b>
Lenfovasküler invazyon / Anjiyoinvazyon varlığı Dominant tümörün lokasyonu İntraduktal karsinom / Kribriform yapı varlığı

## 2.7. PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME

Kanserlerde evreleme yapılırken, benzer özellikler gösteren hastalar bir arada toplanarak homojen gruplar oluşturulmaya çalışılır. Böylece hastaların prognozu öngörülebilir ve tedavi planlanırken bu bilgiler kullanılabilir. PK hakkındaki evreleme sistemleri yeni gelişmelerin ışığında çeşitli defalar güncellenmiştir. Kullanılan en güncel Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evreleme sistemi tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** EAU Prostat Kanseri Kılavuzu 2017 TNM Sınıflandırması.

<b>T- Primer tümör</b>	
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

<b>N-Bölgesel lenf düğümleri</b>	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlerinde metastaz var
<b>M- Uzak metastaz</b>	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

## 2.8. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK EVRELEME

### 2.8.1. (T) Evresi

PK tanısı alan hastalarda ilk yapılacak şeylerden biri hastalığın klinik evresine karar vermek olmalıdır. Çünkü hastalığın klinik evresine göre prognoz ve tedavi yaklaşımları ciddi farklılıklar göstermektedir. Ekstraprostatik uzanım, karsinom dokusunun periprostatik yağ dokusuna ulaşması veya prostat kapsülünü aşarak nörovasküler demet ve mesane boynu gibi dokulara uzanması olarak tanımlanır ve bu durum TNM evrelemede T3a evresine denk gelir. Seminal vezikül invazyonu varlığındaki klinik evre ise T3b olarak adlandırılır (5).

#### 2.8.1.1. PRM, PSA ve biyopsi sonuçları

Hastaların hemen hemen yarısında PRM ile klinik evre tespit edilebilir ancak unutulmaması gereken konu PRM ile yapılan klinik evrelerde yanlışlıkla daha düşük evreleme yapma riskinin varlığıdır (71).

Hastalığın klinik evresine paralel olarak genellikle PSA değerlerinde de bir yükseklik görülmekle birlikte, tek başına PSA değeri hastalığın klinik evresini ortaya koymada yetersiz kalmaktadır (72). Prostat biyopsisinde kanserli doku tutulumu oranlarındaki artış, yüksek evreli kanserin işaretçisi olabilir (73).

### **2.8.1.2. TRUS**

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ultrasonografik bulgular ile T2 ve T3 tümörlerin ayrımı yapılamadığı için klinik evrelemede TRUS kullanılmamaktadır (74, 75).

### **2.8.1.3. Multiparametrik Prostat MR (mpMR)**

Son yıllarda PK tanı algoritmalarındaki en önemli değişiklikler mpMR'nin klinik kullanıma girmesiyle beraber olmuştur. mpMR sırasında bir çok faktör ile değerlendirme yapılmasına rağmen, T2 ağırlıklı serilerdeki görüntüler PK lokal evrelemesindeki en önemli bilgileri ortaya koymaktadır. mpMR üzerine yapılan çalışmaların derlendiği bir meta analizinin sonuçlarına göre 1.5 Tesla MR, EPU, SVİ ve T3 evre tespitinde düşük sensitivite ve yüksek spesifite göstermektedir (76). EPU ve SVİ tespitinde 3 Tesla mpMR'nin kullanımı sensitiviteyi arttırmakla beraber, görüntüleri yorumlayan radyoloji uzmanının bu alandaki tecrübesi sonuçlar üzerinde kritik önem taşımaktadır (76, 77). mpMR bulgularının PRM, PSA ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi patolojik evreyi öngörmede kolaylık sağlayabilir. Mikroskopik EPU'nun mpMR ile tespiti neredeyse imkansız olduğu için düşük riskli PK hastalarının lokal evrelemesinde kullanımı önerilmemektedir (78).

### **2.8.2. (N) Evresi**

N evrelemesi tedavi planını etkileyebilecek yüksek PSA değeri, T2b-T3 evreli kanseri, kötü diferansiye tümörü ve biyopside PNI'si olan hastalarda yapılmalıdır (79). Gleason 4 patern varlığı lenf nodu tutulumunun (LNT) önemli belirteçlerinden olup, kor sayısından bağımsız olarak predominant Gleason 4 paterni olanlarda veya 3 kordan fazla herhangi Gleason 4 paterni olanlarda LNT riski %20-45 civarındadır (80).

### 2.8.2.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

BT ve MR ile yapılan görüntülemelerde lenf nodu metastazı tespiti, lenf nodu (LN) çapı ve morfolojisine göre yapılmakta olduğundan sensitiviteyi oldukça düşük olup %40'ın altındadır (81, 82). Mikroskopik invazyonu göstermemeleri ve düşük sensitiviteyi nedeniyle düşük riskli hastaların nodal evrelemede kullanılmamalıdır (5).

### 2.8.2.2. Diğer Yöntemler

$^{11}\text{C}$  veya  $^{18}\text{F}$ -Kolin pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) LN tutulumlarının tespitinde iyi bir özgüllüğe sahipken %10-73 arasında değişen kötü bir hassasiyete sahiptir (83, 84). LN metastazı açısından orta riskli hastalarda (%10-35) yapılan 75 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hassasiyet, bölge temelli değerlendirmede %8.2, hasta temelli değerlendirmede %18.9 olarak bulunmuştur (85). Orta-yüksek riskli hasta grupları ile yapılan, Kolin PET-BT ve difüzyon ağırlıklı MR'nin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmaların sonucuna göre daha etkin, benzer, daha kötü gibi birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir (85-87). Düşük hassasiyeti nedeniyle LN metastazlarını saptamada kullanılması önerilmemektedir (5).

$^{68}\text{Ga}$  işaretli prostat spesifik membran antijeni PET-BT ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET-BT) hakkında yapılan beş retrospektif çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde hasta düzeyinde değerlendirmede hassasiyet ve özgüllük %86; lezyon düzeyinde değerlendirmede hassasiyet %80, özgüllük %96 saptanmış olmasına rağmen bu alanda yapılmış az sayıda çalışma olduğu için dikkatle kullanımı önerilmektedir (88).

### 2.8.3. (M) Evresi

Metastaz taraması PK tanısı konulan hastalarda kritik bir önem arz etmekte olup, metastaz varlığı veya yokluğu hastaya uygulanacak tedavi algoritmalarında önemli değişikliklere neden olmaktadır.

### 2.8.3.1. Kemik Sintigrafisi

<sup>99m</sup>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 (89). KS hakkında yapılan bir meta analizde hasta düzeyinde hassasiyet %79, özgüllük %82; lezyon düzeyinde hassasiyet %59 ve özgüllük ise %75 olarak bulunmuştur (90). Literatürde KS hakkında yapılmış 23 ayrı çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir araştırmada serum PSA değerine göre KS’nin pozitif çıkma oranları PSA<10ng/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 (91). Serum PSA seviyesi yüksekliği kemik metastazının bir işareti olabilese de, semptomatik hastalarda serum PSA değeri dikkate alınmaksızın KS yapılması önerilmektedir (91).

### 2.8.3.2. Diğer Yöntemler

<sup>18</sup>F-Sodyum florid (<sup>18</sup>F-NaF) PET-BT, KS’ye kıyasla benzer özgüllüğe sahip olmakla birlikte hassasiyet açısından daha üstündür. Ancak LN metastazlarını ayırt etmedeki başarısızlığı ve KS’ye göre daha yüksek olan maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (92). Kolin PET-BT’in KS’ye göre hassas olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır ancak, daha yüksek özgüllüğe sahip olması nedeniyle daha çok şüpheli lezyon değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (93).

Difüzyon ağırlıklı tüm vücut ve aksiyel MR; klasik KS’den, BT ile kombine edilmiş KS’den, Kolin PET-BT’den daha yüksek hassasiyete sahiptir (90, 94-96). Kolin PET-BT’nin ve MR’nin KS’ye kıyasla daha yüksek oranda doğru sonuçlar vermesine karşılık, hastaların ilk tanı değerlendirmelerindeki kullanımları güncel literatürde hala tartışmalı konular olup, kliniklerde yaygın olarak KS kullanılmaktadır (97).

## 2.9. PROSTAT KANSERİNDE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

PK nedeniyle hayatını kaybeden hastaların medikal geçmişleri derinlemesine araştırıldığında çoğu hastalığın ilk tanı anında organa sınırlı olarak tespit edildiği görülebilir. Dolayısıyla ilk tanı anında organa sınırlı PK'ye sahip olan hastaların hepsinin prognozunun iyi olacağını düşünmek çok iyimser bir yaklaşımdır. PK tanısı alan bir hastanın risk değerlendirmesi; hastalığın olası prognozunun öngörülebilmesi ve hastaya uygulanabilecek çeşitli tedavi yaklaşımlarından hangisi veya hangilerinin uygulanması gerektiğine karar verilebilmesi açısından klinisyen, hasta ve hasta yakınları için çok önemli bir konudur.

Risk değerlendirmesi konusunda çeşitli kısıtlılıklarına rağmen uzun bir süre boyunca TNM evrelemesi kullanılmıştır. Hastalık prognozunu diğer önemli göstergelerinden olan serum PSA değeri ve tümörün derecesini ortaya koyan Gleason skoru gibi parametreleri içermemesi nedeniyle prognozu öngörmede başarılı bir yaklaşım olamamıştır (98-100). 1966 yılında Dr. Donald Floyd Gleason tarafından prostat kanserlerinin histolojik sınıflandırmasının glandüler yapıların morfolojisine göre düzenlenmesinden sonra yapılan araştırmalar, hastalığın prognozunu Gleason skorları ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (101, 102). PK tarama ve tanısında önemli bir yeri olan yüksek serum PSA değerinin, yüksek tümör hacmi, yüksek evre ve Gleason skoru, artmış EKV-SVİ-LNT-CS pozitifliği riski ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur (101-105).

PK prognozu üzerinde etkili olduğu gösterilen TNM evrelemesi, tanı anındaki serum PSA değeri ve Gleason skorlarının çeşitli kombinasyonları kullanılarak birçok tedavi öncesi prediktif model geliştirilmiştir (106). Partin ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yayınlanan nomogramda tanı PSA değeri, biyopsi Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak radikal prostatektomi spesimenindeki organ sınırlı hastalık, CS pozitifliği, SVİ, LNT gibi parametrelerin muhtemel oranı hesaplanmaya çalışılır (101). Kattan Nomogramı'nda ise bahsedilen klasik prognostik faktörler kullanılarak, biyokimyasal nüks riski öngörülme çalışılır (107). Stephenson Nomogramı ise aynı prognostik faktörlerin yardımıyla PK'ye bağlı 15 yıllık kanser spesifik mortaliteyi öngörmeyi yaklaşık %82'lik bir başarı oranıyla sağlamaktadır (108). Briganti Nomogramı ile de klasik prognostik faktörler kullanılarak hastanın LNT riski hesaplanmaya çalışılır (109).



1998 yılında D'Amico ve arkadaşları, metastatik olmayan hastalarda RP ve radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks riskini öngörmede kullanılabilir; tanı PSA değeri, klinik T evresi ve biyopsideki total Gleason skoru kullanılarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk gruplarına bölen bir sınıflandırma önerisinde bulunmuşlardır (Tablo 5) (102). 2001 yılında ise GUROC (Genitourinary Radiation Oncologists of Canada) tarafından, radyoterapi, brakiterapi ve kombine hormonal tedavide risk değerlendirmesi üzerine yapılan bir konsensüs toplantısının sonuç bildirgesi olarak bir risk sınıflandırması yayınlanmıştır (110). Ayrıca PK tedavisi ile ilgilenen üroloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi gibi farklı disiplinlere ait uzmanlar tarafından oluşturulmuş EAU, AUA, "European Society of Medical Oncology" (ESMO), "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE), "Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour" (CAPSURE), "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) gibi çeşitli meslek kuruluşları/çalışma grupları tarafından çeşitli risk değerlendirme sistemleri önerilmiştir (Tablo 5) (5, 111-115).

