



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK KASTRASYON REZİSTAN PROSTAT KANSERİNDE
DOCETAKSEL TEDAVİSİ SONRASI UYGULANAN KEMOTERAPİ
REJİMLERİNİN ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hikmet ÖZTOP

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK KASTRASYON REZİSTAN PROSTAT KANSERİNDE
DOCETAKSEL TEDAVİSİ SONRASI UYGULANAN KEMOTERAPİ
REJİMLERİNİN ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hikmet ÖZTOP

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

Bursa-2019

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| KISALTMALAR | i |
| ÖZET | iii |
| SUMMARY | v |
| GİRİŞ | 1 |
| I. Prostat Bezinin Morfolojisi | 2 |
| II. Prostat Kanseri | 10 |
| III. Metastatik Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi | 31 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 37 |
| I. Dahil Olma Kriterleri | 37 |
| II. Dışlanma Kriterleri | 37 |
| III. Veri Toplama Yöntemi | 37 |
| IV. Veri Analiz Teknikleri | 38 |
| BULGULAR | 39 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ | 45 |
| KAYNAKLAR | 51 |
| TEŞEKKÜR | 68 |
| ÖZGEÇMİŞ | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| AR | : Androjen Reseptör |
| BPH | : Benign Prostat Büyümesi |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| DHT | : Dihidrotestosteron |
| DNA | : Deoksiribo Nükleik Asit |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EMT | : Epitelden Mezenkimale Geçiş |
| EPU | : Ekstraprostatik Uzanım |
| GSK | : Genel Sağlıkım |
| LNT | : Lenf Nodu Tutulumu |
| MAB | : Maksimum Androjen Blokajı |
| mCRPC | : Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| PAF | : Prostatik Asit Fosfataz |
| PAP | : Prostatik Asit Fosfataz |
| PET-BT | : Kolin Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PK | : Prostat Kanseri |
| PRM | : Parmakla Rektal Muayene |
| PSA | : Prostat Spesifik Antijen |
| PSMA | : Prostat Spesifik Membran Antijeni |
| RP | : Radikal Prostatektomi |
| RT | : Radyoterapi |
| SVİ | : Seminal Vezikül İnvazyonu |
| TNM | : Tümör-Nodül-Metastaz |
| TRUS | : Transrektal Ultrasonografi |

ÖZET

Bu araştırmada 01/01/2000-31/12/2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde metastatik kastrasyon rezistan prostat kanseri tanısı alan, Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid tedavisi uygulanan hastalarda kemoterapilerinin etkinlik ve yan etki profillerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Bu kapsamda 29 (%58) Abirateron, 14 (%28) Kabazitaxel ve 7 (%14) Enzalutamid kullanan olmak üzere toplam 50 hastanın Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan elektronik verileri tarandı.

Onkoloji dosyalarından; hastaların demografik özellikleri, tanı anı patolojisi, prostat spesifik antijen (PSA) değeri, Gleason skoru, hastalığın evresi, tanı anı metastazının olup olmadığı, kemoterapi öncesi veya sonrasında operasyon geçirip geçirmediği, palyatif veya küratif radyoterapi (RT) alıp almadığı, maksimum androjen blokajı (MAB) tedavisi ve süresi, birinci seçim docetaxel kemoterapisinin başlanma süresi ve aldığı kür sayısı, ikinci seçim kemoterapi için kullanılan ajanlar, bu ajanlarla tedavi altındayken takiplerindeki PSA değerleri, radyolojik görüntülemeleri, kemoterapötik ajana spesifik yan etki profilleri, ikinci seçim tedavi sırasında progresyon gelişen hastalarda başlanan üçüncü seçim kemoterapötik ilaçlar, üçüncü seçim kemoterapötik ajanlarla tedavi altındayken takiplerindeki PSA değerleri, radyolojik görüntülemeleri, kemoterapötik ajana spesifik yan etki profillerine ilişkin veriler toplandı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 for Windows bilgisayar programı ile ANOVA, ki-kare ve Kaplan Meier analizleri ile yapıldı.

Araştırmadan elde edilen bulgulara göre tanı anındaki Gleason skorları ve TNM evreleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplara göre progresyon görülme oranları ise Abirateron kullananlarda %51.7, kabazitaxel kullananlarda %57.1 ve Enzalutamid kullananlarda %14.3'tü ve gruplar arasında progresyon yönünden anlamlı farklılık vardı. Sağkalım açısından

yapılan değerlendirmede Abirateron kullanan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 68.3 ± 8.40 ay, Kabazitaxel kullanan hasta grubunda 69.57 ± 13.86 ay, Enzalutamid kullanan hasta grubunda 91.51 ± 12.58 ay ve tüm hastalarda 71.88 ± 7.08 ay olarak hesaplandı ve gruplar arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Diğer taraftan progresyonsuz sağkalım süreleri Abirateron kullanan hasta grubunda 17.57 ± 4.40 ay, Kabazitaxel grubunda 5.18 ± 0.97 ay, Enzalutamid grubunda 10.43 ± 1.43 ay ve tüm hastalarda 16.23 ± 3.87 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında progresyonsuz sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Abirateron Asetat, Kabazitaxel ve Enzalutamid.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF THE CHEMOTHERAPEUTICS IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER DOCETAXEL TREATMENT

In this study, it was aimed to evaluate the efficacy and side effect profiles of chemotherapies with Abirateron Acetate, Cabazitaxel and Enzalutamide in patients who diagnosed as metastatic castration resistant prostate cancer in Bursa Uludağ University Health Application and Research Center between 01/01/2000 and 31/12/2018. In this context, 29 (58%) Abirateron, 14 (28%) Kabazitaxel and 7 (14%) enzalutamide using a total of 50 patients in the Uludag University Health Application and Research Center electronic data were scanned.

Patients' demographic characteristics, pathology of diagnosis, prostate specific antigen (PSA) value, Gleason score, stage of the disease, presence of metastasis at the time of diagnosis, whether they underwent surgery before or after chemotherapy, palliative or curative radiotherapy (RT), maximum androgen blockade (MAB) treatment and duration, starting time of first choice docetaxel chemotherapy and the number of cures taken, the agents used for second choice chemotherapy, PSA values in follow-up, radiological images, side effect profiles of chemotherapeutic agent, progression during second choice treatment, the third choice chemotherapeutic agents and the PSA values, radiological imaging, and side effect profile specific to the chemotherapeutic agent are collected from oncology files. Statistical analysis of the data was performed with SPSS 23.0 for Windows computer program using ANOVA, chi-square and Kaplan Meier analyzes.

According to the findings of the study, there was no significant difference between Gleason scores and TNM stages at the time of diagnosis. The rates of progression were found to be 51.7% in abiraterone, 57.1% in cabazitaxel and 14.3% in enzalutamide, and there was a significant difference between the groups in terms of progression. The survival was 68.3 ± 8.40 months in the abiraterone group, 69.57 ± 13.86 months in the Kabazitaxel group, 91.51 ± 12.58 months in the group using enzalutamide, and 71.88 ± 7.08 months in all patients. there was no difference. On the other hand, progression-free survival was calculated as 17.57 ± 4.40 months in Abiraterone, 5.18 ± 0.97 months in Kabazitaxel group, 10.43 ± 1.43 months in Enzalutamide group and 16.23 ± 3.87 months in all patients. There was a statistically significant difference between the groups in terms of progression-free-survival.

Key words: Prostate cancer, Abiraterone Acetate, Cabazitaxel and Enzalutamide.

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen non-kutanöz malignite olup maligniteye sekonder mortalitenin ikinci en sık nedenidir. Tanı anında genellikle lokal hastalık şeklinde görülmekle birlikte klinik ve radyolojik bulguların eşlik etmediği prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği saptanmaktadır ve tedaviye rağmen ilerleyen dönemlerde uzak metastazlar gelişmektedir (1).

Prostat kanserinde tedavinin genel amacı rekürrens, metastatik evreye geçişin önlenmesi ve sağ kalım süresini artırmaktır. Semptomatik metastatik hastalarda acil tedavi zorunludur ancak asemptomatik metastatik hastalarda tedavi halen tartışmalıdır. Androjen deprivasyon tedavisinde cerrahi kastrasyon altın standart yaklaşım olup LHRH agonistleri ve LHRH antagonistleri de tedavi seçenekleridir. Metastatik hastalıkta androjen tedavisi ile androjen tedavisi + Docetaxel 75 mg/m² 3 haftada bir olacak şekilde yapılan karşılaştırmalı 3 çalışmada sağ kalım süresinde, PSA değerleri ve diğer radyolojik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gösterilmiştir. Kastrasyon rezistan prostat kanseri tanımı serum testesteron düzeylerinin <50 ng/dl 1.7mol/L olması ve biyokimyasal veya radyolojik progresyondan birisinin görülmesi olarak tanımlanır. Biyokimyasal progresyon; PSA değerlerinde bir haftada ölçülen 2 değerde > %50 artış olması ve PSA değerinin > 2 ng/ml olarak tanımlanmaktadır. Radyolojik progresyon ise kemik sintigrafisinde 2 veya daha fazla yeni lezyon gelişmesi veya solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri kullanılarak yumuşak doku lezyonunun geliştiğinin gösterilmesidir (2).

2010 yılından önce docetaxel, metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserinde (mCRPC) ilk ve tek yaşamı uzatan ajandı. Son on yılda genel sağkalımı arttırmada etkinlikleri gösterilen ve onaylanan ajanlar mevcut olup kullanılmaya başlandı. Abirateron Asetat, Enzalutamid mCRPC hastalarında birinci ve ikinci basamak ajan olarak değerlendirilirken, Kabazitaxel ikinci basamak tedavi olarak kabul edildi (3).

Bu araştırmada Bursa Uludağ Üniversitesi Onkoloji Polikliniğinde Ocak 2000- Aralık 2018 tarihleri arasında mCRPC tanısı alan ve tedavisi uygulanan 50 hastada Uludağ Üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma merkezinin elektronik kayıt ve verileri kullanılarak Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid kemoterapilerinin etkinlik ve yan etki profillerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

I. Prostat Bezinin Morfolojisi

I.A. Embriyoloji

Prostat mezonefrik kanal girişinin gerek aşağısı gerek yukarısında bulunan üretral epitel tomurcuklardan gelişmektedir. Bu basit oluşumlar on birinci hafta sonuna gelindiğinde beş farklı grup şeklinde gelişmekte ve 16. haftaya gelindiğinde gelişim tamamlanmaktadır. Bunlar dallanmakta, yeniden dallanmakta ve ürogenital sinüs çevresinde farklılaşmakta olan mezenkimal hücreler ile karışan kompleks yapıdaki bir kanal sistemi ile neticelenmektedir. Bu hücreler on altıncı haftada tübüller etrafında gelişmeye başlamakta ve periferde daha da yoğunlaşıp prostatik kapsülü meydana getirmektedir. 22. haftaya gelindiğinde müsküler stromanın son derece gelişmiş olduğu görölmekte ve doğuma dek gelişimini devam ettirmektedir (4).

Bu 5 grup olan epitel tomurcuğundan nihayetinde iki lateral lob, median, posterior, anterior olarak beş lob gelişime başlamaktadır. Başlarda bu loblar birbirinden son derece ayırık olsa da sonrasında aralarında bölücü bir septum olmadan birleşerek diğer loblarıkiyle aynı anda gelişime başlamaktadır. Her bir lobda yer alan tübüller iç içe girmemekte sadece yan yana durmaktadırlar. Anterior lobdaki tübüller diğer loblarıki ile aynı anda gelişime başlamaktadır. Erken dönemlerde anterior lob tübülleri birden çok dallanmalarına ve genişlemelerine rağmen yavaşça küçölmeye ve dallarını kaybetmeye başlamaktadırlar. Kontrakte olmayı sürdürmektedirler ve bu yüzden artık doğumda lümenleri görölmemekte, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar biçiminde görölmektedirler. Posterior lob daha az miktarda fakat daha geniş ve yaygın dallanmalar sergileyen tübüllere sahiptir. Bunlar büyüme gösterdikçe gelişmekte olan lateral ve median lobların posterioruna yayılmakta

ve prostatın rektumdan hissedilmekte olan postreior yüzeyini meydana getirmektedirler.

Ejekülatör kanallar Wolf kanalı kaynaklıdır. Prostat zonlarından olan santral zonun da Wolf kanalından kaynaklanmış olabileceği ortaya atılmıştır (5). Bu düşünce prostatın farklı zonlarından belirli ve değişik patolojik olayların kaynak alıyor olmasını açıklayabilmektedir.

I.B. Anatomi

Prostat, mesanedeki inferior bölümde yerleşen ve erkek üretrasındaki proksimal bölümü çevrelemekte olan glandüler ve fibromusküler bir organdır. Klasik olarak şeklini sıkıştırılmış ve ters çevrilmiş koni şeklinde ifade etmek mümkündür (6). Erkek genital sistemindeki en büyük aksesuar bezidir. Erişkin kişilerde sağ-sol çapı yaklaşık 3 cm, ön- arka çapı yaklaşık olarak 2,5 cm, kraniyo-kaudal çapı yaklaşık olarak 4 cm'dir. Erişkinlerde normal ağırlık 20 gramdır (7). Prostattaki bazis prostat denen taban apeks prostat denen tepesiyle fasies inferolateralis, fasies posterior, fasies anterior denen üç yüz bulundurmaktadır. Prostat tabanı mesanedeki boyun bölümüne oturmaktadır. Bu yüzün büyük kısmı mesane duvarına yapışık haldedir. Üretra, bu yüzü orta bölümün biraz ön kısmından delmek suretiyle prostata girmektedir. Apeks prostat, prostatın aşağıda yer alan tepe bölümü olmakla beraber diafragma ürogenitale'nin üst yüzeyine oturmakta ve çizgili üretral sfinkter ile devam etmektedir. Fasies posterior; vertikal yönde konveks, transvers yönde düzdür. Rektumla arasında gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu nedenle rektum duvarı rektal tuşede prostatın üstünde hareket ettirilebilmektedir. Fasies anteriorun vertikal doğrultudaki uzunluğu 2,5 cm'dir. Simfisiz pubisle bu yüzün arasında hemen hemen 2 cm'lik bir mesafe vardır. Bu aralık içerisinde santorini ven pleksusuyla bir miktar yağ dokusu vardır. Bu yüz, ligamentum puboprostatikum vasıtasıyla her iki yanda pubisin arka tarafına tutunmaktadır. Prostatın lateral komşuları ise süperiorda obturator internus, inferiorda bilateral levator ani kaslarıdır. Prostat, anterior bölümünün devamı niteliğindeki ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusuyla bu yapılardan ayrılmaktadır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içerisindeki kas unsurlarıyla, bunlar ise

mesanedeki detrusör lifleriyle devamlılık göstermektedir. Fibromusküler stroma periferde yoğunlaşıp prostat kapsülünü meydana getirmektedir (8).