**Tablo 5.** Tedavi öncesi prostat kanserinde önerilen risk sınıflandırma sistemleri (116).

Enstitü / Kuruluş	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
<b>Harvard (D'Amico)</b> <b>AUA</b> <b>EAU</b>	cT1-2a ve GS<7 ve PSA ≤10ng/mL	cT2b ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20ng/mL	≥cT2c veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
<b>GUROC*</b> <b>NICE</b>	cT1-2a ve GS<7 ve PSA ≤10ng/mL	cT1-2 ve/veya GS=7 ve/veya PSA≤20ng/mL	≥cT3a veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
<b>CAPSURE*</b>	cT1-2a ve GS<7 ve PSA ≤10ng/mL	cT2b ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20ng/mL	cT3-4 veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
<b>NCCN</b>	<b><u>Cok Düşük Risk</u></b> T1c ve GS≤6 ve PSA<10ng/mL ve 3'ten az korda tutulmuş ve her bir korda %50'den az tutulmuş	cT2b veya cT2c ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20ng/mL	T3a veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
	cT1-2a ve GS 2-6 ve PSA≤10ng/mL		<b><u>Cok Yüksek Risk</u></b> cT3b-T4
<b>ESMO</b>	cT1-2a ve GS<7 ve PSA <10ng/mL	Düşük veya yüksek risk grubunda olmayan hastalar	T3-4 veya PSA > 20ng/mL veya GS 8-10
*1997 TNM sınıflandırması kullanılmıştır. (T2a: Tek lob tutulumu, T2b: Her iki lobun tutulumu, T2c kategorisi yoktur)			

## 2.10. YÜKSEK RİSKLİ LOKALİZE PROSTAT KANSERLERİNDE TEDAVİ

Günümüzde yüksek riskli PK vakalarında uygulanması gereken optimal tedavi planı hakkında görüş birliğine varılamamıştır. Yüksek riskli PK hastaları PSA nüksü, sekonder tedavi ihtiyacı, metastaz riski ve PK'ye bağlı ölüm açısından artmış risk taşımaktadırlar (5). Hastalara uygulanacak tedavi kararının alınması sürecinde ürologlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar ve radyologlardan oluşan bir multidisipliner ekip tarafından tedavi planının olası fayda ve zararları tartışıldıktan sonra bu bilgiler hasta ile de paylaşılarak tedavi yöntemine karar verilmesi en uygun yaklaşımdır. PK tedavisinin tarihi gelişim sürecine bakıldığında; özellikle lokal ileri evredeki yüksek riskli PK vakalarında CS pozitifliği, yetersiz tedavi ve cerrahinin yol açabileceği potansiyel morbiditeler endişesiyle tedavide ilk tercih olarak adjuvan androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ve/veya RT'nin tercih edildiği görülebilir (117). Yapılan çalışmalar, RT ve ADT kombinasyonuna göre tek başına ADT ve tek başına RT'nin daha başarısız olduğunu ortaya koymuştur (118, 119). Böylece yüksek riskli PK'de tedavi planı yapılırken hem lokal definitif tedavi hem de sistemik tedavilerin bir arada kullanıldığı multimodal tedavi yaklaşımı gündeme gelmiştir.

### 2.10.1. Radikal Prostatektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu

Düşük tümör hacimli, pelvik duvar veya üretral sfinktere invazyon göstermeyen yüksek riskli PK hastalarında RP mantıklı bir ilk basamak tedavisi olarak tercih edilebilir (5). RP ameliyatı yapılırken hastalığın definitif tedavisi, kontinansın ve mümkünse ereksiyonun korunması temel amaçtır (trifekta) (120). RP ameliyatı klasik olarak açık cerrahi (RRP) yöntemle, laparoskopik (LRP) yöntemle veya robot yardımcı (RYRP) olarak uygulanabilir. CS pozitifliğini azaltmak ve iyi onkolojik sonuçlar elde etmek için tedavi edilen hastalığın karakteri ve cerrahin tecrübesi göz önünde bulundurularak yapılacak dikkatli bir cerrahi tedavi en iyi sonuçların elde edilebilmesi için kritik öneme sahiptir. Yüksek riskli PK hastalarında öngörülen LNT riski %15-40 civarında olduğu için RP uygulanan hastalarda rutin olarak genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (LND) uygulanması önerilmektedir (121). Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (GLND) için tarif edilen sınırlar; eksternal iliak arter ve venin üzerindeki lenf nodları, obturator fossada kaudalde obturator sinire kadar yer alan lenf

nodları ve internal iliak arterin medialinde ve lateralinde kalan lenf nodları olarak tarif edilmektedir (122).

EAU PK tedavi kılavuzunda RP endikasyonları genel olarak LNT negatif olan hastalarda tanımlanmış olmakla birlikte, LNT pozitif olan hastalarda RP uygulanması ile de ilgili literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur. Klinik olarak LNT pozitif olan 50 hastanın, klinik olarak LNT negatif olarak değerlendirilen ancak patoloji sonuçlarında LNT pozitif olduğu anlaşılan 252 hasta ile kıyaslandığı bir çalışmada kanser spesifik sağkalım (KSS) açısından anlamlı fark bulunamamıştır (123).

LRP ve RYRP'nin birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, cerrahi sınır negatifliği sağlamada ve daha düşük perioperatif morbidite sağlamada RYRP daha başarılı bulunmuştur (124). Yine LRP ve RYRP'nin karşılaştırıldığı iki randomize kontrollü çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir meta analizde erektil disfonksiyon (ED) görülme sıklığı ve erken dönemde üriner inkontinans (Üİ) düzelmesi açısından RYRP'nin daha başarılı olduğuna dair kanıtlar ileri sürülmüştür (125). Ancak iki yöntem arasında ED ve Üİ açısından farklılık olduğuna dair kanıt ortaya konamamıştır. Güncel literatür bilgilerine göre çalışmalardan elde edilen ilk veriler RYRP'nin RRP ve LRP'ye kıyasla perioperatif parametreler, iyileşme süreci ve kısa dönemli fonksiyonel sonuçlar açısından daha başarılı olduğunu gösterse de onkolojik sonuçlar, uzun dönem fonksiyonel sonuçlar ve hayat kalitesi gibi parametreler açısından belirsizlik mevcuttur. Farklı RP yöntemlerini uzun dönem sonuçlar açısından karşılaştıran çalışmaların yokluğu karar verme sürecini güçleştirmektedir.

RP hangi yöntemle yapılırsa yapılsın ameliyat spesimeninden elde edilen Gleason skoru, LNT varlığı/yokluğu ve patolojik evre gibi KSS'nin en önemli belirteçleri hakkında veriler elde edilebilir ve klinisyene gerçek bir evreleme imkanı sunar. Yapılan çalışmalara göre biyopsideki toplam Gleason skorları 8 ve üzeri olan hastaların yaklaşık %31'inin RP patolojisindeki Gleason skoru 7 veya daha az olarak gelmektedir (126, 127). Patoloji spesimeninden böylesine kritik bir bilginin elde edilebilmesi, ameliyat sonrası dönemde gereksiz yere planlanabilecek ADT ve RT'nin gerekliliğini ortadan kaldırarak olası yan etki ve morbiditelerin önüne geçebilir.

### 2.10.2. Radyoterapi

PK tedavisinin tarihi gelişimine bakıldığında eski dönemlerde EKV bulunan T3-4 klinik evreli hastalarda veya ileri yaş, ek komorbidite ve morbid obezite gibi cerrahi tedavinin uygun olmayacağı düşünülen hastalarda birinci basamak tedavisi olarak RT kullanılmıştır. Günümüzde radyoterapi Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT), Brakiterapi ve Proton Beam Radyoterapi (PBRT) olarak farklı yöntemlerle uygulanabilmektedir.

PK'nin lokal tedavisinde etkili bir yöntem olan EBRT'nin yüksek riskli PK vakalarında monoterapi olarak kullanılması, ADT ile kombine edilmesine kıyasla daha başarısız sonuçlar vermektedir (118, 119). 2006 yılında yapılan bir Cochrane derlemesinde RT öncesinde neoadjuvan olarak ADT kullanımının hem biyokimyasal nüksüz sağkalımı hem de klinik progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (128).

Yüksek riskli PK hastalarında uygulanabilecek multimodal tedavi yaklaşımlarından birisi de EBRT ve ADT'ye ek olarak brakiterapi eklenmesidir. Yüksek riskli 1342 PK hastasının dahil edildiği bir çalışmada tek başına brakiterapi, EBRT ve/veya ADT ile kombine brakiterapi grupları oluşturularak KSS'ye bakıldığında her üç tedaviyi alan grupta belirgin bir artış izlenmiştir (129). Yine 65 yaş üstü yüksek riskli PK hastaları ile yapılan bir çalışmada, tek başına brakiterapiye kıyasla brakiterapi, EBRT ve ADT kombinasyonunun KSS'yi belirgin olarak arttırdığını gösterilmiştir (130).

PBRT yönteminde teorik olarak neredeyse tüm radyasyon dozunun prostata verilmesi sağlandığından, radyasyonun çevre dokulara zarar verme ihtimalinin ciddi derece azaldığı düşünülmektedir (131). PBRT ve EBRT'nin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, bir gruba EBRT (70,2 Gy) diğer gruba da Foton ve PBRT (79,2 Gy) kombinasyonu verilmiş ve 10 yıllık PSA progresyonu EBRT için %32, kombine tedavi alan grup için %17 olarak bulunmuştur (132).

### 2.10.3. Hormonal Tedavi - Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)

Androjen deprivasyonu tedavisi testislerden salınan androjenleri baskılanması veya androjenlerin reseptör seviyesinde inhibe edilmesi ile yapılabilir. Her iki yöntemin bir arada kullanılması ise maksimum androjen blokajı (MAB) olarak adlandırılır. Kastre testosteron düzeyleri ilk defa plazma testosteron değerinin 50ng/dL'nin altında olması şeklinde tanımlanmışsa da günümüzde bu sınırın 20 ng/dL olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (5). Tabloda androjen deprivasyon tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler listelenmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** PK tedavisinde kullanılan hormonal tedavi yöntemleri.

Testosteron Azaltma Tedavileri (Kastrasyon - Bilateral Orşiektomi)
Östrojenler
Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon Agonistleri (LHRH)
Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon Antagonistleri
Antiandrojenler
Yeni İlaçlar (Abirateron, Enzalutamide)

Eski klinik yaklaşımlarda yüksek riskli PK vakalarında, ADT tek başına bir tedavi girişimi olarak da düşünülmüştür. Ancak tek başına ADT tedavisinin sonuçları birçok çalışmada ADT ile RP veya RT kombinasyonuna karşı başarısız bulunmuş olup, yüksek riskli hastalarda sistemik ADT tedavisine ek olarak lokal hastalığın tedavisinin de yapılması gerektiği net bir şekilde anlaşılmıştır (118, 119).

ADT'nin RP öncesi neo-adjuvan bir tedavi girişimi olarak değerlendirildiği bir Cochrane meta analizinde, muhtemel hormon duyarsız klonların mevcudiyeti nedeniyle HS ve KSS'de anlamlı bir farklılık yaratmadığı gibi, nüks ihtimalini azaltmadığı da gösterilmiştir (128). Günümüzde PK tedavisinde RP öncesi neo-adjuvan ADT kullanılmamaktadır.

Adjuvan bir tedavi yöntemi olarak RP'yi takiben ADT uygulanmasının biyokimyasal nüksüz ve progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (133, 134). Hasta sağkalımı üzerindeki etkisi tartışmalıdır (135). Ancak literatürde, RP sonrası

LNT pozitif olan hastalarda hemen başlanan ADT tedavisinin hasta sağkalımını arttırabileceğine işaret eden çalışmalar da mevcuttur (136, 137).

#### **2.10.4. Neo-adjuvan Kemoterapi (NAKT)**

Yüksek riskli PK vakalarında uygulanan multimodal tedavi yaklaşımlarından birisi de adjuvan veya neo-adjuvan kemoterapi (KT) uygulanmasıdır. Yüksek riskli PK hastalarında erken dönemde KT uygulanması, metastatik kastrasyona rezistan PK hastalarında uygulanan KT'nin ortaya koyduğu başarılı sonuçlar ile gündeme gelmiştir (138, 139). Dreicer ve arkadaşları tarafından düzenlenen ve hastalara RP öncesi haftada bir kür olmak üzere toplam 6 hafta dosetaksel verilmiş olan bir faz II çalışmada, hastaların serum PSA düzeylerinde KT öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir azalma izlenmiş ancak hiçbir hastanın RP patolojisinde tam yanıt rastlanmamıştır (n=29) (140). Febbo ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir faz II çalışmada ise 19 hastaya RP öncesi 6 ay dosetaksel verilmiş, hastaların yaklaşık %50'sinde PSA düşüşü izlenmiş, %68'inin MR görüntülerinde %25'ten fazla küçülme izlenmiş ve %58 hastanın RP spesimenlerinde antitümör aktiviteler görülmesine rağmen hiçbir hastada tam patolojik yanıt alınamamıştır (141). PK tedavisinde NAKT üzerine yapılan çalışmalar, NAKT'nin biyokimyasal, patolojik ve radyolojik parametreler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir ancak klinik etkilerinin ortaya konulabilmesi için yeni faz III çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (142).

### 3. OLGULAR VE YÖNTEM

#### 3.1. YÖNTEM

Çalışma için gerekli olan etik kurul izni için, girişimsel olmayan klinik araştırmalar çalışma protokolü hazırlanarak Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvuru yapılmış, 16969557-1175 sayı numarası ile 24.08.2017 tarihinde çalışma onayı alınmıştır.