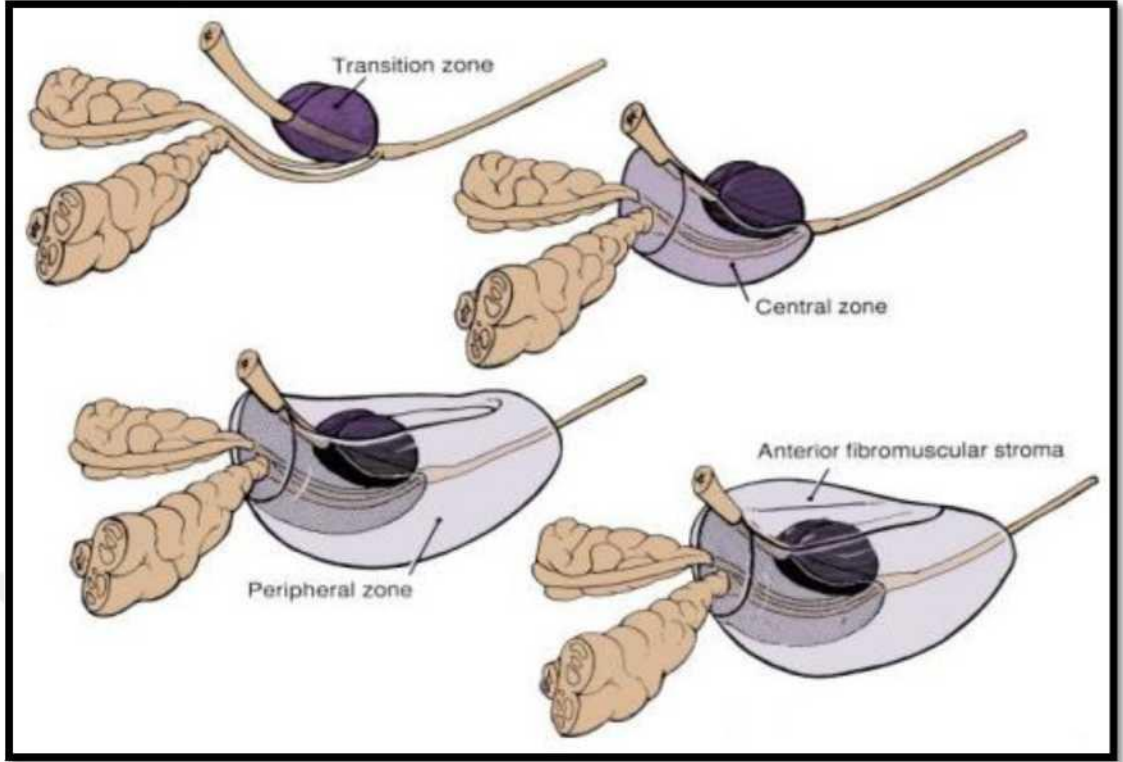
Embriyolojik dönem içerisinde pelvik tabana doğru ilerlemekte olan rektovezikal peritoneal boşluğun sonrasında oblitere olması neticesinde denonvillier fasyası oluşmakta ve rektum ile prostatın arasında mühim bir anatomik ve cerrahi bariyer görevi görmektedir (6). Posterior üretra 2,5 cm uzunluğunda olup prostat içerisinden geçmektedir. Üretranın bu kısmı prostat içerisinde bazis ve apeks arasında bulunan mesafenin ortasında öne yönelik 35 derece bir açı yapmaktadır. Seminal veziküller prostatın superoposterior komşuluğunda, rektum ve mesanenin arasındaki bir çift yapıdır. Epididimlerin devamı niteliğindeki vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin mediyal bölümlerine birleşip ejakulatuar kanalları meydana getirmektedirler. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girmekte ve oblik bir seyir ile aşağı ve öne doğru ilerleyip eksternal sfinkterin hemen proksimalindeki verumontanumun içerisinden prostatik üretraya açılmaktadırlar (4).

Zonal Anatomi

1906 senesinde orta lobun tanımlanmasına dek prostatın iki lateral loptan meydana geldiği düşünülmüştür. 1912 senesinde Lowsley embriyolojik bulguların ışığında bir orta, bir arka, iki yan olarak 4 lobun bulunduğunu ifade etmiştir. 50 sene bu görüş kabul edilmiştir. 1954 senesinde Fransız tarafından zonal anatomi düşüncesi ortaya atılmış, 1968 senesinde McNeal ise günümüzdeki zonal anatomi olgusunu geliştirmiştir (9). Prostat McNeal'e göre transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma, periferal zon ve santral zondan meydana gelmektedir (10). Transizyonel, periferal, santral zonlar prostatın glandüler bölümüne karşılıkken anterior ya da ventral fibromusküler stromayla preprostatik sfinkterik bölge prostat dokusundaki non-glandüler bölümü meydana getirmektedir. Periferal zon, prostattaki glandüler dokunun yaklaşık olarak %70'lik ciddi bir kısmını meydana getirmekte olup bu zon, kronik prostatitten de en fazla etkilenmekte olan bölgedir. Prostat dokusunun yaklaşık olarak %25'i santral zon glandülerden oluşmakta olup prostatın içinde seyretmekte olan ejakulatuar kanalları çevrelemektedir. Prostat kanserinin %2,5'lük kısmı santral zondan kaynaklanmaktadır (11). Vaz deferens ve

seminal veziküllerin santral zona giriş yaptıkları bölge bu alanda belirgin olan bir prostat kapsülü olmadığından anatomik açıdan zayıf bir bölge meydana getirmektedir (12). Üstelik santral zon içerisinde geçmekte olan ejakulatuar kanallarla santral zon glandüler elemanlarının arasında sadece gevşek bir bağ dokusu bulunmaktadır. Bu dokuya periprostatik dokunun prostat içerisine doğru bir girintisidir. Santral zon, periferal zondan sadece ince bir bağ dokusu bandıyla ayrılmaktadır. Bu sebeple periferal zonda bulunan bir karsinom odağı rahatça burayı geçip santral zona yayılım gösterebilmektedir.

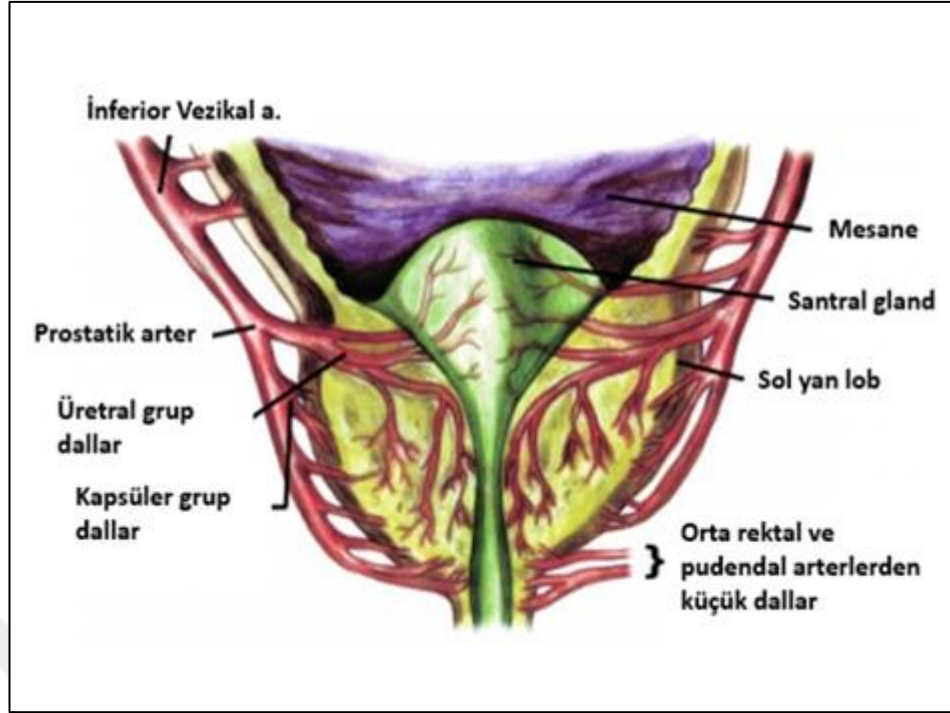
Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha karmaşık yapıları glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin kökenini almış olduğu temel bölge olup bunun yanında prostat kanserinin yüzde 10-20'lik kısmı da bu zondan kaynaklanmaktadır. Transizyonel zon, komşusu olan santral ve periferal zondan cerrahi kapsül ismi verilmekte olan fibromusküler bir dokuyla ayrılmaktadır. Anterior fibromusküler stroma genelde glandüler unsurları barındırmayan kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Üretral düz kas elemanlarının preprostatik sfinkter veru montanumun superiorunda yoğunlaşmasıyla oluşmakta ve sfinkter sistemine yardım etmektedir. Bu kısım retrograd ejakülasyona engel olmada da görev yapmaktadır (13).



Şekil-1: Prostatın zonal anatomisi (14)

Prostatın Arteryal Kanlanması

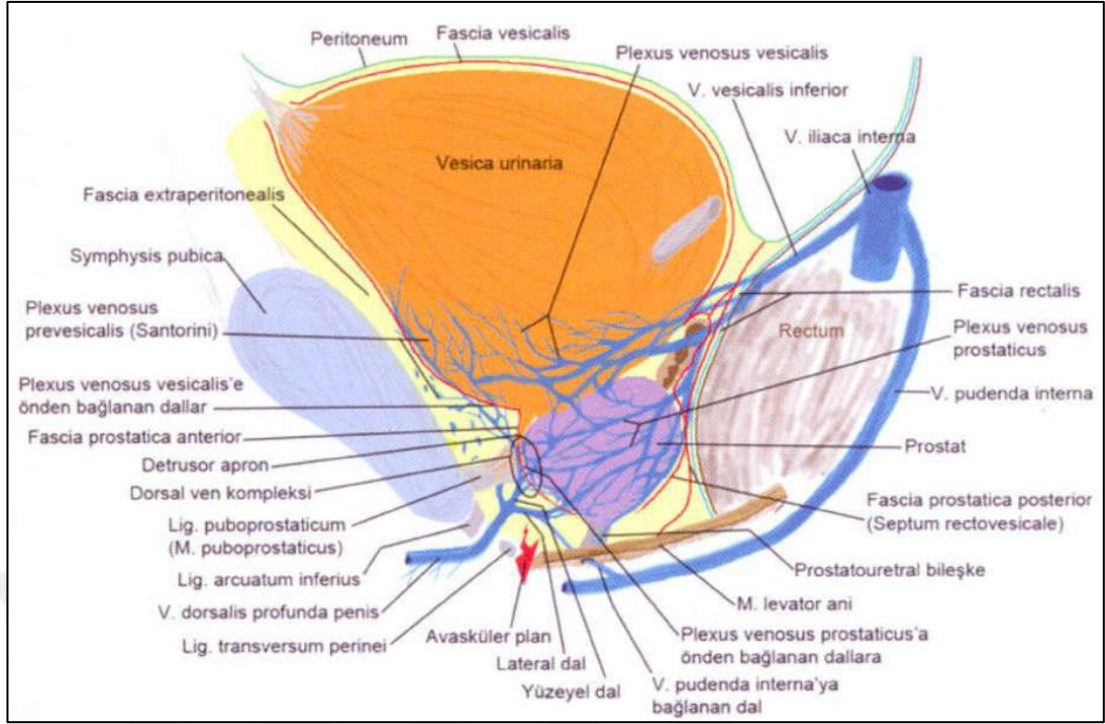
Prostatın beslenmesi temel olarak hipogastrik arterin bir dalı olan inferior vezikal arter tarafından sağlanır. Vezikal arter alt üreter ve vezikula seminalislere dallar verdikten sonra prostata girer. Prostata girdikten sonra santral ve periferik olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretral duvar ve periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın büyük bölümünün beslenmesinden sorumludur. Bununla beraber internal pudental arter ve orta hemoroidal arter de prostatın beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (4).



Şekil-2: Prostatın arteryel beslenmesi (4)

Prostatın Venöz Drenajı

Parankim içerisindeki venüller birleşip prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülmektedirler. Bu pleksus yapısı içerisinde kapakçıklar bulunmamaktadır ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimli durumdadır. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt kısmında bu pleksus ile birleşmektedir. Prostatik venöz pleksusun bir bölümü vezikal venöz pleksusa ve bu araçla internal pudental vene dökülmektedir. Büyük bir bölümüyse inferior vezikal venlere ve bu aracılıkla internal iliak venlere dökülmektedir (15).



Şekil-3: Prostatın venöz drenajı (16)

Prostatın Lenfatik Drenajı

Prostatın ayrılmakta olan lenf damarları internal iliak lenf ganglionları, eksternal iliak, obturatora drene olmaktadır. Bu alanların drenajlarıysa temel iliak lenf nodları ve ardından preaortik lenf nodlarına olmaktadır.

İnnervasyon

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsüler arter dallarını izleyip stromal ve glandüler unsurları innerve etmektedirler. Parasempatik sinirler asinüslerde neticelenmektedirler ve sekresyonu başlatmaktadır. Sempatik liflerse stromanın ve kapsülün düz kaslarının kontraksiyonuna sebebiyet vermektedirler. Alfa I preprostatik sfinkter ve adrenerjik blokaj prostat stroma tonusunu azaltmaktadır. Benign prostat hipertrofili kişilerde idrar akım oranını düzeltmektedir. Prostatın kalkmakta olan afferent nöronlar, pelvik pleksus vasıtasıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşmaktadır. Pelvik pleksuslar içerisine lokal anestezi instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilmektedir.

I.C. Histoloji

Erişkinlerde normal prostat, fibromüsküler bir stroma içerisinde 30-50 tane tübüloalveoler glandın yer aldığı bir organ durumundadır. Glandlar 16'yla 32 arasında değişiklik gösteren miktardaki ekskretuar kanal ile verumontanumun iki tarafından prostatik üretraya açılmaktadır. Stromal ve epitelyal hücrelerden meydana gelmektedir.

Epitelyal Hücreler

1. Değişici Epitel: Üretra ve ekstretuar kanallarda bulunmaktadır.

2. Bazal Hücreler: Bazal membranda yer alan hücrelerdir. Lokal regülatör maddelerin salgılanmasıyla yükümlü buldukları düşünülmektedir (17).

3. Sekretuar Hücreler: PSA ve Prostatik asit fosfataz (PAF)'ın sentezlenmekte olduğu hücrelerdir. Sadece prostat asinuslarında değil prostatik üretra ve prostatik kanallarda da yer almaktadırlar. Bu hücrelerde androjen reseptörü bulunmaktadır.

4. Nöroendokrin Hücreler: Bombesin, kalsitonin, somatostatin, sekretogranin II, Kromogranin A ve B sekrete etmektedirler (18).

Stroma

Stroma; müsküler doku ve fibrözden meydana gelmektedir. Prostat dokunun %30-70'lik bölümünü meydana getirmektedir. En net olduğu kısım antreior bölümüdür.