01.08.1987 ve 01.08.2017 tarihleri arasında RP ameliyatı yapılmış olan 1308 adet lokal veya lokal ileri klinik evreli prostat kanseri hastasından, D'Amico Risk Evrelemesi'ne göre yüksek risk grubuna giren 132 adet vaka seçilerek retrospektif olarak taranmıştır. Taranan bu 132 hastanın verileri incelendiğinde, toplamda 14 hastanın RP öncesi 4 kür NADK aldığı (kombine terapi) tespit edilmiştir. Bu grupla karşılaştırma yapılabilmesi açısından tanı anındaki PSA değeri, Gleason skoru ve tanı yaşı parametreleri göz önünde bulundurularak; "pair match" tekniği ile tanı anında benzer özellikler taşıyan hastalardan oluşan 28 hastalık bir RP (monoterapi) grubu oluşturulmuştur.

Tedavi öncesi tüm hastalara bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi (KS) ile görüntüleme yapılarak metastaz varlığı araştırılmıştır. Tanı anında metastatik olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Hastanın sağkalımına ve tedavi sürecine etki edebilecek eşlik eden kontrol dışı komorbiditeleri (onkolojik hastalıklar dahil) olan, başka bir nedenle kemoterapi almış veya pelvik radyoterapi hikayesi bulunan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri haricinde yapılmış olan Transrektal İğne Biyopsi (TRİB) materyallerinin konsültasyonları da dahil olmak üzere, çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası spesimenleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı Üropatoloji ekibi tarafından incelenerek rapor edilmiştir.

Kombine terapi uygulanmış olan toplam on dört hastada; dosetaksel 21 günde bir 75mg/m<sup>2</sup> dozunda başlanmış olup, KT infüzyonununun 12 saat, 3 saat ve 1 saat öncesinde 8 mg oral deksametazon hastaya verilmiştir. KT öncesinde intravenöz (IV)



olarak feniramin hidrojen maleat 45,5 mg ve ondansetron hidroklorür dihidrat 8 mg ile premedikasyon yapılmıştır. KT kürleri boyunca hastalara prednizolon 2x5mg ve famotidin 1x40mg oral olarak verilmiştir. KT kürlerinde yapılan kontrol amaçlı kan çalışmaları her tedavi siklusunun hemen öncesinde yapılmıştır. Tedaviler sırasında meydana gelen yan etkilerin değerlendirilmesi “Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0” kriterlerine uygun olarak yapılmıştır (143).

Tüm hastalara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Üroonkoloji Ekibi tarafından “açık retropubik radikal prostatektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu” (RRP-BPLND) ameliyatı yapılmıştır. Ameliyat sırasındaki kanama miktarı, ameliyat süresi, komplikasyonlar ayrı ayrı not edilmiş olup her iki grup arasında kıyaslanmıştır. Ameliyat sonrası yatış süresi de her iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Hastaların tanı anındaki patolojileri ile RP sonrası elde edilen patoloji sonuçları ISUP skorları, klinik evreleri ve lenf nodu tutulumu varlığı açısından birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların RP sonrası PSA değerleri cerrahiden 1 ay sonra ilk ölçüm ve sonrasında ilk iki yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki dönemlerde 6 ayda bir olacak şekilde ölçülmüştür. Biyokimyasal Nüks (BKN) kriteri olarak PSA sınır değeri 0,2 ng/mL olarak belirlenmiş olup; aralarında en az bir hafta bulunan iki PSA değeri 0,2 ng/mL veya üzerinde olan hastalar BKN olarak kabul edilmiştir. Adjuvan terapiler planlanırken güncel EAU Tedavi Klavuzları göz önünde bulundurulmuştur. Her iki grup hasta biyokimyasal nüksüz sağkalım (BKNS) ve hasta sağkalımı (HS) açısından değerlendirilmiştir.

### 3.2. İSTATİSTİK

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde, ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (en küçük değer-en büyük değer), kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde verilmiştir.

Kemoterapi alan ve almayan grupları karşılaştırırken normal dağılan sayısal değişkenler için “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi”, kategorik değişkenler

için ki kare testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenleri iki grupta karşılaştırmak için Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. Bağımlı gruplarda Marjinal Homogeneity testi ile 2 den çok kategorili değişken, Mc Nemar testi ile 2 kategorili değişken karşılaştırmaları yapılmıştır. Kümülatif sağkalım olasılıkları ve ortalama sağkalım zamanları Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Sağkalım eğrileri çizilmiş ve eğriler grup faktörüne göre Log rank testi veya Breslow testi ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar yapılırken  $p < 0.05$  olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS, Chiago, IL, USA) programında yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. TEDAVİ ÖNCESİ HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 42 hasta dahil edildi. Hastaların 28 tanesi (%66,6) prostat kanseri tedavisi için sadece RP monoterapisi almışken, 14 tanesi (%33,3) ameliyat öncesi 4 kür NADK olarak kombine terapi görmüştü (Tablo 7). Çalışmanın planlama aşamasında, 14 kombine terapi alan hasta tespit edildikten sonra benzer özelliklerde bir monoterapi grubu oluşturabilmek için 28 adet hasta “pair match” yöntemi ile seçilirken tanı yaşı, tanı PSA değeri, tanı ISUP Skoru ve tanı sonrası evreleme amaçlı çekilen BT’deki lenf nodu tutulumu kriterleri açısından benzer bir grup oluşturulmaya çalışıldı.

**Tablo 7.** Tedavi öncesi hasta özellikleri.

	<b>Kombine Terapi Grubu (n=14)</b>	<b>Monoterapi Grubu (n=28)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Yaş (Yıl)</b>			
(Medyan, Min-Max)	58 (46-73)	64 (52-77)	0,007
(Ort. ± SS)	57,79 ± 8,22	64,04 ± 5,866	
<b>Tanı PSA Değeri (ng/mL)</b>			
(Medyan, Min-Max)	20,61 (3,07-170)	17 (7,44-111,33)	0,208
(Ort. ± SS)	41,87 ± 45,293	27,99 ± 28,465	
<b>Tamındaki ISUP Sınıfı</b>			
ISUP 3	1 (%7,1)	2 (%7,1)	1,000
ISUP 4	4 (%28,6)	8 (%28,6)	
ISUP 5	9 (%64,3)	18 (%64,3)	
<b>Tamındaki BT’de Lenf Nodu Tutulumu</b>			
LAP (-)	9 (%64,3)	24 (%85,7)	0,133
LAP (+)	5 (%35,7)	4 (%14,3)	

#### 4.1.1. Yaş

Kombine terapi alan 14 hastanın ortalama yaşı  $57,79 \pm 8,22$  yıl, medyan yaş 58 olarak hesaplandı. Monoterapi grubuna alınan hastalarda ortalama yaş ise  $64,04 \pm 5,866$  yılken medyan yaş 64 olarak bulundu ( $p=0,007$ ) (Tablo 7).

#### 4.1.2. Tanı Anındaki PSA Değerleri

Kombine terapi alan 14 hastanın tanı anında ölçülen ortalama PSA değeri  $41,87 \pm 45,293$  ng/mL, medyan değer 20,61 ng/mL (3,07-170) olarak bulundu. Monoterapi grubunda, ortalama PSA değeri  $27,99 \pm 28,465$  ng/mL, medyan değer 17 ng/mL (7,44-111,33) olarak bulundu ( $p=0,208$ ) (Tablo 7).

#### 4.1.3. Tanıdaki Gleason Skorları ve ISUP Dereceleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyopsi raporlarındaki Gleason skorları not edilmekle beraber, EAU'nun Prostat Kanseri Klavuzu'nda da yer alan "International Society of Urological Pathology 2014 Grades" (ISUP Grade) sınıflamasına göre hastaların patolojileri değerlendirildi. Kombine terapi alan grupta ISUP 3 Grade 1 adet (%7,1), ISUP 4 Grade 4 adet (%28,6) ve ISUP 5 Grade 9 adet (%64,3) hasta varken, monoterapi grubunda ISUP 3 Grade 2 adet (%7,1), ISUP 4 Grade 8 adet (%28,6) ve ISUP 5 Grade 18 adet (%64,3) hasta mevcuttu (Tablo 7).

#### 4.1.4. Tanıdaki BT'de Lenf Nodu Tutulumu

Tanı konulmasının ardından evreleme amaçlı çekilen BT'de kombine terapi grubunda 5 (%35,7) hastada lenf nodu tutulumu mevcutken, 9 adet (%64,3) hastada lenf nodu tutulumu yoktu. Monoterapi grubunda ise lenf nodu tutulumu olan 4 (%14,3) hastaya karşılık, 24 adet (%85,7) tutulumu olmayan hasta mevcuttu. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,133$ ) (Tablo 7).

#### 4.1.5. Ek Hastalıklar ve Cerrahi Öyküsü

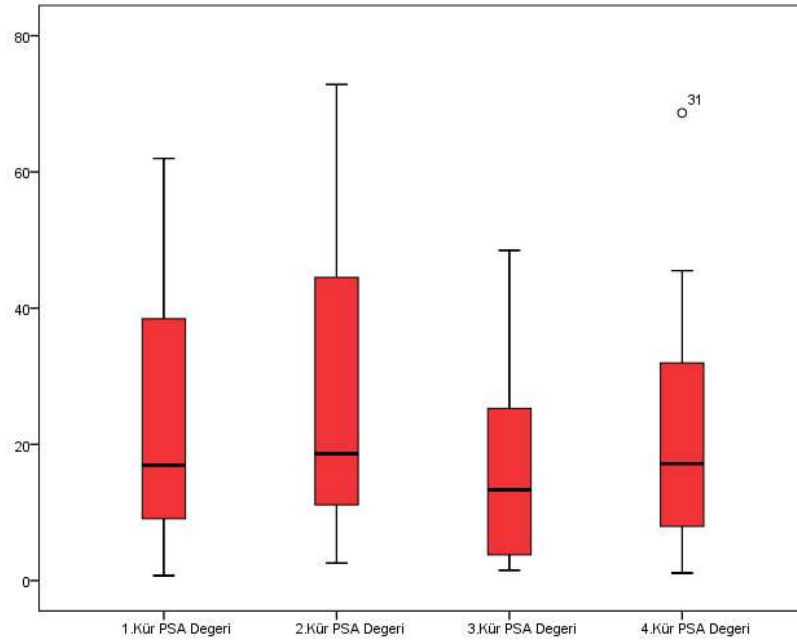
Çalışmanın planlama aşamasında kontrol altında olmayan dahili hastalığı olanlar ve ikinci primer kanseri olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştı. Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde kombine terapi alan gruptaki 14 hastada bir kişide Tip 2 Diabetes Mellitus, iki kişide hipertansiyon ve bir kişide koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Yine bu 14 hastadan iki hastaya katarakt ameliyatı, bir hastaya penil plikasyon ve bir hastaya da kolesistektomi ameliyatı yapılmıştı.

Monoterapi grubundaki 28 hasta incelendiğinde ise yedi hastada hipertansiyon, beş hastada Tip 2 Diabetes Mellitus, üç hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı, iki hastada guatr ve bir hastada gut hastalığı mevcuttu. Yine bu grupta daha önce ameliyat olmuş olan hastalar incelendiğinde, bir hastanın inguinal herni onarımı, iki hastanın kolesistektomi, bir hastanın simple nefrektomi, bir hastanın perforasyon şüphesiyle tanısal laparotomi ve bir hastanın da katarakt ameliyatı geçirmiş olduğu tespit edildi.

## 4.2. DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ HAKKINDAKİ HASTA VERİLERİ

Kombine terapi alan toplam 14 hasta için hasta başı dört kür olmak suretiyle toplamda 56 siklus KT uygulandı. Dosetaksel uygulamasına bağlı olarak hiçbir hastanın planlanmış tedavi şemasında gecikme olmadığı görüldü. Hiçbir hastada nötropeni veya nötropenik ateş tablosu izlenmedi. Genel olarak dosetaksel kemoterapisi hastalar tarafından iyi tolere edildi. Hiçbir hastada doz düşümüne gidilmesi gerekmedi. Dosetaksel kemoterapisi uygulanmasına bağlı olarak hastaları PSA değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi (Şekil 2) (Tablo 8).

**Şekil 2.** Kemoterapi kürleri sırasında PSA değerlerinin değişimi.



**Tablo 8.** Kemoterapi kürleri sırasında PSA değerleri.

PSA (ng/mL)	NADTK 1.Kür	NADTK 2.Kür	NADTK 3.Kür	NADTK 4.Kür	<i>p</i>
Ortalama	24,17	26,29	16,47	21,95	0,145
SS	22,16	24,04	15,15	21,25	
Medyan	16,95	18,62	13,31	17,17	
Min-Max	0,72-61,98	2,58-72,84	1,50-48,49	1,11-68,67	

KT verilmesi sırasında en sık rastlanan yan etkiler sırasıyla alopesi (%71,4), yorgunluk (%50), yüz kızarıklığı (%35,7), bulantı (%28,57), stomatit (%28,57), ishal (%21,43) ve artralji/miyalji (%14,29) olarak izlendi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Kemoterapide görülen yan etkiler.

<b>Yan Etkiler</b>	<b>Şiddeti</b>	<b>Hasta Sayısı (n=14)</b>
Alopesi	I	10 (%71,4)
Yorgunluk	I	1 (%7,14)
	II	6 (%42,86)
Yüz Kızarıklığı	I	5 (%35,71)
Bulantı	I	3 (%21,43)
	II	1 (%7,14)
Stomatit	I	2 (%14,29)
	II	2 (%14,29)
İshal	I	2 (%14,29)
	II	1 (%7,14)
Artralji/Myalji	I	1 (%7,14)
	II	1 (%7,14)

### 4.3. RADİKAL PROSTATEKTOMİ HAKKINDAKİ VERİLER

Çalışma kriterlerini karşılayan tüm hastalara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı Üroonkoloji Ekibi tarafından “açık retropubik radikal prostatektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu” (RRP-BPLND) ameliyatı yapılmıştı.

#### 4.3.1. Ameliyat Süreleri

Her iki grubun ameliyat süreleri incelendiğinde; kombine terapi alan hastaların ortalama ameliyat süresi  $191,79 \pm 45,047$  dk olarak hesaplanırken, monoterapi alan grubun ortalama ameliyat süresi  $165,18 \pm 38,33$  dk olarak hesaplandı ( $p=0,090$ ) (Tablo 10).

#### 4.3.2. Kanama Miktarı ve Kan Transfüzyonu

RP uygulanması sırasında meydana gelen kanamaların miktarı incelendiğinde kombine terapi grubunda ortalama kanama miktarının  $853,57 \pm 866,572$  ml olduğu görüldü. Monoterapi grubunda ortalama kanama miktarı  $607,14 \pm 556,895$  ml bulunmasına rağmen iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p=0,171$ ) (Tablo 10). İntraoperatif olarak kan transfüzyonu yapılan hastalar incelendiğinde ise kombine terapi alan grupta 1 (%7,14) hastaya 2 ünite kan transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. Monoterapi grubunda ise 7 (%25) hastaya toplamda 13 ünite transfüzyonu yapılmıştı (Tablo 10).

#### 4.3.3. Postoperatif Yatış Süreleri

Hastaların ameliyat olduktan sonra hastanede kalış süreleri değerlendirildi. Kombine terapi grubunda postoperatif yatış süresi ortalama  $4,29 \pm 1,541$  gün olarak bulunurken, monoterapi grubunda bu değer  $6,21 \pm 7,941$  gün olarak hesaplandı, her iki grubun medyan değeri 4 gün olarak tespit edildi. Yatış süreleri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,702$ ) (Tablo 10).



**Tablo 10.** Radikal prostatektomi ameliyatı verileri.

	<b>Kombine Terapi Grubu (n=14)</b>	<b>Monoterapi Grubu (n=28)</b>	<i>p</i>
<b>Ameliyat Süreleri (dk)</b>			
(Medyan, Min-Max)	185 (150-280)	160 (90-290)	0,090
(Ort. ± SS)	191,79 ± 45,047	165,18 ± 38,33	
<b>Kanama Miktarı (ml)</b>			
(Medyan, Min-Max)	550 (300-3500)	450 (100-2300)	0,171
(Ort. ± SS)	853,57 ± 866,572	607,14 ± 556,895	
<b>Kan Transfüzyonu</b>			
Transfüzyon Yapılan Hasta Sayısı	1 (%7,14)	7 (%25)	0,233
Toplam Verilen Miktar (Ünite)	2	13	
<b>Postoperatif Yatış Süreleri (Gün)</b>			
(Medyan, Min-Max)	4 (3-8)	4 (2-34)	0,702
(Ort. ± SS)	4,29 ± 1,541	6,21 ± 7,941	

#### 4.3.4. Komplikasyonlar

Cerrahi tedaviye bağlı görülen komplikasyonlar incelendiğinde kombine terapi grubunda 1 (%7,14) hastanın transfüzyon gerektirecek kadar kanaması olduğu tespit edildi. Monoterapi grubundaki hastaların 7'sinde (%25) transfüzyon gerektiren kanama, 2'sinde (%7,14) intraoperatif rektal yaralanma, 1 (%3,57) hastada üreter yaralanması ve onarımı, daha önce tanısal laparotomi geçirmiş bir hastada (%3,57) yapışıklıklara bağlı olarak ince bağırsak yaralanması görülmüştür (Tablo 11). Hiçbir hastada majör damar yaralanmasına rastlanmamıştır. Görülen komplikasyonlar iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

**Tablo 11.** Karşılaştırılan cerrahi komplikasyonlar ve oranları.

	<b>Kombine Terapi Grubu (n=14)</b>	<b>Monoterapi Grubu (n=28)</b>	<i>p</i>
<b>Cerrahi Komplikasyonlar</b>			
Kan Transfüzyonu	1 (%7,14)	7 (%25)	0,233
Rektal Yaralanma	0	2 (%7,14)	0,545
Üreter Yaralanması	0	1 (%3,57)	1,000
Bağırsak Yaralanması	0	1 (%3,57)	1,000

#### 4.4. PATOLOJİ HAKKINDAKİ VERİLER

Çalışmaya alınan tüm hastaların açık retropubik radikal prostatektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu ameliyatı sonunda elde edilen cerrahi spesimenleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı Üropatoloji ekibi tarafından incelenerek rapor edilmiştir.

##### 4.4.1. ISUP Grade (Gleason Skorları)

Kombine terapi alan grupta tanı için yapılan biyopside ISUP 3 Grade 1 adet (%7,1), ISUP 4 Grade 4 adet (%28,6) ve ISUP 5 Grade 9 adet (%64,3) hasta varken, ameliyat spesimenlerinden elde edilen sonuç patolojilerinde 1 (%7,1) adet ISUP Grade 1, 3 adet ISUP Grade 3 (%21,4), 2 adet (%14,3) ISUP Grade 4 ve 8 adet (%51,7) hasta tespit edildi (Tablo 12). NADK verilen bu grupta hiçbir hastada tam yanıt görülmemekle birlikte, tanı biyopsilerindeki skorlar ile ameliyat spesimeninden edilen skorlar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,273$ ).

Monoterapi grubunda ise tanı biyopsilerindeki skorlar incelendiğinde ISUP 3 Grade 2 adet (%7,1), ISUP 4 Grade 8 adet (%28,6) ve ISUP 5 Grade 18 adet (%64,3) hasta mevcuttu. Ameliyat spesimeninden elde edilen sonuçlarda ise 1 (%3,6) adet ISUP 1 Grade, 1 (%3,6) adet ISUP 2 Grade, 4 adet ISUP 3 Grade (%14,3), 3 adet ISUP

4 Grade (%10,7) ve 19 adet (%67,9) ISUP 5 Grade tespit edildi (Tablo 12). Her iki patoloji kıyaslandığında skorlar arasında istatistiki açıdan anlamlı olabilecek fark bulunamadı ( $p=0,109$ ).

**Tablo 12.** ISUP Grade (Gleason Skorları).

	Kombine Terapi Grubu (n=14)		<i>p</i>	Monoterapi Grubu (n=28)		<i>p</i>
	TRİB	RP		TRİB	RP	
<b>ISUP Grade</b>						
ISUP 1	*	1 (%7,1)	0,273	*	1 (%3,6)	0,109
ISUP 2	*	*		*	1 (%3,6)	
ISUP 3	1 (%7,1)	3 (%21,4)		2 (%7,1)	4 (%14,3)	
ISUP 4	4 (%28,6)	2 (%14,3)		8 (%28,6)	3 (%10,7)	
ISUP 5	9 (%64,3)	8 (%51,7)		18 (%64,3)	19 (%67,9)	

#### 4.4.2. Cerrahi Sınır

Hastaların sonuçları cerrahi sınır pozitifliği açısından incelendiğinde kombine terapi alan grupta 11 hastanın (%66,7) cerrahi sınır pozitifliği olduğu tespit edilirken 3 hastanın (%33,3) cerrahi sınırı negatif olarak rapor edilmişti. Monoterapi grubunda ise 22 hastada (%66,7) cerrahi sınır pozitifliği varken, 6 hastada (%33,3) cerrahi sınır negatif olarak raporlanmıştı. Gruplar arasında cerrahi sınır açısından bir farklılık mevcut değildi (Tablo 13).

#### 4.4.3. Ekstrakapsüler Uzanım

D'Amico Risk Evrelemesine göre yüksek risk grubunda olan her iki hasta grubundaki tüm hastaların patoloji spesimenlerinde ekstrakapsüler uzanım tespit edildi (Tablo 13).

#### 4.4.4. Seminal Vezikül İnvazyonu

RP patolojilerindeki seminal vezikül (SV) tutulumları açısından incelendiğinde kombine terapi grubunda 12 (%85,7) hastada SV invazyonu varken, 2 (%14,3) hastada SV invazyonu izlenmedi. Monoterapi grubunda ise 21 (%75) SV invazyonu izlenen hastaya karşılık, 7 (%25) invazyon olmayan hasta mevcuttu. İki grup arasında SV invazyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı ( $p=0,692$ ) (Tablo 13).

#### 4.4.5. Patolojik Evre

Kombine terapi alan grubun RP spesimenlerindeki patolojik evrelerine göre dağılımları 2 (%14,3) hasta T3a, 11 (%78,6) hasta T3b ve 1 (%7,1) hasta T4 şeklindeyken, monoterapi grubundaki hastaların dağılımı 7 (%25) hasta T3a, 19 (%67,9) T3b ve 2 (%7,1) hasta T4 şeklindeydi. İki grup arasında istatistik açıdan anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,857$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Patolojik sonuçlara ait veriler.

	<b>Kombine Terapi Grubu (n=14)</b>	<b>Monoterapi Grubu (n=28)</b>	<i>p</i>
<b>Cerrahi Sınır</b>			
Pozitif	11 (%66,7)	22 (%66,7)	1,000
Negatif	3 (%33,3)	6 (%33,3)	
<b>Ekstrakapsüler Uzanım</b>			
Var	14 (%100)	28 (%100)	1,000
Yok	0	0	
<b>Seminal Vezikül İnvazyonu</b>			
Var	12 (%85,7)	21 (%75)	0,692
Yok	2 (%14,3)	7 (%25)	
<b>Patolojik Evre</b>			
T3a	2 (%14,3)	7 (%25)	0,857
T3b	11 (%78,6)	19 (%67,9)	
T4	1 (%7,1)	2 (%7,1)	

#### 4.4.6. Lenf Nodu Pozitifliği

Lenf nodu pozitifliği açısından hastalar değerlendirildiğinde kombine terapi alan grupta evreleme amaçlı çekilen BT’de kombine terapi grubunda 5 (%35,7) hastada lenf nodu tutulumu mevcutken, 9 adet (%64,3) hastada lenf nodu tutulumu yoktu. Patoloji sonuçlarına göre bu veriler 8 (%57,14) adet tutulumu olan hastaya karşılık 6 (%42,86) adet tutulum olmayan hasta olarak değişiklik gösterdi. Ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,375$ ) (Tablo 14). Kombine terapi grubundaki hastaların ayrıntılı dağılımı tabloda gösterilmiştir (Tablo 15).

Tanı anındaki BT’de monoterapi grubunda ise lenf nodu tutulumu olan 4 (%14,3) hastaya karşılık, 24 adet (%85,7) tutulumu olmayan hasta mevcuttu. Patoloji sonuçlarına göre bu oranlar 11 (%39,29) adet tutulumu olan hastaya karşılık 17 (%60,71) adet tutulum olmayan hasta olarak tespit edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ( $p=0,039$ ) (Tablo 14). Monoterapi grubundaki hastaların ayrıntılı dağılımı tabloda gösterilmiştir (Tablo 16).

**Tablo 14.** Ameliyat öncesi BT’de lenf nodu tutulumu ile ameliyat sonrası patolojide malign lenf nodu tutulumu.

	Kombine Terapi Grubu (n=14)		<i>p</i>	Monoterapi Grubu (n=28)		<i>p</i>
	Tanı BT	Patoloji		Tanı BT	Patoloji	
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>						
Var	5 (%35,7)	8 (%57,14)	0,375	4 (%14,3)	11 (%39,29)	0,039
Yok	9 (%64,3)	6 (%42,86)		24 (%85,7)	17 (%60,71)	

**Tablo 15.** Kombine terapi grubunda tedavi öncesi BT'deki lenf nodu tutulumu dağılımı ve ameliyat sonrası patolojide malign lenf nodu tutulumu dağılımı.