I.D. Fizyoloji

Prostatın içinde asit fosfataz, spermin, kolesterol, kalsiyum, çinko, sitrat ve diğer birtakım proteazlar içermekte olan alkalin ve ince bir sıvı salgılamaktadır. Emisyon esnasında vaz deferenste meydana gelen kasılmalar ile beraber prostat kapsülünde de kasılmalar meydana gelmekte ve bu sıvı semen sıvısına katılmaktadır. Prostat salgısındaki alkalin yapı fertilizasyon açısından önemlidir. Prostat salgısındaki elemanların yapıları net şekilde bilinmemekle birlikte fonksiyonları hususunda farklı düşünceler bulunmaktadır. Örnek vermek gerekirse sitrat osmotik dengeyi sağlamaya yardım etmektedir. Çinkonun bakteriyostatik bir fonksiyonu bulunduğu

düşünülmektedir. Semende PAF'ın görevi net biçimde bilinmemek ile birlikte metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimleri kana salgıladıklarından klinik önemleri bulunmaktadır.

PSA prostatik epitelyumdan salgılanmakta olan ejakülatın seminal plazmasında yer alan bir proteaz olmakla beraber molekül ağırlığıysa 33 kilodaltondur. PSA'nın biyolojik fonksiyonu ejakülat pıhtısını eritmek olsa da bu sistemin fertilizasyona etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fakat günümüz dünyasında prostat kanserinin tanısı, takibi ve tedavisinde kullanılmakta olan oldukça mühim bir belirteç olduğunu söylemek mümkündür. Prostat bezi androjen metabolizmada da mühim bir role sahiptir. Plazmada bulunan serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyonla girmesinin arasından prostatik enzimler vasıtasıyla diğer steroidlere metabolize olmaktadır. Testosteronun mühim bir bölümü 5-alfa-redüktaz enzimi vasıtasıyla en önemli olan prostatik androjen durumundaki dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz biçimde çevrilmektedir. DHT, prostatın embriyolojik gelişmesinde ciddi bir etkiye sahip olup erkeğin dış genital organlarında farklılaşma sağlamaktadır (14).

II. Prostat Kanseri

İnsan yaşamının erken dönemlerinde normal hücreler bireyin büyümesini sağlayabilmek adına hızlı biçimde bölünmektedir. Birey olgunluğa ulaştığıdaysa hücrelerin çoğu yalnızca ölmek üzere olan hücrenin yerine geçmek veya onarım gibi nedenlerle bölünmektedir. Kanser, vücuttaki bir yerde bulunan hücrelerin kontrol dışı bir biçimde büyümeye başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Pek çok kanser türü bulunmaktadır. Bu türlerin tamamında anormal büyüme görülmektedir. Kanser hücreleri ölmemekte, büyüüp yeni hücreler oluşturmaya çalışmaktadırlar. Vakaların çoğunda bir tümör yarattığı görülen bu hücreler normal hücreler tarafından yapılamayan diğer dokulara yayılmayı (invazyon) da yapabilmektedirler. Ekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde kanser, temel ölüm sebepleri arasında olup gelişmekte olan ülkelereyse ikinci sıradadır. Gelişen ülkelere kanserin negatif sonuçları batı tarzı beslenme, fiziksel hareketsizlik ve sigarayla ilintili hayat tarzının

benimsenmesiyle görülmekte, bunun yanında nüfustaki büyüme ve yaşlanmanın bir neticesi olarak artış göstermektedir (19).

Tablo-1: Erkeklerde en sık görülen kanser tipleri (20)

| No. | Türkiye | Dünya | IARC üyesi ülkeler | Avrupa Birliği Ülkeleri | ABD |
|-----|------------|------------|--------------------|-------------------------|------------|
| 1 | Akciğer | Akciğer | Prostat | Prostat | Prostat |
| 2 | Prostat | Prostat | Akciğer | Akciğer | Akciğer |
| 3 | Mesane | Kolorektal | Kolorektal | Kolorektal | Kolorektal |
| 4 | Kolorektal | Mide | Mide | Mesane | Mesane |
| 5 | Mide | Karaciğer | Mesane | Böbrek | Böbrek |

Prostat kanseri (PK); lokal şekilde hızı yavaş olarak genelde senelerce devam edecek biçime gelişmekte olan, sonucunda ise prostatın dışında bulunan komşu dokulara veya kan aracılığı ile farklı dokulara giderek yayılma gösterebilen bir kanser çeşididir (21). Erkeklerin günümüzde mühim problemlerinden bir tanesi olup Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre dünya çapında erkeklere en çok tanı konan ikinci kanser çeşididir (22).

II.A. Epidemiyoloji

İnsidans

Prostat kanserinin (PK) çeşitli çalışmalarda bildirilen insidans oranları 1,9-249/100.000 arasında değişmektedir (23).

PK özellikle yaşlı erkek popülasyonu yakından ilgilendiren, ortalama yaşam süresinin uzaması, tarama testlerinin uygulanmasındaki artış gibi sebeplerle insidansı giderek artan önemli bir hastalıktır (24). Avrupa ve Amerika'da en sık saptanan solid organ kanseri PK'dır. Özellikle gelişmiş ülkelerde genel popülasyon içinde yaşlı erkeklerin yüksek oranda yer tuttuğu önemli bir sağlık sorunu olduğu belirtilmektedir. Dünyada tüm kanser türleri arasında en sık saptanan beşinci, erkeklerde ise en sık saptanan ikinci kanser türü PK'dır. Tüm yeni kanser vakalarının %11,7'sini PK oluşturur; ancak bu oran gelişmiş ülkelerde %19 iken gelişmekte olan ülkelere ise %5,3 olarak saptanmıştır. İnsidansın ülkelere hatta ülkelerdeki etnik nüfusa göre değişkenlik gösterebildiği ve hastalık oranlarındaki değişkenliğin 100 kata

varabileceği belirtilmektedir. Yıllık insidansı en düşük olan bölge Asya'dır ve Çin'de 1,9/100000'dir. En yüksek insidans oranları ise özellikle Afrikalı Amerikalılar ve İskandinav ülkelerinde saptanmıştır (25). PK'da ortalama tanı koyma yaşı 68'dir ve hastaların çoğuna 65 yaşından sonra tanı konulmaktadır (26).

PK tanısı alan erkeklerin sadece %2'si 50 yaşın altındadır (27). PK'nin bir ileri yaş hastalığı olması sebebiyle yaşlı nüfus oranı yüksek olan gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır (28).

Türkiye'de PK 24,33/100000 oranı ile akciğer kanserinden sonra en sık rastlanan ikinci kanser türü olma özelliğini taşır. Klinik olarak prostat kanseri bir önceki yüzyılda tanımlanmış olmakla beraber Prostat Spesifik Antijen'in (PSA) prostat kanseri taramasında kullanıma girmesiyle beraber hastalığın insidansında öncelikle bir artış izlenmiş olup sonrasında ise insidansın PSA öncesi döneme yakın seyrettiği görülmüştür (29). Yapılan çalışmalar hastalığın hem insidansında hem de mortalite oranlarında ırklar arasında anlamlı fark olduğunu göstermiştir (30, 31).

Hastalığın mortalitesi ve tanı anında bulunduğu evre yine PSA öncesi ve sonrası dönemde farklılık göstermektedir. PSA sonrası dönemde daha erken evrelerde tanı konmaktadır ve tedavi modalitelerindeki ilerlemelere bağlı olarak prostat kanserinin mortalitesinde düşüş görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranları çeşitli ülkelerde ve farklı patolojik evrelerde değişmekle beraber %92'ye ulaşan sağ kalım oranları bildirilmiştir (32).

Mortalité

PK'nın yaşam boyu öngörülebilir riski %16,72 iken ölümle sonuçlanma riski %2,57'dir (25). PK, kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sırada gelmektedir (33). Mortalite, insidans gibi etnik nüfus ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir.

II.B. Etiyoloji

Prostat kanserindeki etiyoloji kesin biçimde bilinmese de birçok unsurun birlikte veya tek olarak etki edebileceği düşünülmektedir (8).

Heredite

Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir (34, 35). 20.000'e yakın erkeğin prostat kanseri için tarandığı Hollanda kökenli bir çalışmada aile öyküsü prevalansı %6,8 bulunmuş ve aile öyküsü pozitif olan grupta kanser saptama oranı %7,7 iken, sporadik grupta bu oranın %4,7 olduğu bildirilmiştir (36). Prevalans taramasında, prostat kanseri tanısı almış tüm erkeklerin %10,5-18'inde pozitif aile öyküsü gösterilmiştir (36, 37). Son 50 yılda pozitif aile öyküsüne sahip erkeklerde prostat kanseri gelişme riski aile öyküsü olmayanlara göre 1,3-18 kat daha fazladır (35, 36, 38, 39).

Yaş

Prostat kanseri için en ciddi risk yaş olup yaşın ilerlemesiyle beraber hastalığa yakalanma riskinde de artış olmaktadır. 50 yaş altı erkekler prostat kanseri görülmesi son derece nadir rastlanan bir durumken örnek vermek gerekirse Birleşik Krallık içerisinde 2009 ve 2011 aralığındaki vakaların üçte birlik bölümünün 75 yaş üstü erkeklerde saptanması yaş ve PK ilişkisini net olarak göstermektedir (40).

İrk

En yüksek PK insidans oranı Afrika kökenli Amerikalılardır. İrka göre PK risklerinde oluşan farklar AR (androjen reseptör) konusunda mikrosatellitlerin polimorfik çeşitlilikleri gibi genetik unsurlardan ve takip, tedavi, tedaviye ulaşma ve beslenme gibi çevre unsurlarından kaynaklanabilmektedir (41, 42).

Hormonlar

Embriyonik gelişim de dahil yaşamın her safhasında hormonlara karşı hassas durumdaki prostat her çeşit hormondan etkilenebilmekte; androjenlerse prostatik hücre çoğalımı ve gelişimine en çok etki eden hormonlar olmaktadır. Androjen-östrojenlerle prostat kanserinin ilişkisi 1941 senesinde Huggins ve Hodges tarafından prostatlı kişilerde östrojen ve orşiektomi uygulamasının metastazlar ve kanseri geriletebildiğinin

gösterilmesinden bu yana bilinen bir durumdur (43). Dolaşımdaki androjenler normal prostat gelişimlerinin yanında PK ve BPH oluşmasında da etkilidirler. Kanserin oluşmasındaki görevleri net olarak bilinmiyor olsa da hücre bölünme ve büyümesinde etkin oldukları tahmin edilmektedir. Kişiyeye göre değişen serum testosteron seviyesiyle PK gelişim riskinin arasındaysa bir ilişki görülememiştir. Çalışmaların bazılarında kanser tanısı konmuş olan hastalardaki düşük oranda serum testosteron, kötü bir prognostik unsur olarak ifade edilmektedir. Androjenlerin prostat kanserinin çıkışı, ilerleyiş ve gelişimindeki rolleri tam biçimde anlaşılacakla beraber malign dönüşümün meydana gelmesinin sonrasında hücre bölünme ve aktivasyonunda ciddi rollere sahip oldukları net olarak görülmektedir (8).

Diyet

Dünyanın tamamında latent prostat kanseri insidansları benzerlik gösterse de klinik prostat kanseri insidansları son derece farklıdır. Bunun oluşmasında çevre faktörleri ve diyetin etkilerine dair ciddi kanıtlar vardır. Histolojik veya latent kanserlerin klinik kanserlere dönüşmesinde diyetin etki edebileceği savunulmaktadır (44). Diyetdeki yağ tüketme oranları, bilhassa doymamış yağların çok tüketilmesiyle prostat kanseri ilişkilidir. Beslenmesi böyle olan erkeklerde seks hormonu seviyesinin artması bu duruma neden olarak görülmektedir. Bunun yanında yağ asitlerinin bazıları veya bunlara metabolitlerin prostat hücreleri artırdığı görülmüştür. Prostat oluşumunda aşırı kalsiyum da rol oynamaktadır (45). Hangi mekanizma vasıtasıyla bu durumun gerçekleşmiş olduğu bilinmese de yüksek kalsiyum seviyesinin D vitamininin üretimini azaltıp hücre çoğalmasını başlatabileceği ifade edilmektedir (44).

Ürogenital Sistem Enfeksiyonları

Prostat inflamasyonunun, prostat kanser oluşum gelişim mekanizmasına katkıda bulunduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur. Kronik inflamasyon özofagus, mide, kolon, karaciğer ve mesane gibi birçok diğer organlardaki kanser gelişimi ile ilişkilendirilmişlerdir. İnflamasyonun hücre ve genom hasarı yaparak ve hücresel "turnover"a yardımcı olarak kanser oluşum-gelişimini körüklediği düşünülür. Genetik ve moleküler çalışmalardan elde

edilen kanıtlar da prostat inflamasyonunun ve/ veya enfeksiyonunun prostat kanserinin bir nedeni olabileceği hipotezini desteklemektedir.

II.C. Tanı

Prostat kanseri erken dönemlerde nadiren semptomlara yol açmaktadır. Çünkü büyük çoğunlukla, üretradan uzak, glandın periferinde ortaya çıkar. Semptomların ortaya çıkması genelde lokal ileri ya da metastatik hastalığı düşündürür. Prostat kanseri tanısında kullanılan yöntemler genel olarak; parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve prostat spesifik antijen (PSA) ile PSA türevleridir. Klinik olarak bazen özellikle üroloji servisleri dışında takip edilen hastalarda yüksek bir alkalen fosfataz seviyesi, direk grafide kemiklerde osteoplastik lezyonlar, kemik sintigrafisinde artmış aktiviteler de prostat kanseri tanısı ile sonuçlanabilecek şüpheyi oluşturabilir. Kesin tanı biyopsi ile konulur.

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal muayene prostat kanseri tanısı ve evrelemesi için mutlaka yapılmalıdır. Endürasyon, nodül, yüzey düzensizliği, prostatın şeklinde bozulma ve asimetri prostat kanseri ile ilgili değişikliklerdir. PRM'de ele gelen anormalliklerin ayırıcı tanısında mutlaka bakteriyel ya da nonbakteriyel prostatitler, prostat taşları, infarktlar, tüberküloz, cerrahi ya da biyopsi sonrası değişiklikler dikkate alınmalıdır (46). Prostatın her iki lateral tarafındaki olukların silinmesi, prostatın pelvis duvarlarına fiksasyonu gibi bulgular, PRM'de kanserin prostatın dışına taşması ile ilgili olduğu kabul edilen belirtilerdir (46).

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA ile ilgili kronolojiye baktığımızda ilk olarak Ablin ve arkadaşlarının 1970 yılında prostatta çeşitli antijenlerin varlığını gösterdikleri görülür (47). 1971 yılında Hara ve arkadaşları seminal sıvıda PSA'yı tanımladıktan sonra, 1979 yılında Wang ve arkadaşları prostat dokusunda PSA'yı pürifiye etmişlerdir (48, 49). Serumda PSA'nın ilk ölçümü ise Kuriyama ve arkadaşları tarafından 1980 yılında gerçekleştirilmiştir (50). 1987 yılında da Stamey bu konudaki ilk büyük çalışmayı yayınlamıştır (51). Benson ve arkadaşları 1992

yılında PSA dansitesini, Carter ve arkadaşları ise PSA hızını, 1993 yılında Christensson ve arkadaşları serbest/total PSA'nın tanısal kullanımını, Oesterling ve arkadaşları yaşa özgü PSA'yı, 1998 yılında Brawer ve arkadaşları kompleks PSA'yı PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için kullanmaya başlamıştır (52, 53).

Serum PSA Değerini Etkileyen Faktörler

Akut prostatit, kronik prostatit, üriner retansiyon, sistoskopi ve üretral kateterizasyon değişik derecelerde serum PSA değerini etkilemektedir (54, 55). Prostat masajı sonrası serum PSA değeri yaklaşık 2 kat artsa da, parmakla rektal muayenenin (PRM) PSA değerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (56). Transrektal ultrasonografinin (TRUS) anlamlı etkisi olmamasına karşın prostat iğne biyopsisiyle PSA değerlerinde anlamlı artış olmaktadır (57). Ayrıca intravezikal BCG tedavisinin serum PSA değerinin yükselmesine neden olduğu saptanmıştır (58). BPH tedavisinde kullanılan finasterid ve dutasterid, 3-6 aylık tedavi sonrasında hastaların serum PSA değerlerini yaklaşık %50 oranında düşürmekte ancak serbest/total PSA oranını etkilememektedir (59). Gerçek PSA değerinin belirlenmesinin, saptanan serum değerinin ikiyle çarpılmasıyla mümkün olabileceği akılda tutulmalıdır. PSA değerinin gerçek serum düzeyine dönmesi için; ejakulasyon ve üriner retansiyon sonrası 48 saat, akut prostatit, prostat biyopsisi sonrası 6-8 hafta beklemek akılcı olacaktır.

PSA'nın Tanıdaki Yeri

Prostat kanseri tanısı, serum PSA değeri ve PRM'nin birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanması ile gerçekleşir. PSA'nın ve PRM'nin ayrı ayrı pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42 ve %31 olarak saptanmıştır. Birlikte değerlendirildiğinde bu oran %60'a yükselmektedir (60). Geleneksel olarak serum PSA değeri için üst sınır 4ng/ml kabul edilegelmiştir. Oysaki kanserli olguların yaklaşık %20-25'inde PSA değeri normal sınırlar içindedir (61). PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial: Prostat kanseri önleme çalışması) 0,5 ng/ml düzeyinin altında dahi prostat kanseri görülebileceğini göstermişken PSA için kritik sınır ifadesi hem

zorlaşmakta hem de manasızlaşmaktadır. PSA'nın prostat kanserini ayırt etmedeki bu yetersizliği nedeniyle çok farklı ölçütlerin kullanılması önerilmiştir. PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için literatürde birçok çalışma vardır. Serum PSA değerinin yaşa göre değerlendirilmesi, serum PSA değerinin prostat hacmine göre oranlanması (PSA dansitesi), yıllık PSA artışı (PSA hızı), serbest PSA ve kompleks PSA gibi yöntemler bu amaçla gündeme gelmiştir.

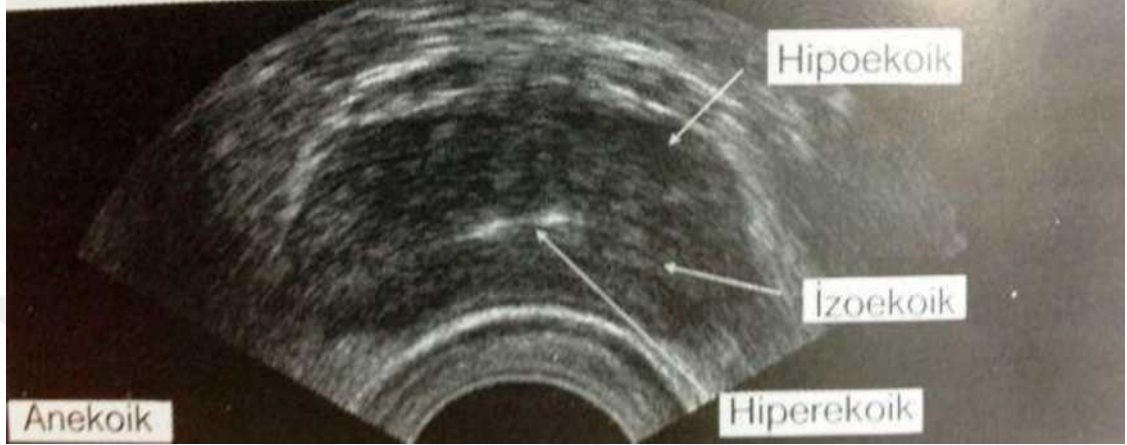
Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostatın anatomik yapısının değerlendirilmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. Transrektal sonografinin en objektif bulgusu volüm ölçümüdür. Prostat kanserine yönelik tanısal yaklaşımda transrektal ultrasonografinin en önemli rolü biyopsiye rehberlik etmesidir. Tümörün saptanmasında tek basına kullanıldığında yeterince güvenilir değildir (62).

Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Biyopsi (TRUS Bx)

Prostat biyopsisi endikasyonları, serum prostat spesifik antijen (PSA) değerinin yüksek olması ve/veya PRM'de prostatta kanser şüphesi varlığıdır. Prostat biyopsisi kişide kanser şüphesi varsa ve tedavi gerekecekse yapılmalıdır. TRUS'un klinik kullanıma girmesiyle biyopside hedefe yönelik biyopsi yerine sistematik biyopsi tercih edilir olmuştur (63). Sistematik biyopsi altı kadran (sextant) biyopsi tekniği olarak ilk defa Hodge ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (64). Bu yöntemde hastanın TRUS görüntüleri ve/veya parmakla rektal prostat muayene bulgularından bağımsız olarak, 6 standart odaktan örnekleme yapılmaktadır. Orijinal teknikte biyopsi örnekleri her iki lob için orta hattın ve glandın lateral kenarından eşit uzaklıkta (parasagittal) olmak üzere apeks, orta prostat ve bazis bölgelerinden alınmaktadır. Altı odak biyopsi, daha önceleri uygulanan ve klinik şüphe olan bölgenin örneklenmesi esasına dayanan biyopsi tekniğine oranla, prostat kanseri tanısında duyarlılığı anlamlı olarak arttırmıştır (64). Hemen hemen eşzamanlı olarak PSA'nın kullanımının yaygınlaşması, biyopsinin teknik olarak gelişmesi, erken tanı ve tarama konusundaki çalışmalar ile son 10 yıl içerisinde klinik ve patolojik olarak organa sınırlı prostat kanseri insidansında önemli bir artış gözlenmiştir. Hodge ve arkadaşlarının önerisiyle benimsenen altı odak

biyopsi tekniği prostat biyopsisinde önemli bir aşama olmakla beraber, zaman içinde yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Altı odak biyopsinin tanı oranı çeşitli serilerde %20-25 oranında bildirilmiştir (63-65). Daha sonra yapılan araştırmalar tek set uygulanan altı odak biyopsi ile %15-34 oranında kanserin atlanabileceğini ortaya koymuştur (64, 66-68).



Şekil-4: Transrektal Ultrasonografi (TRUS) görüntüsü

Transrektal ultrasonografide prostatta görülen lezyon kendini çevreleyen prostat parankim ekojenitesine oranla hipoekoik, izoekoik veya hiperekoik olarak tanımlanır.



Şekil-5: Hipoekoik görüntü veren kanser odağı

II.D. Evreleme

Prostat kanseri günümüzde artık hemen her yerde TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. Prostat kanseri evrelemesinin iki amacından biri prognozu öngörmek, diğeri ise tahmin edilen hastalık yaygınlığına (evre) göre uygun tedavi seçeneğini belirlemektir. Hastalığın yaygınlığını belirlemede parmakla rektal muayene, serum tümör belirteçleri, radyolojik görüntüleme ve pelvik lenfadenektomi kullanılır (69). Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC)'in oluşturduğu Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evrelendirme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (33).

Prostat adenokanseri için en sık kullanılan derecelendirme sistemi Gleason skorudur (70). Bu skorlama sistemi glandüler farklılaşma ve büyüme paterninin, stroma ile ilişkisine dayanmaktadır. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal paternler belirlenip, 1'den 5'e kadar derecelendirilmektedir. 1 en iyi diferansiyasyonu (normal prostat dokusuna en çok benzeyen), 5 ise en kötü diferansiyasyonu (normal prostat dokusuna en az benzeyen) göstermektedir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilmektedir. Tümör tek bir histolojik paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilmektedir. Gleason skoru 2 ile 10 arasında değişim göstermektedir. İki en az agresif, 10 ise en çok agresif olan paterni işaret etmektedir. Yapılan iğne biyopsilerinde, %5'ten daha az olsa da, en kötü patern mutlaka bildirilmelidir (71). Kullanılan en güncel Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evreleme sistemi Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo- 1: EAU Prostat Kanseri Kılavuzu 2017 TNM Sınıflandırması

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

(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 (72).

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 (73). Hastalığın klinik evresine paralel olarak genellikle PSA değerlerinde de bir yükselik görülmekle birlikte, tek başına PSA değeri hastalığın klinik evresini ortaya koymada yetersiz kalmaktadır (74). Prostat biyopsisinde kanserli doku tutulumu oranlarındaki artış, yüksek evreli kanserin işaretçisi olabilir (75).

TRUS: Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ultrasonografik bulgular ile T2 ve T3 tümörlerin ayrımı yapılamadığı için klinik evrelemede TRUS kullanılmamaktadır (76, 77).

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 evrelemedeki en önemli bilgileri ortaya koymaktadır. mpMR üzerine yapılan çalışmaların derlendiği bir meta analiz sonuçlarına göre 1.5 Tesla MR, EPU, SVİ ve T3 evre tespitinde düşük sensitivite ve yüksek spesifite göstermektedir (78). EPU ve SVİ tespitinde 3 Tesla mpMR'nin kullanımı sensitiviteyi arttırmakla beraber, görüntüleri yorumlayan radyoloji uzmanının bu alandaki tecrübesi sonuçlar üzerinde kritik önem taşımaktadır (78, 79). mpMR bulgularının PRM, PSA ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi patolojik evreyi öngörmeye kolaylık sağlayabilir. Mikroskopik EPU'nun mpMR ile tespiti neredeyse imkansız olduğu için düşük riskli PK hastalarının lokal evrelemede kullanımı önerilmemektedir (80).

(N) Evresi

N evrelemede tedavi planını etkileyebilecek yüksek PSA değeri, T2b-T3 evreli kanseri, kötü diferansiyel tümörü ve biyopside PNI' si olan hastalarda yapılmalıdır (81). 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 (82).

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 (83, 84). Mikroskopik invazyonu göstermemeleri ve düşük sensitiviteyi nedeniyle düşük riskli hastaların nodal evrelemesinde kullanılmamalıdır (72).

Diğer Yöntemler: 11C veya 18F-Kolin pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) LN tutulumlarının tespitinde iyi bir özgüllüğe sahipken %10-73 arasında değişen kötü bir hassasiyete sahiptir (85, 86). 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 (87). 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 (87-89). Düşük hassasiyeti nedeniyle LN metastazlarını saptamada kullanılması önerilmemektedir (72). 68Ga işaretli prostat spesifik membran antijeni PET-BT (68Ga-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 (90).

(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.

Kemik Sintigrafisi: 99mTc - 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 (91). KS hakkında yapılan bir meta analizde hasta düzeyinde hassasiyet %79, özgüllük %82; lezyon düzeyinde hassasiyet %59 ve özgüllük ise %75 olarak bulunmuştur (92). 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 (93). Serum PSA seviyesi yüksekliği kemik metastazının bir işareti olabilse de, semptomatik hastalarda serum PSA değeri dikkate alınmaksızın KS yapılması önerilmektedir (93).

Diğer Yöntemler: 18F-Sodyum florid (18F-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 (94). 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 (95). Difüzyon ağırlıklı tüm vücut ve aksiyel MR; klasik KS'den, BT ile kombine edilmiş KS'den, Kolin PET-BT'den daha yüksek hassasiyete sahiptir (92, 96-98). 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 (99).

II.E. Metastaz

Metastatik ilerleme prostat kanseriyle ilintili mortalite ve morbiditenin ciddi bölümüne katkı yapmaktadır. Prostat olan erkeklerde yalnızca %4 oranında bir metastaz görülmekte olsa da metastazların varlıkları %30'luk orandaki beş senelik sağ kalım ile beraber prognozun zayıflığına işaret etmektedir (100). Hastalığın ilerleme göstermesi halinde kanser hücreleri öncelikle bölgesel lenf bezleri ve ardından kemiğe yayılmaktadır. Kemiğe yayılmış olan prostat kanseri hücreleri yapılan uzun gözlemler, otopsiler, klinik verilerle desteklenir durumdadır. Örnek vermek gerekirse 1589 prostat hastasının bulunduğu yeni bir otopside metastaz göstermekte olan hastaların

590'lık kısmında kemik tutulumu bulunuyorken yalnızca %10'luk kısmında adrenal bez, plevra, akciğer ve karaciğer gibi kemik ile alakası olmayıp kan ile gerçekleşmekte olan metastazlar bulunmaktadır (101). Bunun yanı sıra akciğer ve omurga metastazlarının aralarında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu durum ise bu iki metastazın bağımsız olabileceklerine dikkat çekmektedir (102).

Prostat kanseri pek çok moleküler sistemin neticesi olarak son derece üst seviyede bir metastaz yapabilme gücüne sahiptir. Bu moleküler mekanizmaların tümü kanserin migrasyonu, lokal invazyonuna ve metastazın karaciğer, akciğer, kemik gibi belli birtakım ikincil alanlara yerleşmesine neden olmaktadır (101). Kanser ilerlemesinin erken aşamaları hücre-matriks ve hücre-hücre bağlantılarında azalmayı içermektedir. Bunun neticesinde malign hücreler hareketlenmekte ve parçalayıcı enzimler vasıtasıyla ekstraselüler matriksi yıkma kabiliyeti kazanmaktadırlar. Bu süreç içerisinde primer prostat kanserinde hücre-hücre bağlantılarının önemli bir düzenleyicisi ve epitelden mezankimale geçiş (EMT) bakımından ciddi bir önemi olan bir transmembran glikoproteini olan epitelyal kaderin (E-kaderin) ekspresyonunda azalma olduğu ortaya konmuştur. E-kaderinin azalma göstermesi EMT'ye imkan tanıyıp hücre-hücre bağlantısının kaybına sebep olmaktadır. Böylelikle prostat kanseri ilerleyerek metastaz yapmaktadır. Bunun yanında genelde kaderinlerle beraber kompleks biçimde olan bir protein konumundaki P-kateninin anormal sinyalizasyonunda, metastaz oluşmasında mühim bir aşama durumundaki kaderin-katenin kompleksinin işlev bozulması sebebiyle prostat kanserinin ilerlemesine katkı yapmaktadır. Ardından hücre içinde ikinci habercilerden olan Ras ve öbür GTP-binding proteinleri aktif olup malign hücre migrasyonu ve hareketlerini teşvik etmektedir. Solid bir tümör büyüme gösterdikçe, malign hücreler dolaşıma girmekte ve transendotelyal migrasyonu yapacakları ikincil alanlardaki endotelyal yüzeylere hızla tutunmaktadırlar. Bu süreç içerisinde vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), integrin, selektin, platelet endotelyal hücre adezyon molekülü 1 (PECAM-1) ve diğer molekülleri içeren çok miktarda bağlı etkileşimler ortaya çıkmaktadır. İkincil bölgeye geçişinin

sonrasında tümörler normal mikro çevreyi bozarak metastaz yerleşimini sağlamaktadırlar (103).