<b>Kombine Terapi (n=14)</b>		<b>Patolojide Malign LAP</b>		<b>Toplam</b>
		<b>Yok</b>	<b>Var</b>	
<b>Tanı BT'de LAP</b>	<b>Yok</b>	5 (%35,7)	4 (%28,6)	9 (%64,3)
	<b>Var</b>	1 (%7,1)	4 (%28,6)	5 (%35,7)
<b>Toplam</b>		6 (%42,9)	8 (%57,1)	14 (%100)

**Tablo 16.** Monoterapi grubunda tedavi öncesi BT'deki lenf nodu tutulumu dağılımı ve ameliyat sonrası patolojide malign lenf nodu tutulumu dağılımı.

<b>Monoterapi (n=28)</b>		<b>Patolojide Malign LAP</b>		<b>Toplam</b>
		<b>Yok</b>	<b>Var</b>	
<b>Tanı BT'de LAP</b>	<b>Yok</b>	16 (%57,1)	8 (%28,6)	24 (%85,7)
	<b>Var</b>	1 (%3,6)	3 (%10,7)	4 (%14,3)
<b>Toplam</b>		17 (%60,7)	11 (%39,3)	28 (%100)

#### 4.5. TAKİP HAKKINDAKİ VERİLER

Retrospektif bir çalışma yapıldığı için hastaların takip verilerine hastanenin elektronik sistemi üzerindeki kayıtlı bilgilerden veya hasta dosyaları arşivinde bulunan dosyaların içeriğinden ulaşılmaya çalışıldı.

**Tablo 17.** Hasta takiplerine ait veriler.

	<b>Kombine Terapi Grubu (n=14)</b>	<b>Monoterapi Grubu (n=28)</b>	<i>p</i>
<b>Takip Süreleri (Ay)</b>			
(Medyan, Min-Max)	49,50 (18-106)	34,50 (12-199)	0,759
(Ort. ± SS)	50,30 ± 28,98	53,32 ± 44,43	
<b>PSA Nüksü</b>			
Var	11 (%78,6)	25 (%89,3)	0,383
Yok	3 (%21,4)	3 (%10,7)	
<b>Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım (Ay)</b>			
(Medyan, Min-Max)	18 (7-95)	7 (2-162)	0,040
(Ort. ± SS)	32,27 ± 32,2	21,25 ± 34,43	

##### 4.5.1. Hastaların Takip Süreleri

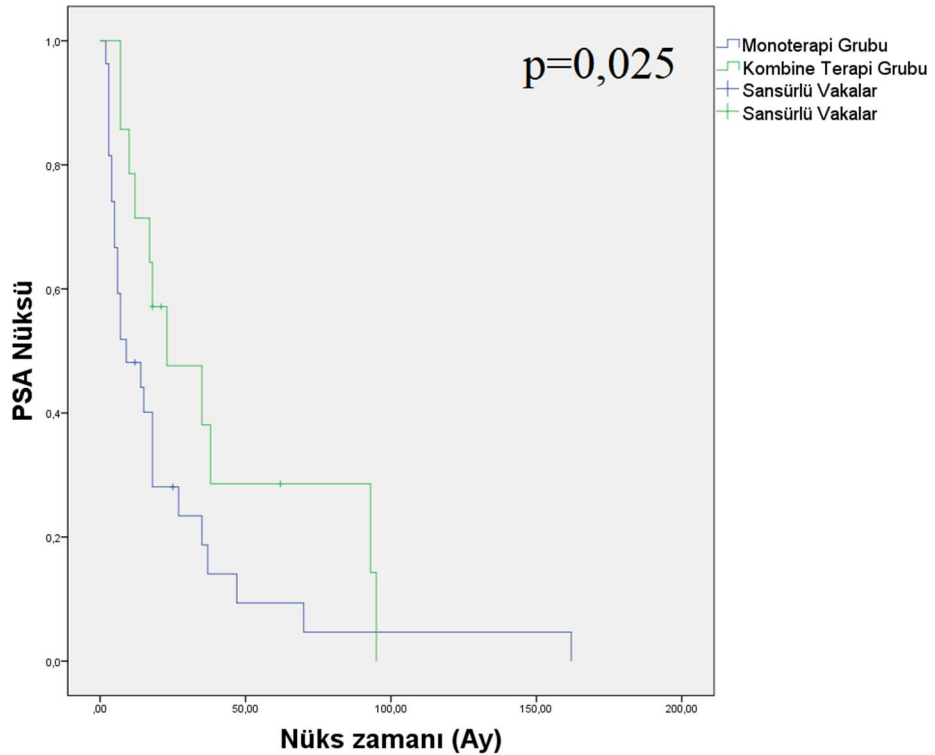
Hastaların ortalama takip süreleri incelendiğinde bu değer kombine terapi grubunda ortalama  $50,30 \pm 28,98$  ay bulunurken medyan 49,5 ay olarak hesaplandı. Monoterapi grubunda ortalama takip süresi  $53,32 \pm 44,43$  ay bulunurken medyan 34,5 ay olarak tespit edildi. İki grubun takip süreleri istatistiksel açıdan benzer özellikteydi ( $p=0,759$ ) (Tablo 17).

#### 4.5.2. Biyokimyasal Nüks Oranları ve Biyokimyasal Nüksüz Sağlıkım Süreleri

Hastalar biyokimyasal nüks riski açısından değerlendirildiğinde çalışma süresine dahil olan dönemde kombine terapi alan hastaların 11 (%78,6) tanesinde PSA nüksü olurken, 3 (%21,4) tanesinde PSA nüksü gerçekleşmemiştir. Monoterapi alan grup incelendiğinde PSA nüksü olan 25 (%89,3) hastaya karşılık, PSA nüksü olmayan 3 (%10,7) hasta mevcuttu. Bu iki grup PSA nüksü riski açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,383$ ) (Tablo 17).

Çalışmaya alınan hastalar BKNS açısından incelendiğinde kombine terapi alan grupta ortalama değer  $32,27 \pm 32,2$  ay olarak saptanırken medyan değer 18 ay (7-95) olarak saptandı. Monoterapi alan grubun verileri değerlendirildiğinde ortalama BKNS  $21,25 \pm 34,43$  olarak hesaplanırken medyan değer 7 (2-162) olarak tespit edildi. Her iki grup birbirleriyle kıyaslandıklarında BKNS açısından kombine terapi grubunun lehine olacak şekilde anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,040$ ) (Tablo 17). PSA nüksünün zaman içinde ortaya çıkma dağılımı grafik olarak gösterildi ( $p=0,025$ ) (Şekil 3).

Şekil 3. Biyokimyasal Nüks – Zaman (Ay) Grafiği.

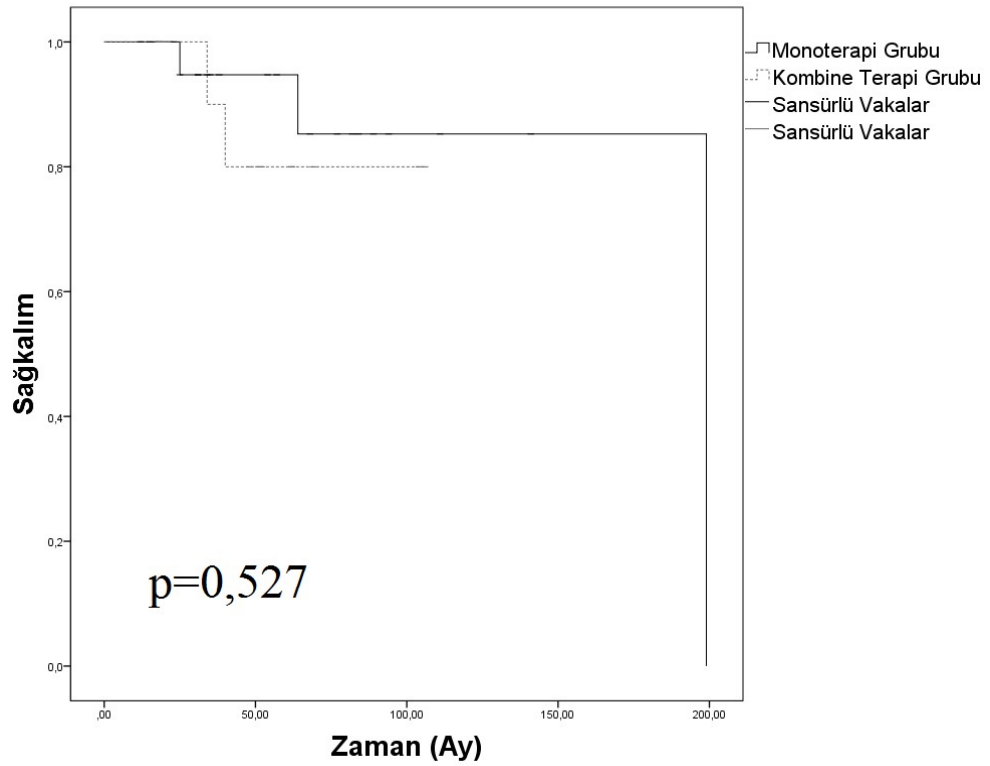




### 4.5.3. Hasta Sağkalımı

Sağkalım analizlerinin yapıldığı tarihte (Eylül 2017) çalışmaya dahil edilen hastaların toplamda 36 tanesi (%85,7) hayattaydı. 14 kişilik kombine terapi grubunda 2 (%14,29) kişi prostat kanseri progresyonuna bağlı hayatını kaybetmişken, 1 hasta (%7,14) da takip süresi içerisinde gelişen ikinci primer kanser (kolanjiyoselüler kanser) nedeniyle hayatını kaybetmişti. Monoterapi grubunda hayatını kaybeden 3 (%10,71) hasta da prostat kanseri progresyonuna bağlı olarak hayatlarını kaybetmişlerdi. Her iki gruptaki hastalar birbirleriyle sağkalım yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,527$ ) (Şekil 4).

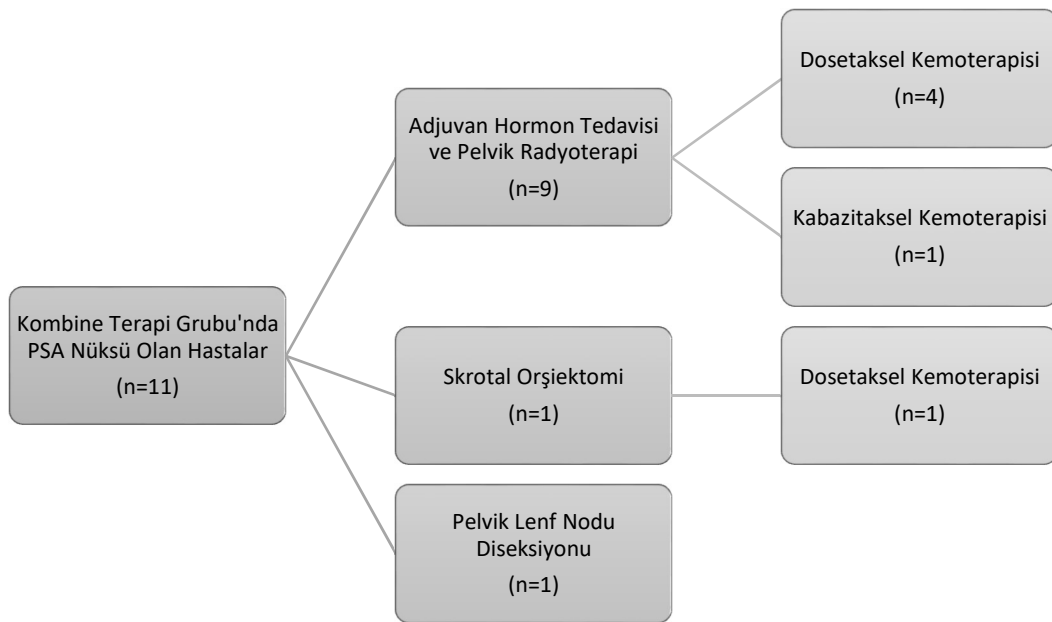
Şekil 4. Hastaların sağkalım grafiği.