II.F. Risk Değerlendirmesi

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 prognozunun diğer önemli göstergelerinden olan serum PSA değeri ve tümörün derecesini ortaya koyan Gleason skoru gibi parametreleri içermemesi nedeniyle prognozu öngörmeye başarılı bir yaklaşım olamamıştır (104-106). 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 (107, 108). 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 (107-111).

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 (112). 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 (107). Kattan

Nomogramı'nda ise bahsedilen klasik prognostik faktörler kullanılarak, biyokimyasal nüks riski öngörülmeğe çalışılır (113). Stephenson Nomogramı ise aynı prognostik faktörlerin yardımıyla PK'ye bağlı 15 yıllık kanser spesifik mortaliteyi öngörmeyi yaklaşık %82'lik bir başarı oranıyla sağlamaktadır (114). Briganti Nomogramı ile de klasik prognostik faktörler kullanılarak hastanın LNT riski hesaplanmaya çalışılır (115).

1998 yılında D'Amico ve arkadaşları, metastatik olmayan hastalarda RP ve radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks riskini öngörmeye kullanılabilecek; 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) (108). 2001 yılında ise GUROC (Genitourinary Radiation Oncologists of Canada) tarafından, radyoterapi, brakiterapi ve kombine hormonal tedavide risk değerlendirmesi üzerine yapılan bir konsensüs toplantısının sonucu bildirgesi olarak bir risk sınıflandırması yayınlanmıştır (116). 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-3) (117-121).

Tablo- 2: Tedavi öncesi prostat kanserinde önerilen risk sınıflandırma sistemleri (122)

| Enstitü / Kuruluş | Düşük Risk | Orta Risk | Yüksek Risk |
|---|---|---|--|
| Harvard (D'Amico) AUA EAU | 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 |
| GUROC* NICE | 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 |
| CAPSURE* | 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 |
| NCCN | Cok Düşük Risk T1c ve GS<6 ve PSA<10ng/mL ve 3'ten az korda tutulum ve her bir korda %50'den az tutulum | 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 | | Cok Yüksek Risk cT3b-T4 |
| ESMO | 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) | | | |

II.G. Tedavi

Aktif izlem

PSA'nın yaygın kullanımıyla, biyopsi kriterlerindeki değişiklikler ve biyopsi sayısındaki artışlar, gereksiz tanı (overdiagnosis) oranındaki ciddi artışa yol açmış olup bazı lokalize prostat kanserlerinin varlığını değil ama tedavisini zararlı hale getirmiştir. Önemli kanserlerin ayıklanarak kökten tedavi edilmesi, kalanların da kökten tedavi güvencesiyle aktif izlenmesi en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir. Aktif izlem ile ilgili en önemli sorun izlem sırasında hangi kanserin tehlikeli hale geldiğini ya da geleceğini gecikmeden

anlama sorunudur. İzlem sırasında progresyon göstergelerinin bugünkü yetersizliği, bazı hastaları şifa sansını kaybetme riskine sokabilir. Bazı hastalar da böyle bir tehlikenin ve kanserle yaşamının psikolojik baskısı altında kalabilir. Ancak bu risk ve zararın yanında aktif izlem politikasının çok önemli kazanımları da vardır. Aktif izlem politikası, gereksiz tanının neden olduğu gereksiz erken tedaviyi (overtreatment) önleyerek hastanın yaşam kalitesini korur. Klotz düşük riskli lokalize prostat kanserinin kökten tedavisini “balyozla sivrisinek öldürmeye” benzetiyor. Bu benzetmeyi, “tedavi sırasında yapılan hasarın yarardan daha fazla” olduğunu vurgulamak için yapıyor ve ekliyor: “Aktif izlem politikası sivrisinekten sineklikle kurtulmaya çalışırken, balyozu zehirli akrep için kullanmayı planlamaktır” (123).

Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi (RP) ilk kez Billroth tarafından 1867’de Avrupa’da gerçekleştirilmiştir. Ancak bu ameliyatta çok ciddi kanamaların olması, önemli derecede idrar inkontinans oranları ve hemen hemen her hastanın erektil disfonksiyonla yaşamını sürdürme zorunluluğu, doğal olarak ameliyatın yaygın olarak kullanılmasını uzun yıllar engellemiştir. 1970’lerden sonra özellikle Walsh’ın çok önemli katkılarıyla bu ameliyat, uygun vakalarda erektil fonksiyonu bozmadan, idrar inkontinansına çok az oranda fırsat verilen ve en önemlisi minimum kanamayla, milimetreyle ölçülebilen cerrahi sınırların temiz olarak sonlanması sağlanabilen ve dolayısıyla tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanan bir girişim olmuştur (124, 125). Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. Pelvik pleksus ve korpus kavernozumlarına giden dallarının anatomisinin öğrenilmesi ile operasyon tekniğinde yapılan modifikasyonlar cinsel fonksiyonun korunabilmesine olanak vermiştir. Periprostatik anatomiye olan hakimiyetin artması geniş cerrahi sınırlar ile eksizyona olanak vermiştir. İnce apikal ve mesane boynu diseksiyonu ile vezikoüretal anastomozun kolaylıkla yapılabilmesi mümkün olmuştur (125). Radikal prostatektomi ile tedavi edilen T1-T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl için ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir (126).

Radikal prostatektomi sonrası rekürrens en sık postoperatif birinci yıl içinde gerçekleştiği, bunun da muhtemel sebebinin hastaların klinik olarak düşük evrelendirilmeleri olduğu bildirilmiş ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz takip oranlarının kür sağlanan hastaların oranını göstereceği bildirilmiştir (127). Yaşam beklentisi >10 yıl, düşük-orta riskli (T1a-T2b, Gleason 2-7 ve PSA<20ng/mL) olan hastalar için önerilmektedir (128). Bu tedavi şekli açık, laparoskopik ve robotik olarak gerçekleştirilmiştir (129, 130).

Radyoterapi

Erken evre prostat kanseri tedavisinde uzun izlemi olan cerrahi ve radyoterapi serilerinde, birbirine yakın sonuçlar bildirilmektedir. İyi tasarlanmış randomize çalışmaların olmaması, radyoterapi serilerine daha çok yaşlı hastaların ve agresif tümörlerin alınması, seçim kriterlerinin benzer olmaması, radyoterapi serilerinde hastaların patolojik lenf nodu durumunun bilinmemesi, eski ve yeni seriler karşılaştırıldığında radyoterapi tekniğindeki gelişme sonucunda tümörü yok etmek için gerekli yüksek dozların kullanımı gibi nedenlerle cerrahi ve radyoterapi sonuçlarını sağlıklı olarak karşılaştırabilmek, güçlükler taşımaktadır. Modern yüksek enerjili lineer akseleratörler ve 3 boyutlu konformal tedavinin kullanılmasıyla morbidite oldukça düşmektedir (131). 3 boyutlu tedavi planlama sistemlerinin birleştirilmesiyle çoklu alanların kullanılarak tümör dokusuna maksimum doz verilerek normal dokuların en az oranda etkilenmeleri sağlanmıştır. Hastalara 3 boyutlu konformal RT'de, 39 fraksiyon ve ortalama >70 gray doz radyoterapi uygulanmaktadır. Genellikle ön-arka oblik 4 alan, ön 1 alan ve 2 yan alan olmak üzere 6-7 alandan tedavi yapılmaktadır. 3 boyutlu konformal teknik ile standart tekniğe göre rektum dozunda yaklaşık %30 azalma sağlanırken, tümör dozu minimum %10 oranda artırılabilir (132). Eksternal RT sırasında veya sonrasında oluşan komplikasyonlar a- intestinal bozukluklar b- üriner sistem sorunları c- cinsel fonksiyon bozuklukları olarak söylenilebilir. Değişik derecelerde rektal komplikasyonlar ve üriner komplikasyonlar konvansiyonel RT uygulanan hastalarda %60 oranında gözlenirken konformal RT uygulanan hastalarda %31 oranında görülür (133). Akut olarak bu semptomlar tedavinin 2-3. haftalarında ortaya çıkar ve tedavi tamamlandıktan 2-4 hafta sonra düzelir.

Hastaların çok az bir kısmında 6 ay veya çok uzun süre sonra bile geç komplikasyonlar gelişebilir. Lokalize prostat kanserinde hastalığa spesifik sağkalım oranları retrospektif çalışmalarda 5 yıl için %76-89, 10 yıl için ise %56-85 arasında bildirilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda ise genel sağkalım oranları 5 yıl için %74-87, 10 yıl için ise %43-63 arasında bildirilmektedir (131).

Brakiterapi

Brakiterapi veya radyoaktif izotop implantasyonu teorik olarak konvansiyonel radyoterapiye oranla prostat dokusuna daha fazla ışın verilirken komşu organların daha az ışına maruz kalmalarına olanak verir. Yüksek intraprostatik doz da daha az komplikasyon ile daha etkili tümör sterilizasyonunu sağlar. Açık cerrahi ile pelvik lenf nod diseksiyonunu takiben kalıcı radyoaktif iodin (125) implantı yerleştirilmesi 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılıyordu. Bu uygulamanın 5 yıllık sonuçları umut verici iken 10 yıllık sonuçlar oldukça başarısız idi. Bunun muhtemel sebepleri heterojen ışın dağılımı ve yüksek grade" li tümörlerin tedavisindeki olumsuz radyobiyojik etkiler olarak düşünülmüştür (134). Brakiterapide görüntüleme ve uygulamadaki teknolojik gelişmeler bu tedavi yönteminin günümüzde tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır.

Kriyoterapi

Kriyoterapi istenmeyen dokuların dondurma yoluyla harap edilmeleri ve kendiliklerinden dökülmeleri veya emilmeleri ile ortadan kaldırılmaları prensibine dayanan bir metottur. Bu tedavi yöntemi 1960'lı yıllarda uygulanmış ancak yüksek üretrokutanöz fistül ve rektum yaralanması gibi komplikasyon oranları sebebiyle terk edilmiştir. Son yıllarda ultrasonografi ve perkütan uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte bu tedavi şekli yeniden gündeme gelmiştir. Teknik olarak ultrasonografi rehberliğinde yerleştirilen 3-5 prob ile sıvı nitrojen kullanılarak prostat -180°C ye kadar soğutulmaktadır (131). Bu tedavinin primer seçenek olarak sunulabilmesi için günümüzde uzun dönemli çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

III. Metastatik Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi

Androjen hormonlar, prostat kanserinin gelişmesi ve ilerlemesi konusunda ana düzenleyici rolü üstlenmektedir. Dolaşımda bulunan ana androjen, testosterondur (135). Adrenal steroidlerden periferik dönüşüm ile sentezlenebilmektedir ancak asıl olarak testislerden salgılanmaktadır (135). Prostat hücrelerine girdikten sonra serbest testosteron, %90'ı 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşmektedir. DHT, 5 kat daha yüksek afiniteyle androjen reseptörüne bağlanmaktadır (135). Hastalığın tespit edildiği erken dönemlerde cerrahi ya da medikal olarak kanda bulunan androjen seviyesinin düşürülmesi yararlıdır ancak bir süre sonra hastalık, kastrasyona direnç gösterir hale gelmektedir. Kastrasyon dirençli olan hastalıkta en sık metastaz bölgeleri ise lenf nodları ve kemiklerdir. Metastatik hastalık yaşandığı zaman başta ağrılar olmak üzere görülen bütün semptomlar, hayat kalitesi üzerinde ciddi ve olumsuz etkilere sahiptir. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) tedavisi yapılırken öncelikle mitoksantron-prednizon tedavisinin palyasyon sağlama konusundaki etkinliği gösterilmiş ve kemoterapi kullanılmıştır (136). Daha sonra mitoksantrona kıyasla dosetaksel tedavisinin sağkalım üstünlüğünden bahsedilmiştir (137). Dosetaksel tedavisinden sonra progrese hastalıkta kabazitaksel kullanma, sağkalıma katkı sağlamıştır (138). Sağkalım üzerinde etkinliğe sahip diğer ajanlar, androjen sentez blokajıyla etkili olan abireteron ve androjen reseptör blokajı yapan enzalutamiddir (139, 140). Palyasyonun sağlanması ve sağkalımın artırılması için yeni tedavi ajanlarıyla yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Kastrasyonda serum testosteron seviyesinin 50 ng/ dL (1,7 nmol/L) olduğu kabul edilmektedir ancak cerrahi kastrasyonda bu seviye 0,7 nmol/L'ye kadar ulaşabilmektedir (141). Kastrasyonla uyumlu serum testosteron seviyesine karşın hastalıkta ilerleme olduğu zaman kastrasyona dirençli bir hastalıktan bahsetmek mümkündür.

Kastrasyona dirençli olduktan sonra androjen blokajını sürdürmek sağkalımı arttırmakta (142) ve prognostik faktörleri düzeltmektedir (142, 143). Bu verilerin ardından yapılan bütün prospektif çalışmalarda androjen süpresyonuna devam edilmiştir.

III.A. Sitotoksik Kemoterapi

1990'ların ortalarına kadar prostat kanseri, kemoterapiye dirençli bir hastalık olarak görülmüştür. Ancak mCRPC'de randomize bir çalışmada mitoksantron prednizon tedavisi yalnız prednizona kıyasla daha iyi bir semptom palyasyonu sağlamış ve hayat kalitesini iyileştirmiş; bunun sonucunda da kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır (136). 2004'ten önce kemoterapi rejimlerinde anti-tümör etkinliği olarak kemik taramalarında iyileşme prostatik asit fosfatazda (PAP) %50'den fazla azalma, ölçülebilir hastalıkta küçülme görülmüş ancak sağkalım oranında bir artış bulunamamıştır. Fakat 2004 senesinde yayımlanan randomize iki çalışmayla dosetakselin sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (144, 145).

TAX327 çalışmasında mitoksantron ile dosetakselin 3 haftada bir ve haftada bir verilen rejimleri kıyaslanmıştır. Dosetaksel haftada bir verildiği zaman genel sağkalım (GSK) haftalık verildiğinde 17,8 ay, 3 haftada bir verildiği zaman 19,2 ayken; mitoksantron kolunda 16,3 ay sağkalım tespit edilmiştir (144). Dosetaksel 3 haftada bir uygulandığı zaman, diğer iki kola kıyasla daha yüksek bir sağkalım oranına sahiptir (144). 2004'ten sonra dosetaksel, mCRPC tedavisinde standart kemoterapi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Bir çalışmada alternatif doz şemasıyla dosetakselin miyelosüpresifin yan etkisinin azaltılıp azaltılmayacağı araştırılmıştır. 361 hastaya standart doz olan 75 mg/m² üç haftada bir ve 50 mg/m² iki haftada bir verilecek şekilde ikiye ayrılmış, yan etkiler ve tedaviyi sürdürme süreleri değerlendirilmiştir (146). Çalışmanın sonuçlarına göre iki haftalık periyotlarda olan uygulamada herhangi bir neden yüzünden tedaviyi bırakma aşamasına kadar olan süre anlamlı olarak uzundur ve nötropeninin de dahil olduğu grade 3-4 toksisite üç haftada bir uygulanan uygulamada daha siktir (146). Dosetakseli iki haftada bir uygulamanın daha iyi tolere edilebilmesi, miyelosüpresyondan korkulan hastalar için bir alternatif olabilmektedir (146).