#### 4.5.4. Biyokimyasal Nüks Sonrası Uygulanan Tedaviler

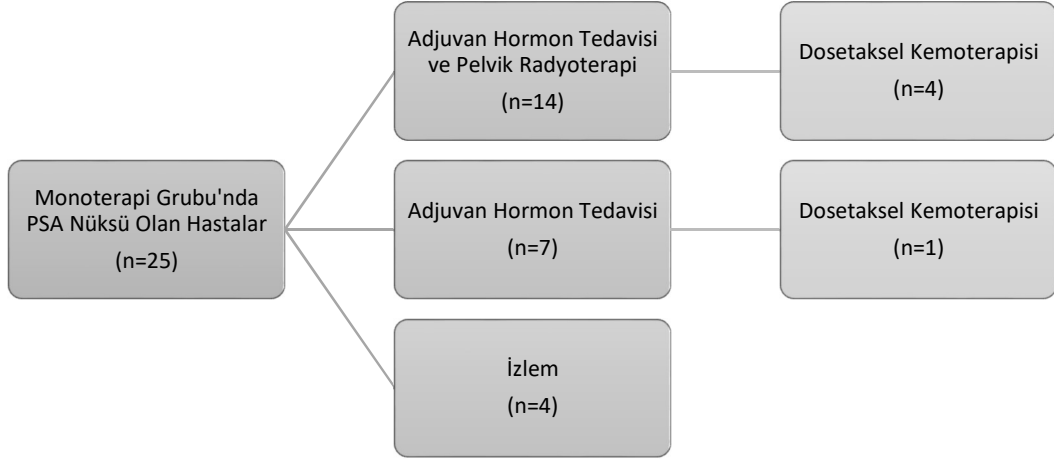
Kombine terapi grubunda nüks gelişen toplam 11 hastanın 9 tanesine ilk basamak tedavi olarak adjuvan hormon tedavisi ve pelvik radyoterapi uygulanmıştır. Bu uygulamadan sonra PSA progresyonu devam eden 5 hastanın 4'üne dosetaksel kemoterapisi verilmiş, bir hastaya da kabazitaksel uygulanmıştır. Nüks gelişen hastalardan birine skrotal orşiektomi yapılmış, takiben dosetaksel kemoterapisi verilmiştir. Takibinin 95. ayında PSA nüksü gelişen bir diğer hastanın Ga 68 PSMA görüntülemesinde yeni gelişen pelvik lenfadenopati görülmesi üzerine hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu ameliyatı uygulanmıştır (Şekil 5).

Şekil 5. Kombine terapi grubunda PSA nüksü sonrası uygulanan tedaviler.



Monoterapi grubunda nüks gelişen toplam 25 hastanın 14 tanesine adjuvan hormon tedavisi ve pelvik radyoterapi uygulanmıştır. Bu 14 hastadan PSA progresyonu devam eden 4 hastaya dosetaksel kemoterapisi verilmiştir. Monoterapi grubunda nüks gelişen hastaların 7 tanesine adjuvan hormon tedavisi başlanmış olup, bu hastalardan PSA progresyonu devam eden bir hastaya dosetaksel kemoterapisi verilmiştir. Monoterapi grubunda PSA nüksü gelişen 4 hasta da PSA değerlerinin stabil seyretmesi üzerine yakın izleme alınmıştır (Şekil 6).

**Şekil 6.** Monoterapi grubunda PSA nüksü sonrası uygulanan tedaviler.



## 5. TARTIŞMA

### 5.1. GENEL

PK, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılı için 161.360 yeni vaka ve 26.730 kansere bağlı ölüm beklenen, kolon kanserinden sonra erkeklerde en sık ölüme yol açan kanserdir (3). Günümüzde yüksek riskli prostat kanseri hastalarında uygulanması önerilen standart bir tedavi üzerinde görüş birliğine varılamamıştır (5, 111). Güncel tedavi kılavuzlarına göre yüksek riskli prostat kanseri vakalarında RT ve ADT kombinasyonu ile tedavi uygulanabileceği belirtilmekle birlikte, RP hem lokal hastalığın tedavisinde başarılı bir yöntem olması, hem de gerçek bir patolojik evreleme sağlaması nedeniyle önemli bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (5, 111). Yüksek riskli PK vakalarında artmış LNT riskine karşı RP'ye ek olarak GLND yapılması önerilmektedir (5, 111). RP, adjuvan veya salvage RT ile birlikte, hastayı uzun dönem ADT yan etkilerine maruz bırakmadan benzer onkolojik sonuçlar sunmaktadır (144).

Yüksek riskli PK'si olan hastalarda tanı anında görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen muhtemel mikrometastazlar nedeni tek başına lokal tedavi yeterli gelmemekte, biyokimyasal nüksü geciktirmek, sağkalımı arttırmak için lokal tedavilerin sistematik tedaviler ile kombinasyonu gerekmektedir (145). Neo-adjuvan tedavilerin adjuvan tedavilere kıyasla mikrometastatik hastalığın erken dönemde tedavisi, tümör çapındaki muhtemel küçülme ile daha az cerrahi sınır pozitifliği ve tümör dokusu üzerinde yaptığı etkilerin incelenmesi sayesinde hastalığın moleküler mekanizmalarının anlaşılması gibi konularda faydaları olduğu öne sürülebilir (146). RP ile neo-adjuvan bir tedavi olarak ADT'nin kombine edildiği çalışmalardan elde edilen sonuçlar, tümör dokusu içinde muhtemel olarak daha tanı anında mevcut bulunan kastrasyon dirençli hücre klonları nedeniyle biyokimyasal nüksü engellemede ADT'nin yetersiz kaldığını düşündürmektedir (147, 148). Kastrasyona dirençli hücre klonları üzerine de etkili olan dosetakselin yüksek riskli hastalarda kullanımı bu noktada akla gelen tedavi yöntemlerinde birisidir (149).

## 5.2. TEDAVİ ÖNCESİ HASTA ÖZELLİKLERİ

Literatürde günümüze kadar PK'de risk sınıflandırması için çok sayıda öneri sunulmuştur (5, 111-115). Günümüzde en yaygın olarak kabul görmüş olan sınıflandırma sistemi, EAU ve AUA kılavuzlarında da yer alan, D'Amico Risk Sınıflandırması sistemidir (102). D'Amico evrelemesine göre klinik evresi T1-2a ve total GS < 7 ve PSA ≤ 10ng/mL olan hastalar düşük risk, klinik evresi T2b ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20ng/mL olan hastalar orta risk, klinik evresi T2c ve üzerinde olan veya PSA > 20ng/mL veya total GS 8-10 olan hastalar yüksek risk olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar için de kombine terapi alan 14 hastanın ortalama yaşı 57,79 yıl, medyan yaş 58 olarak hesaplanmışken, monoterapi grubuna alınan hastalarda ortalama yaş ise 64,04 yıl, medyan yaş 64 olarak bulundu. İki grubun yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttu (p=0,007). Her ne kadar gruplar çalışma başlangıcında pair match yapılmaya çalışılmış olsa da; retrospektif bir çalışma olması ve NADK verilen hastaların verilmeyenlere kıyasla daha genç hastalar olması nedeniyle bu farklılığın önüne geçilememiştir. Ancak PK vakalarının prognozunu belirleyen faktörler arasında hasta yaşının bulunmaması bu farklılığın çalışma kalitesi üzerindeki kötü etkisini minimize etmektedir (5, 111-115).

Tanı anındaki serum PSA düzeyinin PK prognozunun en önemli belirteçlerinden biri olduğunu gösteren çok sayıda araştırma yayınlanmıştır (101-105). Ancak serum PSA düzeyi üzerinde etkisi olan tümöre eşlik edebilen BPH süreci ve yüksek gradeli kötü diferansiye tümörlerde PSA salgısının azalması gibi durumlar PSA'nın prognoz tayininde kullanılması ile ilgili problemler yaratabilmektedir (150). D'Amico risk evrelemesinde yüksek riskli PK kriterlerinden birisi tanıdaki PSA değerinin 20 ng/mL üzerinde olmasıdır (102). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda kombine terapi alan 14 hastanın tanı PSA değerlerinin ortalaması 41,87 ng/mL bulunurken medyan değer 20,61 ng/mL olarak bulundu. Monoterapi grubunun tanı PSA ortalaması 27,99 ng/mL, medyan değeri ise 17 ng/mL olarak tespit edilmişti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,208).

PK'nin patolojik değerlendirmesinde Gleason Skorum Sistemi'nin kullanılmasından beri yapılan çok sayıda çalışmada, Gleason skorlarının hastalığın

prognozunu öngörmede önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (101, 102). Aynı Toplam Gleason skorlarına sahip olan PK vakalarının (Gleason 3+4 ve Gleason 4+3 gibi) farklı prognostik seyir göstermesi nedeniyle, benzer prognostik seyir göstereceği düşünülen vakaları bir arada daha kolay toplayabilmek adına ISUP 2014’de ISUP Risk Evreleri tanımlanmış ve güncel tedavi kılavuzlarında da kullanıma girmiştir (5, 68, 69, 111). Çalışmaya alınan hastalar içerisinde kombine terapi alan grupta ISUP 3 Grade 1 vaka (%7,1), ISUP 4 Grade 4 vaka (%28,6) ve ISUP 5 Grade 9 vaka (%64,3) varken, monoterapi grubunda ISUP 3 Grade 2 vaka (%7,1), ISUP 4 Grade 8 vaka (%28,6) ve ISUP 5 Grade 18 vaka (%64,3) bulunuyordu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p=1,000$ ).

Güncel tedavi kılavuzlarında PK tanısı konulduktan sonra yüksek riskli olan hastalarda LNT ve metastaz taraması yapılması önerilmektedir (5, 111). Metastatik olmayan PK vakalarında tutulum olan lenf nodu büyüklüklerinin farklı anatomik bölgelerde değişiklik göstermesi nedeniyle, standart bir eşik değer belirlemede güçlükler oluşmuş, BT’nin LNT taramasındaki hassasiyeti %40’ın altına düşmüştür (81, 82). Tedavi öncesi faktörler ile cerrahi spesimendeki LNT’yi öngörmeye çalışan Briganti Nomogramı incelendiğinde, yüksek riski işaret eden faktörler arttıkça LNT tutulum riski artmaktadır (109). Dolayısıyla LNT riskindeki artış, hastalığın prognozunun kötü olma riskinde de artış anlamına gelmektedir. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde kombine terapi grubunda 5 (%35,7) hastada lenf nodu tutulumu mevcutken, monoterapi grubunda ise lenf nodu tutulumu olan 4 (%14,3) hasta mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,133$ ).

### **5.3. NEO-ADJUVAN DOSETAKSEL KEMOTERAPİSİ (NADK)**

Çalışmada kombine terapi uygulanan on dört hastaya toplam dörder kür dosetaksel 21 günde bir 75mg/m<sup>2</sup> dozunda verilmiştir. NADK uygulamasına bağlı olarak hiçbir hastada “Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0” kriterlerine göre grade 3 ve üzerindeki şiddetlerde yan etki görülmemiş olup en sık rastlanan yan etkiler alopesi (%71,4), yorgunluk (%50), yüz kızarıklığı (%35,7), bulantı (%28,57), stomatit (%28,57) olarak izlenmiştir (143). Febbo ve arkadaşları

tarafından 6 ay boyunca haftalık 36 mg/m<sup>2</sup> dozdan NADK verilen 19 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, grade 1-2 yorgunluk (%84) en sık görülen yan etki olarak rapor edilmiştir. (141). Aynı çalışmada bir hastada bradikardi ve senkop, bir hastada atipik pnömoninin neden olduğu öksürüğün tetiklediği vazovagal reaksiyon ve bir hastada da loop diüretikleriyle yapılan ödem tedavisi sonrası gelişen hipernatremi ve hipokalemi olmak üzere 3 hastada grade 3 yan etki görülmüştür. Nosov ve arkadaşları tarafından yapılan, RP öncesi üçer hafta arayla toplam 6 kür düşük doz NADK tedavisi (36 mg/m<sup>2</sup>) verilen 21 hasta ile NADK verilmeden ameliyat edilen 23 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada bir hastada grade 4 nötropeni, bir hastada grade 4 alkalin fosfataz (ALP) artışı, bir hastada grade 3 alopesi ve bir hastada ise grade 3 hiperglisemi görüldüğü rapor edilmiştir (151). Klein ve arkadaşları tarafından yapılan, 28 hastaya RP öncesi 40 mg/m<sup>2</sup> dozdan 6 hafta boyunca NADK verilen bir çalışmada 3 hastada grade 3 yorgunluk, 3 hastada grade 2 tırnak yatağı değişiklikleri görülmüş ve çoğu hastada da grade 1-2 yüz kızarıklığı geliştiği belirtilmiştir (152). Çalışmamızda NADK verilen hiçbir hastada nötropeni, nötropenik ateş ve sepsis gibi ciddi yan etkiler izlenmemiş olup, hiçbir hastada da doz düşümüne gidilmesi gerekmemiştir.

Nosov ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %52.4'ünde PSA değerinde %50'den fazla azalma, %42.9'unda ise %50'den az azalma izlendiği ve tedavi öncesi 29,8 ng/mL olan medyan PSA değerinin, tedavi sonrası grupta 13,4 ng/mL olduğu rapor edilmiştir (p=0,035) (151). Yine aynı çalışmada bir hastanın serum PSA düzeyinin 27 ng/mL'den NADK sonrası 67 ng/mL'ye yükseldiği belirtilmiştir. Febbo ve arkadaşları 6 aylık NADK sonunda hastaların serum PSA değerlerindeki medyan azalmanın %64 olduğunu ve 11 hastanın PSA değerlerinde %50'den fazla azalma olduğunu rapor etmişlerdir (141). Klein ve arkadaşları toplam 28 hastadan 21'inin serum PSA düzeylerinde %9-79 arasındaki oranlarda azalma ve 7 tanesinde ise %2-18 arasındaki oranlarda artış olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza katılan hastaların 4 kür boyunca medyan PSA değerleri (ng/mL) sırasıyla 16,95 - 18,62 – 13,31 – 17,17 olarak bulunmuş olup tedavi öncesi PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p=0,145). İçlerinde dosetakselin de bulunduğu bir grup kemoterapötik ajanın uygulamaları sırasındaki PSA değişikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tümörün KT'den fayda görmesinden bağımsız olarak PSA değerinde ciddi dalgalanmalar olabileceği, hatta ilk 8 haftalık

dönemde PSA değerlerinde yükselme olabileceği belirtilmiş olup, bu durumun tedavinin faydalı olmadığı şeklinde yorumlanmaması gerektiğine dikkat çekilmiştir (153).

#### **5.4. RADİKAL PROSTATEKTOMİ VE LENF NODU DİSEKSİYONU**

RP ameliyatı, güncel tedavi kılavuzlarında yüksek riskli PK vakalarında etkili bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (5, 111). RP ameliyatı klasik olarak açık yöntemle, laparoskopik yöntemle veya robot yardımlı olarak uygulanabilir (154). Yüksek riskli PK vakalarında RP'ye ek olarak GLND yapılması da önerilmektedir (5, 111). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamına (n=42) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Üroonkoloji Ekibi tarafından RRP-BPLND ameliyatı uygulanmıştır.

Klein ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; cerrahi sırasında NADK alan grupta diğer gruba kıyasla hafif-orta derecede zorlandığı, medyan ameliyat süresinin 125 dk, ortalama kanama miktarının 665 cc, hastaların postoperatif yatış süresi ortalamasının ise 2,5 gün olduğu belirtilmiştir (152). Febbo ve arkadaşları ise ameliyat sırasındaki medyan kanama miktarını 675 cc, hastaların postoperatif yatış sürelerinin medyan 3 gün (Min-Max: 2-6 gün) olarak bildirmişlerdir (141). Nosov ve arkadaşları kendi serilerindeki ortalama ameliyat süresini monoterapi grubunda 164.5 dk, kombine terapi grubunda 167 dk; ortalama kanama miktarını monoterapi grubunda 590cc, kombine terapi grubunda ise 743cc olarak belirtmişlerdir. Hastaların postoperatif yatış sürelerinin ortalamalarını ise monoterapi grubunda 10.6 gün, kombine terapi grubunda ise 11.9 gün olarak hesaplamışlardır (151). Çalışmamıza katılan hastaların ameliyat süreleri incelendiğinde medyan ameliyat süresi kombine terapi grubunda 185 dk, monoterapi grubunda 160 dk olarak saptanmıştır (p=0,090). Kanama miktarlarının medyan miktarları ise kombine terapi grubunda 550 cc, monoterapi grubunda ise 450 cc olarak tespit edilmiştir (p=0,171). Kombine terapi grubunda 1 hastaya, monoterapi grubunda 7 hastaya intraoperatif kan transfüzyonu yapılmış olmakla beraber iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,233). Postoperatif yatış süreleri açısından bakıldığında her iki



grubun da medyan yatış süresi 4 gün olarak bulunmuş ve gruplar arasında fark tespit edilmemiştir ( $p=0,702$ ). Çalışmalara ait veriler tabloda özetlenmiştir (Tablo 18).

**Tablo 18.** Farklı çalışmalardaki RP ameliyatına ait veriler.

	Klein ve ark. (2003)	Febbo ve ark. (2005)	Nosov ve ark. (2016)		Mevcut Çalışma	
	NADK	NADK	NADK	RP	NADK	RP
<b>İntraoperatif Kanama Miktarı (cc)</b>	665 cc (Ort.)	675 cc (Medyan)	743 cc (Ort.)	590 cc (Ort.)	550 cc (Medyan)	450 cc (Medyan)
<b>Ameliyat Süresi (dk)</b>	125 dk (Medyan)	Bilinmiyor	167 dk (Ort.)	164,5 dk (Ort.)	185 dk (Medyan)	160 dk (Medyan)
<b>Postoperatif Yatış Süresi (Gün)</b>	2,5 gün (Ort.)	3 gün (Medyan)	11,9 (Ort.)	10,6 (Ort.)	4 gün (Medyan)	4 gün (Medyan)

Komplikasyonlar açısından bakıldığında Febbo ve arkadaşlarının serisinde 3 hastada kan transfüzyonu gerektiren kanama ve bir hastada pulmoner emboli rapor edilmiştir (141). Nosov ve arkadaşlarının serisinde NADK verilen grupta periprostatik alanda orta derecede fibrozis izlendiği ancak rezektabilitenin genel olarak etkilenmediği; komplikasyon olarak monoterapi grubunda bir hastada rektum yaralanması olduğu, NADK grubunda ise bir vakada majör damar yaralanması meydana geldiği belirtilmektedir. Ayrıca her iki grupta da birer hastada postoperatif pelvik hematoma ve yine her iki grupta ikişer hastada ise uzamış lenfatik drenaj geliştiği belirtilmiştir (151). Çalışmamıza dahil olan hastalar incelendiğinde kombine terapi grubunda kan transfüzyonu yapılan bir hasta haricinde başka komplikasyon izlenmemiştir. Monoterapi grubunda ise transfüzyon yapılan 7 hasta haricinde, 2 hastada intraoperatif rektal yaralanma, 1 hastada üreter yaralanması ve daha önce tanısız laparotomi geçirmiş bir hastada yapışıklıklara bağlı olarak ince bağırsak yaralanması görülmüştür. Hiçbir hastada majör damar yaralanması görülmemiştir. Komplikasyonlar iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

saptanmamıştır. Bu verilere bakarak NADK'nin intraoperatif komplikasyon oranlarını arttırmadığı öne sürülebilir.

## 5.5. PATOLOJİK BULGULAR

Nosov ve arkadaşlarının çalışmasında her iki grup arasında patolojik evreler arasında bir fark izlenmemiş olup ( $p=0,690$ ), CS pozitifliği kombine terapi grubunda %52.2 ve monoterapi grubunda %52.4 olarak belirtilmiştir. Hiçbir hastada tam patolojik yanıt gözlenmemekle birlikte, monoterapi grubunda bir hastada kombine terapi grubunda ise 3 hastada Gleason skorda azalma tespit edilmiştir. Toplam Gleason skorları iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur (151). Febbo ve arkadaşlarının çalışmasında ilk 19 hastanın ameliyat spesimenlerinin hiçbirinde tam patolojik yanıt rastlanmaması üzerine protokol durdurulmuştur. Bu 19 hastanın ameliyat spesimenleri üzerinde yapılan incelemede, tanıdaki biyopsi spesimenlerine göre 9 hastanın toplam Gleason skorlarında bir değişiklik meydana gelmediği, 4 hastada yükseliş ve 3 hastada düşüş olduğu izlenmiş; bu durum yazarlar tarafından NADK'nin Gleason skorlarında belirgin bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (141). Çalışmamıza katılan hastaların sonuçları incelendiğinde cerrahi sınır pozitifliğinin her iki grupta da %66.7 olarak izlendiği görüldü. Hastaların RP spesimenlerindeki patolojik evrelerine göre dağılımları kombine terapi grubunda 2 (%14,3) hasta T3a, 11 (%78,6) hasta T3b ve 1 (%7,1) hasta T4; monoterapi grubunda 7 (%25) hasta T3a, 19 (%67,9) T3b ve 2 (%7,1) hasta T4 olarak tespit edildi. İki grubun patolojik evreleri arasında istatistik açıdan anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,857$ ). Kombine terapi grubunda hiçbir hastada tam patolojik yanıt izlenmemekle birlikte, tanı biyopsilerindeki ISUP skorları ile ameliyat spesimeninden elde edilen ISUP skorları arasında anlamlı fark bir bulunamadı ( $p=0,273$ ). Monoterapi grubunun da biyopsi ve ameliyat spesimenindeki ISUP skorları benzerdi ( $p=0,109$ ). Bu verilerin ışığında NADK'nin ISUP skorları ve Gleason skorlar üzerinde belirgin bir etkisinin izlenmediği düşünülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastalar LNT açısından değerlendirildiğinde kombine terapi grubunda 8 (%57,14) hastada; monoterapi grubunda ise 11 (%39,29) hastada patoloji spesimenlerinde LNT izlenmiştir. Literatürde bahsedilen BT'nin LNT saptamadaki düşük hassasiyeti göz önünde bulundurulduğunda, tanı anındaki BT'de

saptanan LNT sayısı ile ameliyat spesimeninde saptanan LNT arasında anlamlı bir farklılık beklenmektedir. Her iki grup için ayrı ayrı yapılan tanı anındaki görüntüleme LNT ve patoloji spesimenindeki LNT arasındaki kıyaslamada monoterapi grubunda beklendiği üzere anlamlı fark bulunmuşken ( $p=0,039$ ), kombine terapi grubunda anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunamamıştır ( $0,375$ ). Kanıtlar yeterli olmamakla birlikte bu durum NADK'nin LNT'yi azaltmada etkili olabileceğine işaret ediyor olabilir.

## 5.6. TEDAVİ SONRASI TAKİP

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri kombine terapi grubu için ortalama 50.3 ay, monoterapi grubu için ise 53.3 ay olarak tespit edilmiştir. Takip süresi içinde kombine terapi alan hastaların 11 (%78,6) tanesinde ve monoterapi alanların 25 (%89,3) tanesinde biyokimyasal nüks meydana geldiği tespit edildi. İki grup arasında PSA nüksü açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak hastalar BKNS açısından incelendiğinde kombine terapi alan grup ve monoterapi alan grup için ortalama nüks süreleri sırasıyla  $32.27 (\pm 32.2)$  ay ve  $21.25 (\pm 34.43)$  ay olarak tespit edilirken; medyan değerler sırasıyla 18 ay ve 7 ay olarak saptandı. Her iki grubun BKNS'leri birbirleriyle karşılaştırıldığında yaklaşık 10 aylık bir süre kadar kombine terapi grubunun lehine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,040$ ). Bu veriler NADK'nin yüksek riskli PK olan hastalarda BKN riskini azaltmadığı ama BKN'nin ortaya çıkışını geciktirip, BKNS'yi arttırdığına işaret etmektedir. Çalışmanın sağkalım analizlerinin yapıldığı Eylül 2017 tarihine kadar kombine terapi grubunda 2 hasta PK progresyonuna bağlı olarak, bir hasta da ikinci primer kanser nedeniyle hayatını kaybetmişken; monoterapi grubundaki 28 hastadan 3 tanesi PK progresyonuna bağlı hayatını kaybetmişti. Her iki gruptaki hastalar sağkalım yönünden değerlendirildiklerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,527$ ).

Nosov ve arkadaşlarının serisinde çalışmanın analizlerinin yapıldığı dönemde monoterapi grubunda 15 (%71.4), kombine terapi alan grupta ise 13 (%56.5) hastanın hayatta olduğu bildirilmiş, iki grubun sağkalımları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,090$ ) (151). Klein ve arkadaşlarının çalışmasının devamı

şeklinde Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2015 yılında yayınlanan çalışmada 10 yıl için BKNS %33.5, HS %79.7 ve kanser spesifik sağkalım %92.2 olarak bulunmuş olup yazarlarca NADK'nin yüksek riskli hastalarda sağkalım avantajı yaratabileceği şeklinde yorumlanmıştır (145). Febbo ve arkadaşlarının serisinde BKN gelişen hastalardan bir hastaya Adjuvan RT (ART), bir hastaya ADT, iki hastaya ADT ve ART kombinasyonu uygulanmış, cerrahiye takiben medyanı 26,5 ay olan süre içerisinde toplam 16 hastadan 3'üne salvage RT, 3'üne ADT uygulanmış, 7 hasta ise BKN olmadan takip edilmiştir (141). NADK almayan grupta BKN görülen 25 hastanın 14 tanesine ADT ve pelvik RT uygulanmıştır. Bu 14 hastadan PSA progresyonu devam eden 4 tanesine adjuvan dozetaksel kemoterapisi başlanmıştır. Yine bu grupta BKN gelişen hastalardan 7'sine ADT başlanmış olup, bu hastalardan PSA progresyonu devam eden bir kişiye adjuvan dozetaksel kemoterapisi verilmiştir. 4 hastaya ise serum PSA değerlerinin stabil seyretmesi nedeniyle girişim yapılmamış hastalar yakın izleme alınmıştır. NADK grubunda ise BKN görülen 11 hastanın 9'una birinci basamak terapi olarak ADT ve pelvik RT uygulanmıştır. ADT ve RT sonrası PSA progresyonu devam eden 5 hastadan 4 tanesine adjuvan dozetaksel kemoterapisi verilmiş, bir hastaya ise kabazitaksel kemoterapisi başlanmıştır. BKN gelişen hastalardan birine kastrasyon için bilateral skrotal orşiektomi yapılmış, ameliyat sonrası dönemde adjuvan dozetaksel kemoterapisi uygulanmıştır. BKN gelişen bir başka hastaya yapılan <sup>68</sup>Ga-PSMA PET-BT tetkikinde yeni gelişen pelvik LNT görülmesi üzerine, hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu ameliyatı yapılmıştır.