Kabazitaksel, tübüline bağlı bir şekilde mikrotübül stabilizasyonu yapma görevine sahip bir taksan türevidir. TROPIC çalışmasında dosetaksel alırken ya da tedaviden sonra progrese olan 755 hastada günlük 10 mg prednizonun yanında mitoksantron 12 mg/m² ya da kabazitaksel 25 mg/m²

kullanımının etkinliği kıyaslanmıştır. Mitoksantron alan kolda 12,7 ay (11,6-13,7), kabazitaksel alan kolda GSK 15,1 ay (%95 CI 14,1-16,3) saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım (PSK) mitoksantronla 1,4 ayken, kabazitakselle 2,8 ay olarak bulunmuştur. Mitoksantrona oranla kabazitakselde daha anlamlı bir sağkalım farkı bulunmuştur (138). Çalışmanın alt grup analizinde dosetakselde sonraki ilk 3 ayda ya da dosetaksel alırken progrese olan hastalarda da sağkalım faydasının olduğu görülmüştür (138).

FIRSTANA çalışmasında mCRPC ilk sıra kemoterapi olarak dosetaksel 75 mg/m² ile kabazitaksel 25 mg/ m² ve 20 mg/m² dozları karşılaştırılmış, hem PSK hem de GSK açısından 3 kol arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Grade 3-4 toksisite kabazitaksel 20 mg/m² ile %41,2, 25 mg/m² ile %60,1, dosetaksel 75 mg/m² ile %46 saptanmıştır. Kemoterapi almayan hastalarda kabazitaksel, dosetaksele oranla mCRPC hastalarında sağkalım üstünlüğüne sahip değildir ve 20 mg/m² ile 25 mg/m² dozlarındaki sağkalım faydası eşittir (147). PROSELICA alışmasındaysa dosetaksel sonrasında mCRPC hastalarında kabazitaksel 20 mg, 25 mg'ye oranla daha az etkin değildir ve beraber daha az toksiktir (148).

III.B. Hormonal Tedaviler

Prostat kanserinde kastrasyon direnci gelişe de androjen reseptör sinyal yolağı ana role sahiptir. Kastrasyon direncinin oluştuğu hastalıkta serum androjen seviyeleri oldukça düşük olsa da hastalıkta görülen ilerleme, kastrasyon duyarlı hastalığa kıyasla androjen reseptör ekspresyonunun artması ve intratumoral androjen seviyelerinin yükselmesiyle açıklanmaktadır (149). Bu durumun sayesinde enzalutamide ve abirateron asetat keşfedilmiştir. Abirateron 17 alfa-hidroksilaz ve 17,20 liyaz gibi cyp17 gen ürünlerini irreversibl inhibe etmektedir. Testis, tümör içi ve adrenalden androjen sentezini engellemektedir. Adrenal blokaj sebebiyle steroid kullanmak zorunlu hale gelmektedir.

COU-AA-301 alışması ile 1195 mCRPC tanılı hastada dosetaksel sonrasında abirateronun plaseboya sağkalım üstünlüğü 2:1 randomizasyon ile araştırılmıştır. İki grupta da prednizonla combine olarak kullanılan abirateron

ile plaseboya göre medyan sağkalımda (GSK 15,8 aya, 11,2 ay HR: 0,74 $p<0,0001$) anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiştir (150).

1088 hastanın incelendiği COU-AA-302 çalışmasındaysa abireteronun, minimal semptomatik metastatik ya da dozetaksel almamış viseral metastazı olmayan asemptomatik hastalarda radyolojik PSK ve GSK üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada hastalar 1:1 şeklinde randomize olarak ikiye ayrılmış, iki kolda da prednison alınmıştır. Abireteron alınan kolda plaseboya göre radyolojik PSK (16,5 aya, 8,2 ay HR: 0,52 $p<0,001$) ve medyan sağkalımda (34,7 aya, 30,3 ay HR: 0,81 $p=0,033$) anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür (139). Abireteron kolundaki yan etkilerse minerelokortikoid artışı kaynaklı kardiyak olaylar, alaninaminotranferaz artışı, hipokalemi ve hipertansiyondur (139).

Güçlü androjen reseptör antagonistleri arasında enzalutamid de bulunmaktadır. Androjenleri reseptöre bağlama, androjenin reseptörünü nükleusa translokasyon yapma ve DNA'ya bağlanmayı inhibe etme gibi görevleri yerine getirmekte, tümör hücrelerinde apoptoza neden olmaktadır (151). Abireterona benzeyen bir dizayna sahip faz 3 randomize plasebo kontrollü çalışmalar ile dozetaksel öncesinde ve sonrasındaki etkinliği incelenmiştir.

AFFIRM çalışmasında dozetaksel sonrası progresse 1199 mCRPC hastası incelenmiş, birincil sonlanım noktası GSK ikincil sonlanım noktası progresyon göstergeleri ve cevap göstergeleri olacak biçimde 2:1 randomize edilmiştir (140). Enzalutamidin plaseboya oranla 4,8 aylık GSK üstünlüğünün olduğu görülmüştür (HR: 0,63; $p<0,0001$) (140). Bütün ikincil sonlanımlarda enzalutamidin plasebodan üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır (140).

PREVAIL çalışmasındaysa kemoterapi görmemiş minimal semptomatik ya da asemptomatik 1717 mCRPC hastasında radyolojik PSK ve GSK üstündeki etkisi incelenmiştir. Karaciğer ya da akciğeri içeren viseral metastaza sahip hastalar çalışmada araştırılmamıştır (152). Bir senelik radyolojik progresse olmayanların oranı plasebo kolunda %14 (HR: 0,19 $p<0,001$), enzalutamid kolunda %65 olarak saptanmıştır. Enzalutamidin alındığı kolda ölüm oranında %29 azalmanın olduğu görülmüştür (152).

Hipertansiyon ve halsizlik, en fazla görülen yan etkilerdir. Enzalutamidin ve abirateronun kemoterapi öncesi kullanımıyla alakalı çalışmalar da benzer bir dizayna sahiptir ancak enzalutamidin çalışmasındaki farklılık, viseral organ metastazlı hastaları da dahil etmektedir.

III.C. Radyonüklid Tedaviler

Kemiğe afinite gösteren radyonüklidleri kullanmak, kemik metastazlarında palyasyon için uzun zamandır kullanılmakta olan bir tedavidir. Sistemik bir etkiye neden olduğu için özellikle çok odaklı kemik metastazlarında kullanılmaktadır. Palyatif tedavi amacı ile strontium klorid (Sr-89), sodyum fosfat (P-32) ve samarium (Sm-153) leksidronam sıkça kullanılan radyofarmasötikler arasındadır (153). Radium-223, osteoblastik kemik metastazlarını hedef alan bir radyoizotoptur. ALSYMPCA çalışması ile sağkalım üstündeki etkisi araştırılmıştır. İki ya da daha fazla semptomatik kemik metastazına sahip, dozetaksel tedavisine ya da dozetaksel sonrası progrese uygun olmayan, viseral metastazı bulunmayan, mCRPC hastalarında radyum-223 ile plaseboya göre primer sonlanım noktası olan GSK'de anlamlı bir artışın (GSK: 14,9 aya 11,3 ay HR: 0,69 p<0,001) olduğu tespit edilmiştir (154). İkincil sonlanım noktası konumunda olan ilk iskelet olaya değin geçen zamanın ve ECOG performans durumunun kötüleşmesinin, radyum-223 alan grupta anlamlı bir şekilde geciktiği görülmüştür (154). Kemik metastazlı mCRPC'de Radium-223, GSK'nin uzamasını sağlayan tedaviler arasındadır.

Lu-177, yüksek afiniteyle prostat spesifik membran antijenine (PSMA) bağlanan işaretli küçük bir moleküldür. Faz 2 çalışmasında mCRPC tanısı alan ve standart tedavi sonrası progrese olan hastalar toksisite ve PSA'da %50 düşme açısından incelenmiştir. 30 hastadan oluşan grubun düşük toksisitesi ve yüksek yanıt oranları olduğu sonucuna ulaşılmıştır (155). 2018'de yapılan ASCO toplantısında Faz 2 çalışmasına 20 hasta daha eklenmiş, 50 hastanın ara değerlendirme sonuçları sunulmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre Lu-177 tedavisi, standart tedavilerin tümünü görmüş progrese hastalarda düşük toksisiteyle ağır palyasyonu ve yanıt sağlayabilecek bir tedavidir.

III.D. İmmünoterapi

İmmünoterapi ajanları, prostat kanserinde kullanılmaktadır ve bu ajanları immün kontrol noktası inhibitörleri ve pasif ya da aktif immünizasyonla elde edilenler şeklinde ikiye ayırmak mümkündür. Tümörle ilgili antijenleri hedefleyerek aktif immünite oluşturulmakta; tümör antijenleri ya da reseptörlerine spesifik antikorlar kullanarak da pasif immünite oluşturulmaktadır.

Sipuleucel-T, lökoferez aracılığıyla sağlanan otolog mononükleer hücrelerin PSA'yı hedeflemesiyle yapılan bir terapötik kanser aşısı şeklindedir. IMPACT çalışmasında Faz 3 randomize plasebo kontrollü asemptomatik, Gleason skoru 7 ya da altında mCRPC hastalarında PSK her iki kolda farksızdır ancak GSK'de anlamlı bir artışın (25,8 aya 21,7 ay; HR: 0,78; p=0,03) olduğu görülmüştür (156). PSA hedefli ve prosvac vektör aracılı aşı, aktif immünoterapi örneklerinden bir tanesidir. Faz 2 çalışmasına göre sağkalım faydası vardır ancak Faz 3'te plaseboya sağkalım üstünlüğü görülemediği (157). PSMA, pasif immünizasyon mantığına dayanmaktadır ve karşı yüksek afiniteli lütesyum işaretli antikor faz 2 çalışmasında güvenilirlik ve etkinliği belirtilmiştir (155). İmmün kontrol noktası inhibitörleri arasında olan anti-PD1 antikorları pembrolizumab, CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, anti-PDL1 antikorları atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab mCRPC'de çalışmalar sürmektedir. CTLA-4 inhibitörü ipilimumab dozetaksel sonrasında en az bir kemik metastazına sahip mCRPC hastalarında kemiğe uygulanan radyoterapi sonrasındaki plaseboya kıyaslanmıştır (158). Çalışmadaki birincil sonlanım noktası GSK'de anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ancak ikincil sonlanım noktaları PSK'da artış, PSA'da düşüş, hayat kalitesinde de iyileşmenin olduğu görülmüştür (158). Pembrolizumab, anti-PD-1 antikorudur ve Faz 1b çalışmasına daha önceden dozetaksel alan 23 hasta eklenmiştir. Hastaların %39'unda yanıt stabil hastalık şeklinde değerlendirme yapılmış, %13'ünde de kısmi yanıt görülmüştür (159). Tedaviyle ilgili yan etkilerin iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Anti-PDL1 ve anti-PD1 antikorlarıyla yapılan Faz 2 çalışmaları sürmektedir. Çalışmalar umut kırıcıdır ve hangi hasta grubunun prostat kanserinde immünoterapiye yanıt verdiği belirli değildir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar 10.05.2019 tarihli Etik Kurulu'nun izni alındıktan sonra (2019-8/7) araştırmamızda; 01/01/2000-31/12/2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde mCRPC tanısı alan, Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid tedavisi uygulanan hastaların Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan elektronik verileri tarandı. Araştırmaya 50 hasta dahil edildi. Araştırma sadece vaka gruplarını değerlendiren retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı.

I. Dahil Olma Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olma.
2. Prostat kanseri patolojik tanısı almış olma.
3. Birinci seçim kemoterapötik ajan olarak Doseetaksel tedavisi almış olma.
4. Birinci seçim kemoterapi sonrası progresyon gelişmiş olması ve ikinci seçim tedavi olarak Abirateron Asetat, Kabazitaxel, Enzalutamid ajanlarından birini kullanmış olma.

II. Dışlanma Kriterleri

1. Elektronik kayıtlarının yeterli veriyi içermemesi.
2. Takip ve tedavisine Uludağ Üniversitesi Onkoloji Polikliniğinde devam etmemiş olma.
3. Abiraterone Asetat, Kabazitaxel veya Enzalutamid ajanlarından herhangi birisini Doseetaksel tedavisinden önce birinci seçim olarak kullanmış olma.

III. Veri Toplama Yöntemi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 01/01/2000-31/12/2018 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı alan ve düzenli

poliklinik izlemleri olan hastaların Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan elektronik verileri tarandı. Hastalara ilişkin Onkoloji yeniden değerlendirme notları, epikrizleri ve poliklinik izlem notları Mia-Med Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden gözden geçirildi.

Onkoloji dosyalarından; hastaların demografik özellikleri, tanı anı patolojisi, prostat spesifik antijen (PSA) değeri, Gleason skoru, hastalığın evresi, tanı anı metastazının olup olmadığı, kemoterapi öncesi veya sonrasında operasyon geçirip geçirmediği, palyatif veya küratif radyoterapi (RT) alıp almadığı, maksimum androjen blokajı (MAB) tedavisi ve süresi, birinci seçim docetaxel kemoterapisinin başlanma süresi ve aldığı kür sayısı, ikinci seçim kemoterapi için kullanılan ajanlar, bu ajanlarla tedavi altındayken takiplerindeki PSA değerleri, radyolojik görüntülemeleri, kemoterapötik ajana spesifik yan etki profilleri, ikinci seçim tedavi sırasında progresyon gelişen hastalarda başlanan üçüncü seçim kemoterapötik ilaçlar, üçüncü seçim kemoterapötik ajanlarla tedavi altındayken takiplerindeki PSA değerleri, radyolojik görüntülemeleri, kemoterapötik ajana spesifik yan etki profillerine ilişkin bilgiler toplandı.