## 5.7. ÇALIŞMANIN ÖZGÜN YÖNLERİ

Yüksek riskli PK, sebep olduğu yüksek mortalite, morbidite ve ekonomik yük nedeniyle önemli bir toplum sağlığı problemi olmakla birlikte tedavisinde halen standart bir yöntem tanımlanamamıştır. Bu alanda en çok umut vadeden çalışmalardan biri NADK uygulanmasıdır. RP ile NADK kombinasyonu hakkında literatürde bulunan az sayıdaki çalışma ile tedavinin etkinliği hakkında net sonuçlar ortaya konamamaktadır. Çalışmamızdaki hasta sayıları çok büyük olmamakla birlikte ülkemizde bu konu hakkında daha önce yayınlanan bir çalışma olmaması ve Türkiye'nin en önemli üroonkoloji referans merkezlerinden birisi olan Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Üroloji Kliniği'nin bu konudaki tecrübelerinin bilim dünyası

ile paylaşılması açısından değer taşımaktadır. Bu konu hakkında yapılan çalışmalar bir araya getirilerek yapılacak olan meta analizler yüksek riskli PK'sı olan hastalarda RP ncesi NADK'nın etkilerinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

### **5.8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Araştırmamızın retrospektif bir araştırma olması dolayısıyla çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta rnekleme Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri roloji Kliniği'ne başvuran yüksek riskli PK vakaları arasından retrospektif olarak NADK almayı kabul etmiş hastalar taranarak başladığından, kombine terapi grubunda örnekleme büyüklüğü 14 hasta ile sınırlı kalmıştır. Hastalar tanı anındaki özelliklerine göre prospektif olarak randomize edilmediği için iki hasta grubu arasında tanı yaşları arasında bir farklılık doğmuştur. Hasta tamamen bilgisayar üzerinden elektronik kayıt sistemine geçmeden önceki dönemlerde hastaların dosyasına not edilen fizik muayene bilgilerine çoğu hastanın dosyasına ulaşılamadığı için erişilememiş, tanı anındaki klinik evreleri analizler sırasında kullanılamamıştır. Hastaların kontrolleri sırasında dosyalarına not edilen erektil disfonksiyon, inkontinans ve üretral darlık gibi geç komplikasyonların bilgilerine ulaşılmamıştır.

## 6. SONUÇ

Günümüzde yüksek riskli PK'lerde üzerinde görüş birliğine varılmış standart bir tedavi prosedürü bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler hem lokal hastalığın hem de tanı anında saptanamayan muhtemel mikrometastazların tedavisi için sistemik bir tedavinin kombine edileceği multimodal tedavi seçeneklerinin kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Yüksek riskli PK hastalarında RP ile kombine edilen neo-adjuvan ADT'nin başarısızlığı tanı anındaki tümörde bulunan kastrasyona direçli hücre klonlarının varlığına işaret etmekte, sistemik tedavi olarak kastrasyon rezistan klonlar üzerinde de etkili olabilecek tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Metastatik PK vakalarında bu klonlar üzerindeki etkinliği net olarak ortaya konulmuş olan dosetaksel kemoterapisinin neo-adjuvan bir tedavi olarak RP ile kombine edilmesi iyi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Çalışma sonuçlarımıza göre ciddi bir yan etki görülmeden uygulanabilen ve hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edilen NADK'nin hastaların Gleason skorları, PSA değerleri, patolojik evreleri, BKN riski ve HS üzerinde belirgin bir avantaj yarattığı gösterilememesine rağmen; cerrahi komplikasyon oranlarını arttırmadığı, postoperatif yatış sürelerinde uzamaya neden olmadığı, LNT üzerinde muhtemel olumlu etkileri olduğu ve BKNS'yi uzattığı tespit edilmiştir. Bu konu üzerine yapılacak geniş örnekleme sahip uzun takip süreli randomize kontrollü çalışmalar yüksek riskli PK vakalarında RP ve GLND öncesi uygulanan NADK'nin etkilerini ortaya koymakta daha fazla yardımcı olacaktır.

## 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, Schultz D, Blank K, Broderick GA, 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 journal for 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. Mottet N. BJ, Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Van den Poel H., Van den Kwast T.H., Rouvière O., Wiegler T.; members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. *EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer.:* European Association of Urology; 2017. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
6. 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.
7. 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 EUROCORE-5-a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):23-34.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Johns L, Houlston R. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international*. 2003;91(9):789-94.
13. Potter SR, Partin AW. Hereditary and Familial Prostate Cancer: Biologic Aggressiveness and Recurrence. *Reviews in Urology*. 2000;2(1):35-6.
14. 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.
15. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition journal*. 2015;14:125.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.



20. 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.
21. 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: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation.* 2013;36(2):132-9.
22. 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.
23. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhoea 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.
24. 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.
25. 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.
26. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU international.* 2014;114(3):323-5.
27. 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.
28. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(1):Cd004720.

29. 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.
30. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(14):2137-50.
31. 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.
32. 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.
33. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2239-46.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic advances in urology*. 2014;6(2):74-7.
46. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(7).

47. 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.
48. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *The Journal of urology*. 2008;179(5):1804-9; discussion 9-10.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of

significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;68(3):438-50.

56. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World journal of urology*. 2014;32(4):847-58.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1830-4.

64. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*. 1966;50(3):125-8.
65. 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.
66. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*. 1992;23(3):273-9.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2013;463(3):367-77.
71. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology*. 1986;136(6):1228-30.
72. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, 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):747-52.

73. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. 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 Pt 1):516-20.
74. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *European urology*. 2003;44(1):21-30; discussion -1.
75. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU international*. 2007;100(1):47-50.
76. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(2):233-45.
77. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007;244(1):184-95.
78. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *European urology*. 2001;40(3):300-7.
79. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;34(1):33-9.
80. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(5):1016-21.
81. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(25):2491-9.
82. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, 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):387-95.

83. Brogsitter C, Zophel K, Kotzerke J. 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 Suppl 1:S18-27.
84. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoiland-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU international*. 2012;110(11):1666-71.
85. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urologic oncology*. 2015;33(3):109.e23-31.
86. Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *The Prostate*. 2015;75(3):323-31.
87. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *European urology*. 2011;60(1):125-30.
88. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(6):926-37.
89. 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: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(2):287-97.
90. 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.



91. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
92. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Annals of nuclear medicine*. 2010;24(7):523-31.
93. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11C]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.
94. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal radiology*. 2010;39(4):333-43.
95. 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 Tc 99m 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.
96. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? *The Prostate*. 2014;74(5):469-77.
97. Eiber M, Herrmann K, Fendler WP, Maurer T. 68Ga-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.
98. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A, et al. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(5):iii, xi-xiii 1-219.

99. Montie JE. Staging of prostate cancer. Current TNM classification and future prospects for prognostic factors. *Cancer*. 1995;75(S7):1814-8.
100. Jewett H. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *The Urologic clinics of North America*. 1975;2(1):105-24.
101. 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.
102. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, 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.
103. Aleman M, Karakiewicz PI, Kupelian P, Kattan MW, Graefen M, Cagiannos I, et al. Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/mL: implications for screening. *Urology*. 2003;62(1):70-4.
104. 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.
105. Rodrigues G, Bae K, Roach M, Lawton C, Donnelly B, Grignon D, et al. Impact of ultrahigh baseline PSA levels on biochemical and clinical outcomes in two Radiation Therapy Oncology Group prostate clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2011;80(2):445-52.
106. Capitanio U, Briganti A, Gallina A, Suardi N, Karakiewicz PI, Montorsi F, et al. Predictive models before and after radical prostatectomy. *The Prostate*. 2010;70(12):1371-8.
107. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(10):766-71.
108. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco Jr FJ, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for

patients treated in the prostate-specific antigen era. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4300-5.

109. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European urology*. 2017;72(4):632-40.

110. Brundage M, Souhami L. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. *Journal of Urology*. 2001;8(4):1314-22.

111. Martin G. Sanda MRCC, MD; Tony Crispino; Stephen Freedland,, MD; Kirsten Greene MLHK, MD; Danil V. Makarov, MD; Joel B., Nelson MJR, PhD; George Rodrigues, MD; Howard M. Sandler, MD;, Mary Ellen Taplin MJAC, MD Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. USA: American Urological Association Education and Research, Inc.®; 2017. Available from: <http://www.auanet.org/Documents/education/clinical-guidance/Clinically-Localized-Prostate-Cancer.pdf>.

112. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. Prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(2):162-200.

113. Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V. Guidelines: diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7644):610.

114. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V, Group EGW. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;21(suppl\_5):v129-v33.

115. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *The Journal of urology*. 2003;170(6):S21-S7.

116. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Canadian Urological Association Journal*. 2012;6(2):121-7.

117. Morlacco A, Karnes RJ. High-risk prostate cancer: the role of surgical management. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;102:135-43.

118. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet*. 2002;360(9327):103-8.
119. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2005;61(5):1285-90.
120. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. 2005;66(5 Suppl):83-94.
121. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*. 2012;61(3):480-7.
122. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *European urology*. 2008;53(1):118-25.
123. Moschini M, Briganti A, Murphy CR, Bianchi M, Gandaglia G, Montorsi F, et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *European urology*. 2016;69(2):193-6.
124. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(41):1-313.
125. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urologia internationalis*. 2016;96(4):373-8.

126. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of  $\geq 8$ . *BJU international*. 2003;92(6):539-44.
127. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Sebo TJ, et al. The Impact of Discordance Between Biopsy and Pathological Gleason Scores on Survival After Radical Prostatectomy. *The Journal of urology*. 2008;181(1):95-104.
128. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *The Cochrane Library*. 2006.
129. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(24):3923-8.
130. Hoffman KE, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, et al. Prostate cancer-specific mortality and the extent of therapy in healthy elderly men with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2010;116(11):2590-5.
131. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland SJ, et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *European urology*. 2012;61(6):1096-106.
132. Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, Clark JA, Slater JD, Niemierko A, et al. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *Jama*. 2010;303(11):1046-53.
133. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace D, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2007;10(1):87.
134. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *The Journal of urology*. 2008;179(5):1830-7.
135. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *European urology*. 2009;55(1):62-75.

136. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(24):1781-8.
137. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The lancet oncology*. 2006;7(6):472-9.
138. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
139. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-12.
140. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004;63(6):1138-42.
141. Febbo PG, Richie JP, George DJ, Loda M, Manola J, Shankar S, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(14):5233-40.
142. Cha EK, Eastham JA, editors. *Chemotherapy and novel therapeutics before radical prostatectomy for high-risk clinically localized prostate cancer*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2015: Elsevier.
143. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(9).
144. Bach C, Pisipati S, Daneshwar D, Wright M, Rowe E, Gillatt D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):342-51.

145. Zhao B, Yerram NK, Gao T, Dreicer R, Klein EA. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2015;33(4):164.e19-23.
146. Cha EK, Eastham JA. Chemotherapy and novel therapeutics before radical prostatectomy for high-risk clinically localized prostate cancer. *Urologic oncology*. 2015;33(5):217-25.
147. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MAS, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term Followup of a Randomized Trial of 0 Versus 3 Months of Neoadjuvant Androgen Ablation Before Radical Prostatectomy. *The Journal of urology*. 2003;170(3):791-4.
148. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *The Journal of urology*. 2001;166(2):500-7.
149. Teply BA, Hauke RJ. Chemotherapy options in castration-resistant prostate cancer. *Indian Journal of Urology : IJU : Journal of the Urological Society of India*. 2016;32(4):262-70.
150. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, 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):747-52.
151. Nosov A, Reva S, Petrov S, Mamijev E, Novikov R, Veliev E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single-Center Study. *The Prostate*. 2016;76(15):1345-52.
152. Klein EA, Dreicer R. Initial Experience with Single-Agent Docetaxel as Neoadjuvant Therapy in Men with Locally Advanced Prostate Cancer. *Reviews in urology*. 2003;5(Suppl 3):S22.
153. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, Escudier B, Di Palma M, Bossi A, et al. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(7):1308-11.

154. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2008;34(3):259-68; discussion 68-9.