IV. Veri Analiz Teknikleri

Araştırma verilerinin analizinde SPSS 23.00 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği sürekli değişkenler için ANOVA ve Post Hoc testlerinden Bonferroni ile; süreksiz değişkenler için de Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Hastaların sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları Kaplan Meier ile analiz edildi. Tüm sonuçlar %95 güven aralığı ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

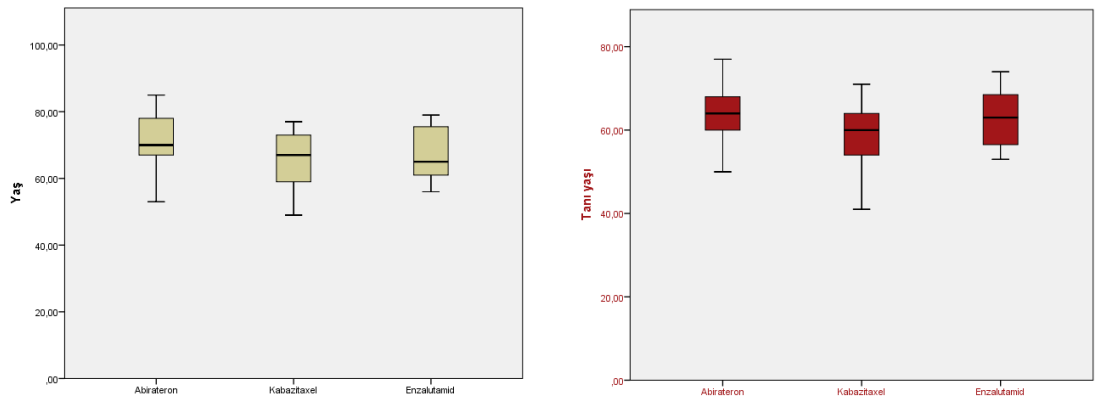
BULGULAR

Araştırmaya mCRPC tanısı alan ve tedavisi uygulanan 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 69.32 ± 8.44 ve tanı yaşı ortalaması 62.46 ± 7.62 'ydi. Tedavi sürecinde 29 (%58) hastaya Abirateron, 14 (%28) Kabazitaxel ve 7 (%14) hastaya Enzalutamid uygulandı. Tablo-4'te gruplar arasında yaş ve tanı yaşının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular sunuldu.

Tablo- 3: Gruplar arasında yaş ve tanı yaşının karşılaştırılması

| | Abirateron | Kabazitaxel | Enzalutamid | Toplam | p |
|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------|
| Yaş | 71.52 ± 7.66 | 65.64 ± 8.68 | 67.57 ± 9.25 | 69.32 ± 8.44 | 0.083 |
| Tanı yaşı | 64.24 ± 6.80 | 58.57 ± 8.22 | 62.86 ± 7.86 | 62.46 ± 7.62 | 0.070 |

Abirateron kullanan hastaların yaş ortalaması 71.52 ± 7.66 , Kabazitaxel kullanan hastaların yaş ortalaması 65.64 ± 8.68 ve Enzalutamid kullanan hastaların yaş ortalaması 67.57 ± 9.25 'ti. Kullanılan ajan türüne göre hastaların yaşları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Tanı yaşında ise Abirateron kullananların ortalaması 64.24 ± 6.80 , kabazitaxel kullananların ortalaması 58.57 ± 8.22 ve Enzalutamid kullananların ortalaması 62.86 ± 7.86 'ydi. Kullanılan ajan grupları arasında tanı yaşı yönünden de anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).



Şekil- 6: Gruplar arasında yaş ve tanı yaşının karşılaştırılmasına ilişkin grafikler

Tablo- 4: Gruplar arasında Gleason Skorlarının karşılaştırılması

| | Abirateron | Kabazitaxel | Enzalutamid | Toplam | p |
|----------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------|----------|
| Grade 1 | 1 (%4.0) | 1 (%11.1) | 0 | 2 (%5.1) | 0.966 |
| Grade 2 | 2 (%8.0) | 1 (%11.1) | 0 | 3 (%7.7) | |
| Grade 3 | 4 (%16.0) | 1 (%11.1) | 1 (%20.0) | 6 (%15.4) | |
| Grade 4 | 8 (%32.0) | 2 (%22.2) | 1 (%20.0) | 11 (%28.2) | |
| Grade 5 | 10 (%40.0) | 4 (%44.4) | 3 (%60.0) | 17 (%43.6) | |

Abirateron kullanan hastalarda %40, Kabazitaxel kullanan hastalarda %44.4 ve Enzalutamid kullanan hastalarda %60 olmak üzere grupların Gleason skorları çoğunlukla Grade 5'ti. Gruplar arasında Gleason skoru yönünden anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo- 5: Gruplar arasında tanı anındaki evrelerin karşılaştırılması

| | Abirateron | Kabazitaxel | Enzalutamid | Toplam | p |
|------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------|----------|
| M0 | 4 (%14.8) | 4 (%30.8) | 2 (%28.6) | 10 (%21.3) | 0.668 |
| M1 | 0 | 1 (%7.7) | 0 | 1 (%2.1) | |
| M1a | 2 (%7.4) | 0 | 0 | 2 (%4.3) | |
| M1b | 18 (%66.7) | 7 (%53.8) | 4 (%57.1) | 29 (%61.7) | |
| M1c | 3 (%11.1) | 1 (%7.7) | 1 (%14.3) | 5 (%10.6) | |

Abirateron kullanan hastalarda %66.7, Kabazitaxel kullanan hastalarda %53.8 ve Enzalutamid kullanan hastalarda %57.1 olmak üzere grupların çoğunluğu M1b evresindeydi. Gruplar arasında tanı evresi yönünden anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo- 6: Gruplar arasında tedaviye ilişkin parametrelerin karşılaştırılması

| | Abirateron | Kabazitaxel | Enzalutamid | p | Fark |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|--------------------------------|
| Tanı anı total PSA | 50133.94±204267.45 | 81.35±195.09 | 400007.70±547715.53 | 0.012 | 3>1 3>2 |
| KT öncesi total PSA | 133.22±221.78 | 78.60±197.24 | 142866.64±377960.28 | 0.086 | |
| Docetaxel kür sayısı | 5.71±2.42 | 6.46±2.47 | 6.57±1.99 | 0.531 | |
| KT süresi | 12.36±14.80 | 10.80±9.41 | 8.20±4.39 | 0.820 | |
| İkinci seçim total PSA | 39278.75±195988.45 | 21.76±24.56 | 75.34±176.05 | 0.693 | |
| İkinci seçim kür sayısı | 6.59±9.04 | 4.86±3.32 | 4.86±3.29 | 0.711 | |
| İkinci seçim toplam tedavi süresi | 9.40±9.44 | 3.74±2.39 | 6.30±3.56 | 0.073 | |

Tanı anı total PSA değeri ortalaması Enzalutamid grubundaki hastalarda, Abirateron ve Kabazitaxel grubundakilerden yüksekti ($p<0.05$). Bununla birlikte KT öncesi total PSA, Docetaxel kür sayısı, KT süresi, ikinci seçim total PSA, ikinci seçim kür sayısı ve ikinci seçim toplam tedavi süresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmamaktaydı ($p>0.05$).

Tablo- 7: Gruplar arasında tedavi kesme nedenlerinin karşılaştırılması

| | Abirateron | Kabazitaxel | Enzalutamid | Toplam | p |
|--|------------|-------------|-------------|----------|--------------|
| Tedavi devam ediyor | 4 (%13.8) | 1 (%7.1) | 5 (%71.4) | 10 (%20) | 0.024 |
| Progresyon | 14 (%48.3) | 7 (%50.0) | 2 (%28.6) | 23 (%46) | |
| Yan etki | 2 (%6.9) | 2 (%14.3) | 0 | 4 (%8) | |
| Tam yanıt | 0 | 1 (%7.1) | 0 | 1 (%2) | |
| Komplikasyon nedeniyle klinik yatış/Exitus | 9 (%31.0) | 3 (%21.4) | 0 | 12 (%24) | |

Abirateron grubunda %13.8, Kabazitaxel grubunda %7.1 ve Enzalutamid grubunda %71.4 olmak üzere tüm hastaların %20'sinin tedavisi devam etmekteydi. Abirateron grubundaki hastaların %48.3 ile çoğunluğunda progresyon görüldüğü için tedaviye son verilirken, bu oranı %31 ile komplikasyon nedeniyle klinik yatış yapılan ya da ex olan hastalar izledi. Kabazitaxel grubundaki hastaların %50'sinde tedavinin sonlanma nedeni komplikasyon görülmesiydi. Enzalutamid grubundaki hastalardan tedavisi

sonlandırılan %28.6'lık grubun ilaç kesme nedeni ise progresyondur. Gruplar arasında tedavi sonlandırma nedeni yönünden anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$).

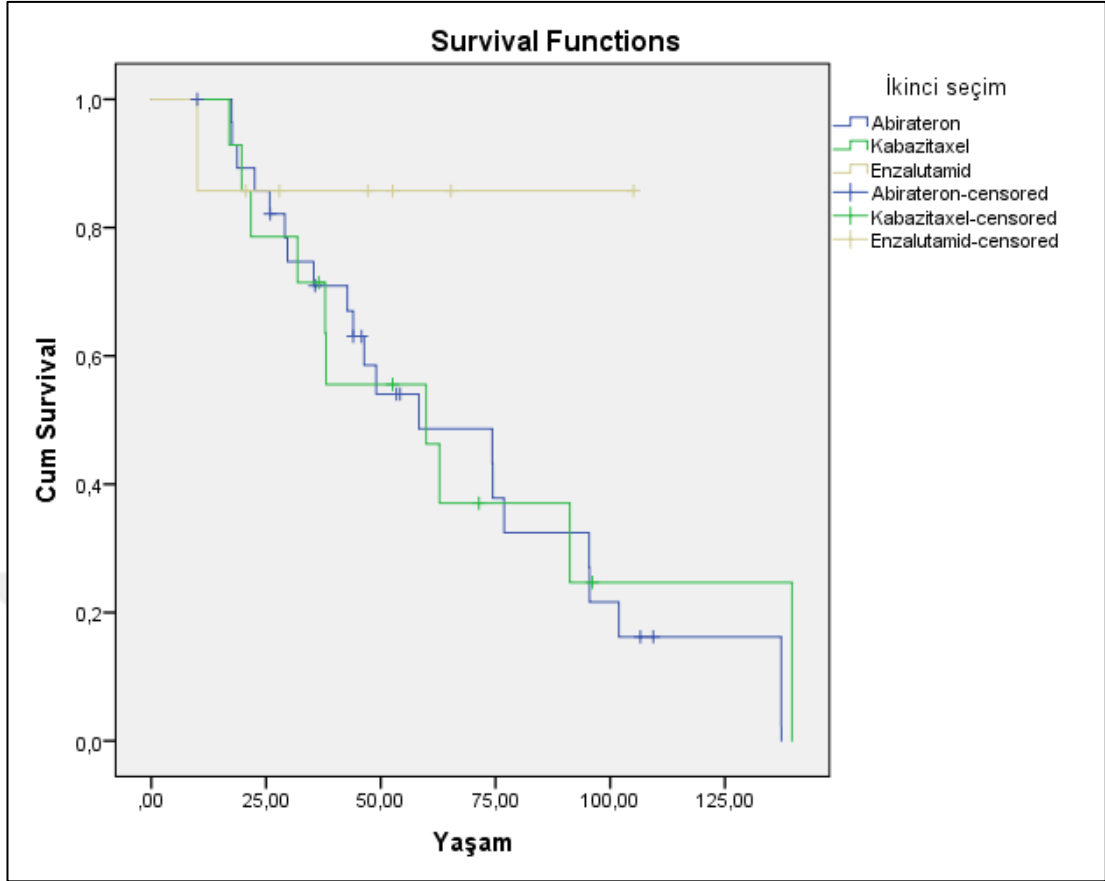
Tablo- 8: Gruplar arasında progresyon görülme durumunun karşılaştırılması

| | Abirateron | Kabazitaxel | Enzalutamid | Toplam | P |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------|--------------|
| Yok | 5 (%17.2) | 2 (%14.3) | 5 (%71.4) | 12 (%24) | 0.037 |
| Var | 15 (%51.7) | 8 (%57.1) | 1 (%14.3) | 24 (%48) | |
| Değerlendirme yok (Exitus vs.) | 9 (%31.0) | 4 (%28.6) | 1 (%14.3) | 14 (%28) | |

Tüm hastaların %48'inde progresyon görüldü. Gruplara göre progresyon görülme oranları ise Abirateron kullananlarda %51.7, kabazitaxel kullananlarda %57.1 ve Enzalutamid kullananlarda %14.3'tü. Gruplar arasında progresyon yönünden anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Tablo- 9: Hasta gruplarının sağkalım açısından karşılaştırılması

| | Ortalama sağkalım süresi | Log Rank Ki-kare | P |
|--------------------|---------------------------------|-------------------------|----------|
| Abirateron | 68.3±8.40 | 2.12 | 0.346 |
| Kabazitaxel | 69.57±13.86 | | |
| Enzalutamid | 91.51±12.58 | | |
| Overall | 71.88±7.08 | | |

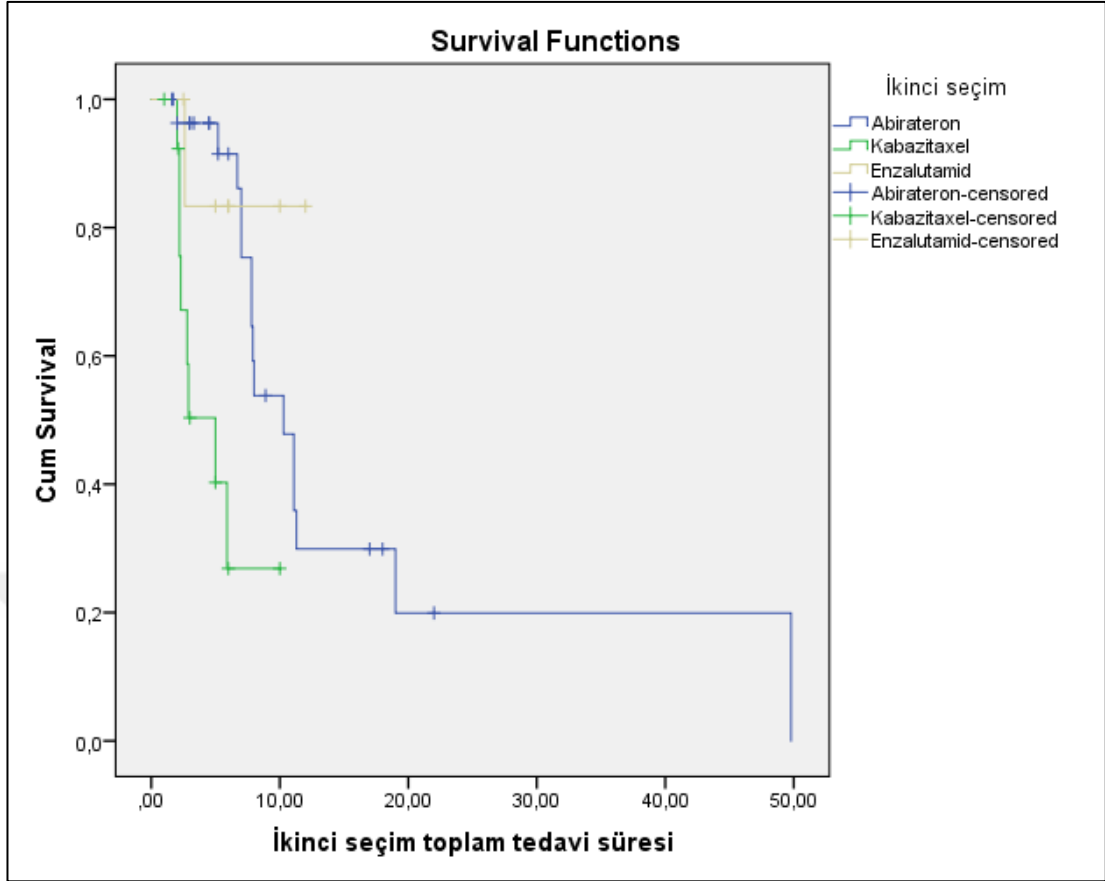


Şekil- 7: Gruplar için sağkalım grafiği

Kaplan Meier analizinde Abirateron kullanan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 68.3 ± 8.40 ay, Kabazitaxel kullanan hasta grubunda 69.57 ± 13.86 ay, Enzalutamid kullanan hasta grubunda 91.51 ± 12.58 ay ve tüm hastalarda 71.88 ± 7.08 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo- 10: Grupların progresyonsuz sağkalım yönünden karşılaştırılması

| | Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi | Log Rank Ki-kare | P |
|--------------------|--|------------------|--------------|
| Abirateron | 17.57 ± 4.40 | 13.58 | 0.001 |
| Kabazitaxel | 5.18 ± 0.97 | | |
| Enzalutamid | 10.43 ± 1.43 | | |
| Overall | 16.23 ± 3.87 | | |



Şekil- 8: Gruplar için progresyonsuz sağ kalım grafiği

Kaplan Meier analizinde Abirateron kullanan hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 17.57 ± 4.40 ay, Kabazitaxel kullanan hasta grubunda 5.18 ± 0.97 ay, Enzalutamid kullanan hasta grubunda 10.43 ± 1.43 ay ve tüm hastalarda 16.23 ± 3.87 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0.01$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızda mCRPC tanısı alan ve tedavisi uygulanan 50 hastada Docetaxel tedavisi sonrası ikinci seçim olarak kullanılan Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid kemoterapilerinin etkinlik ve yan etki profillerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 69.32 ± 8.44 ve tanı yaşı ortalaması 62.46 ± 7.62 'ydi. PK tanısı koyulması için ortalama yaş 68'dir ve pek çok hastaya tanı 65 yaşından sonra koyulmaktadır koyma yaşı 68'dir ve hastaların çoğuna 65 yaşından sonra tanı konulmaktadır (26). PK tanısı koyulmuş olan erkeklerden yalnızca %2'lik kısmı 50 yaş altıdır (27). PK bir ileri yaş hastalığı olduğu için, yaşlı nüfusun fazla olduğu gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (28). Hamidi ve arkadaşları (160) tarafından yapılan çalışmada prostat kanserli hastalar için tanı yaşı ortalaması 61 ± 13.1 olarak belirlenmiştir. Bozkurt ve arkadaşları (161) tarafından yapılan bir diğer araştırmada da prostat kanseri tanı yaş ortalaması 62.6 ± 6.6 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar araştırma grubunun yaş özelliklerinin literatür ile örtüştüğünü göstermektedir.

Androjen hormonlar, prostat kanserinin gelişmesi ve ilerlemesi konusunda ana düzenleyici şeklindedir. Dolaşımda bulunan ana androjen, testosterondur (135). Adrenal steroidlerden periferik dönüşüm ile sentezlenebilmektedir ancak asıl olarak testislerden salgılanmaktadır (135). Prostat hücrelerine girdikten sonra serbest testosteron, %90'ı 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşmektedir. DHT, 5 kat daha yüksek afiniteyle androjen reseptörüne bağlanmaktadır (135). Hastalığın tespit edildiği erken dönemlerde cerrahi ya da medikal olarak kanda bulunan androjen seviyesinin düşürülmesi yararlıdır ancak bir süre sonra hastalık, kastrasyona direnç gösterir hale gelmektedir. Kastrasyon dirençli olan hastalıkta en sık metastaz bölgeleri ise lenf nodları ve kemiklerdir. Metastatik hastalık yaşandığı zaman başta ağrılar olmak üzere görülen bütün semptomlar, hayat kalitesi üzerinde ciddi ve olumsuz etkilere sahiptir. Son yıllara bakıldığında zaman PK nedeniyle yaşanan ölüm oranlarında azalma olduğu görülmektedir ancak

metastatik hastalık tedavi süreci bu duruma pek de katkıda bulunmamaktadır (162). AR ve yolaklarını hedef alan yeni tedavilerle KPDK'li metastatik hastalardaki sağkalım avantajı yakalanmıştır ancak hastalık bu evreye geldiği zaman bir kür şansı bulunmamaktadır ve önemli mortalite/morbidite oranları devam etmektedir (163).

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) tedavisi yapılırken öncelikle mitoksantron-prednizon tedavisinin palyasyon sağlama konusundaki etkinliği gösterilmiş ve kemoterapi kullanılmıştır (136). Daha sonra mitoksantrona kıyasla dosetaksel tedavisinin sağkalım üstünlüğünden bahsedilmiştir (137). Dosetaksel tedavisinden sonra progrese hastalıkta kabazitaksel kullanma, sağkalıma katkı sağlamıştır (138). Sağkalım üzerinde etkinliğe sahip diğer ajanlar, androjen sentez blokajıyla etkili olan abirateron ve androjen reseptör blokajı yapan enzalutamiddir (139, 140). Literatürde yer alan çalışmalarda Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid gibi ajanların herhangi bir yaş kısıtlılığı gözetmeksinin farklı yaş grupları üzerinde kullanıldığı belirtilmiştir (164-167). Bizim araştırmamız çerçevesinde Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid grupları arasında hasta yaşı ve tanı yaşı açısından yaptığımız karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Araştırmamızın bir diğer bulgusuna göre Abirateron kullanan hastalarda %40, Kabazitaxel kullanan hastalarda %44.4 ve Enzalutamid kullanan hastalarda %60 olmak üzere grupların Gleason skorları çoğunlukla Grade 5'ti. Gruplar arasında Gleason skoru yönünden anlamlı farklılık görülmedi. Bununla birlikte Abirateron kullanan hastalarda %66.7, Kabazitaxel kullanan hastalarda %53.8 ve Enzalutamid kullanan hastalarda %57.1 olmak üzere grupların çoğunluğu M1b evresindeydi. Benzer şekilde gruplar arasında tanı evresi yönünden de anlamlı farklılık görülmedi. Gleason ve TNM evreleme sistemlerine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonuçlarında da anlamlı farklılığın görülmediği bulgumuz da hastaların tümünün mCRPC tanılı olması kaynaklı evre benzerliklerine sahip olmasına bağlanabileceği gibi, ajanların seçiminde evreleme sonuçlarının dikkate alınmamasının etkili olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda Enzalutamid grubunda yer alan hastaların tanılarındaki PSA değerlerinin diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak Docetaxel tedavisinin ardından yapılan PSA ölçümlerinde Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid kullanan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamıştır. KDPK bulunan olgularda tedaviye verilecek yanıtı değerlendirmek için kesin bir belirteç bulunmamaktadır. Bu değerlendirme için PK spesifik sağkalım süresi, progresyonsuz sağkalım ve yaşam kalitesindeki iyileşme kullanılmaktadır fakat yaşam süresindeki iyileşme, hala altın standart şeklindedir. Tedaviye verilen yanıt değerlendirilirken PSA kullanmanın önemi ve PSA seviyesinin düşme süresiyle alakalı bir konsensus bulunmamaktadır. Yeni ajanlar ile uygulanan tedaviye yanıt değerlendirilirken kullanılmaktadır ancak yine de PSA ile alakalı çelişkili kanıtlar bulunmaktadır (168). TRICOM (PROSTVAC) ve Sipuleucel-T (Provenge) aşı çalışmalarında PSA'da herhangi bir değişim olmadan bütün sağkalım süresinde anlamlı bir katkı görülmüştür (156, 169). Ayrıca tedavi sonrasında PSA seviyesinin %50'den fazla düşmesi, anlamlı bir sağkalım faydası sağlamaktadır (170).

Araştırmamızın bir diğer basamağında gruplar arasında tedavi kesme nedenleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Buna göre Abirateron grubunda %13.8, kabazitaxel grubunda %7.1 ve %71.4 olmak üzere tüm hastaların %20'sinin tedavisi devam etmekteydi. Abirateron grubundaki hastaların %48.3 ile çoğunluğunda progresyon görüldüğü için tedaviye son verilirken, bu oranı %31 ile komplikasyon nedeniyle klinik yatış yapılan ya da ex olan hastalar izledi. Kabazitaxel grubundaki hastaların %50'sinde tedavinin sonlanma nedeni komplikasyon görülmesiydi. Enzalutamid grubundaki hastalardan tedavisi sonlandırılan %28.6'lık grubun ilaç kesme nedeni ise progresyondur. Bununla birlikte hastaların %48'inde progresyon görüldü. Gruplara göre progresyon görülme oranları ise Abirateron kullananlarda %51.7, kabazitaxel kullananlarda %57.1 ve Enzalutamid kullananlarda %14.3'tü. Gruplar arasında progresyon yönünden anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). Bu sonuçlar kabazitaxel kullanan hasta grubunda progresyon görülme oranının diğer gruplardan yüksek

olduğunu göstermektedir. Sağkalım analizi sonuçlarına göre ise Abirateron kullanan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 68.3 ± 8.40 ay, Kabazitaxel kullanan hasta grubunda 69.57 ± 13.86 ay, Enzalutamid kullanan hasta grubunda 91.51 ± 12.58 ay ve tüm hastalarda 71.88 ± 7.08 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Diğer taraftan Progresyonsuz sağkalım analiz sonuçlarında Abirateron kullanan hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 17.57 ± 4.40 ay, Kabazitaksel kullanan hasta grubunda 5.18 ± 0.97 ay, Enzalutamid kullanan hasta grubunda 10.43 ± 1.43 ay ve tüm hastalarda 16.23 ± 3.87 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında progresyonsuz sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.

Konu hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid'in progresyon ve sağkalım üzerindeki etkisini ayrı ayrı değerlendiren birçok çalışma olduğu görülmüştür. Bunlardan COU-AA-301 çalışmasında de Bono ve arkadaşları (171), daha önce Docetaksel alan 1195 hastadan 797'sine Abirateron Asetat ve 398 hastaya da plasebo tedavisi uygulamıştır. Ortanca 12.8 aylık takipten sonra genel sağkalım abirateron asetat-prednizon grubunda, plasebo prednizon grubuna göre daha uzun bulunmuştur (14.8 ay vs. 10.9 ay; tehlike oranı, 0.65; % 95 güven aralığı, 0.54 ila 0.77; $p < 0.001$). Bununla birlikte progresyonsuz sağkalım (5.6 ay vs. 3.6 ay; $P < 0.001$) ve PSA yanıt oranı (% 29 ve % 6 dahil) da Abirateron kullanan grupta plasebo grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. 1088 hastanın incelendiği COU-AA-302 çalışmasındaysa abireteronun, minimal semptomatik metastatik ya da dosetaksel almamış viseral metastazı olmayan asemptomatik hastalarda radyolojik PSK ve GSK üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada hastalar 1:1 şeklinde randomize olarak ikiye ayrılmış, iki kolda da prednison alınmıştır. Abireteron alınan kolda plaseboya göre radyolojik PSK (16,5 aya, 8,2 ay HR: 0,52 $p < 0,001$) ve medyan sağkalımda (34,7 aya, 30,3 ay HR: 0,81 $p = 0,033$) anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür (139). Abireteron kolundaki yan etkilerse minerelokortikoid artışı kaynaklı kardiyak olaylar, alaninaminotranferaz artışı, hipokalemi ve hipertansiyondur (139).

TROPIC çalışmasında dosetaksel alırken ya da tedaviden sonra progrese olan 755 hastada günlük 10 mg prednizonun yanında mitoksantron 12 mg/m² ya da kabazitaksel 25 mg/m² kullanımının etkinliği kıyaslanmıştır. GSK, Mitoksantron alan kolda 12,7 ay; kabazitaksel alan kolda 15,1 ay olarak saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım (PSK) mitoksantronla 1,4 ay; kabazitakselle 2,8 ay olarak bulunmuştur. Mitoksantrona oranla kabazitakselde daha anlamlı bir sağkalım farkı bulunmuştur (138). Çalışmanın alt grup analizinde dosetakselden sonraki ilk 3 ayda ya da dosetaksel alırken progrese olan hastalarda da sağkalım faydasının olduğu görülmüştür (138).

FIRSTANA çalışmasında mCRPC ilk sıra kemoterapi olarak dosetaksel 75 mg/m² ile kabazitaksel 25 mg/ m² ve 20 mg/m² dozları karşılaştırılmış, hem PSK hem de GSK açısından 3 kol arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Grade 3-4 toksisite kabazitaksel 20 mg/m² ile %41,2, 25 mg/m² ile %60,1, dosetaksel 75 mg/m² ile %46 saptanmıştır. Kemoterapi almayan hastalarda kabazitaksel, dosetakselle oranla mCRPC hastalarında sağkalım üstünlüğüne sahip değildir ve 20 mg/m² ile 25 mg/m² dozlarındaki sağkalım faydası eşittir (147). mCRPC'li 378 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dosetaksel tabanlı olan tedaviden sonra üç haftada bir 25 mg/m² kabazitaksel, bir intravenöz olarak uygulanmıştır. Bütün hastalara günde iki defa 5 mg Prednison verilmiştir. 12-15 aylık bir süreden sonra mortalite riskinde %30 azalma olduğu görülmüştür (172).

AFFIRM çalışmasında dosetaksel sonrası progrese 1199 mCRPC hastası incelenmiş, birincil sonlanım noktası GSK ikincil sonlanım noktası progresyon göstergeleri ve cevap göstergeleri olacak biçimde 2:1 randomize edilmiştir (140). Enzalutamidin plaseboya oranla 4,8 aylık GSK üstünlüğünün olduğu görülmüştür (HR: 0,63; p<0,0001) (140). Bütün ikincil sonlanımlarda enzalutamidin plasebodan üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır (140).

PREVAIL çalışmasındaysa kemoterapi gösmemiş minimal semptomatik ya da asemptomatik 1717 mCRPC hastasında radyolojik PSK ve GSK üstündeki etkisi incelenmiştir. Karaciğer ya da akciğeri içeren viseral metastaza sahip hastalar çalışmada araştırılmamıştır (152). Bir senelik radyolojik progrese olmayanların oranı plasebo kolunda %14 (HR: 0,19

$p < 0,001$), enzalutamid kolunda %65 olarak saptanmıştır. Enzalutamidin alındığı kolda ölüm oranında %29 azalmanın olduğu görülmüştür (152).

Abirateron Asetat, Kabazitaksel ve Enzalutamid'in progresyon ve sağkalım ilişkisini değerlendiren de Wit ve arkadaşları (165) çalışmalarında bulgumuza benzer sonuçlara ulaşmıştır. De Wit ve arkadaşları (165) rastlantısal olarak Kabazitaksel (her biri vücut yüzey alanı metrekaresi başına 25 mg dozda bir dozda 25 mg dozunda) almak için daha önce docetaxel kullanış 129 hasta ve androjen işaretleme hedefli bir inhibitör (Abirateron veya Enzalutamid) kullanmış 126 hasta olmak üzere toplam 255 hastada sağkalım ve progresyonsuz sağkalım karşılaştırması yapmıştır. 9,2 aylık ortanca takip sonrasında, kabazitaksel grubunda 129 hastanın 95'inde (% 73,6), androjen alan gruptaki 126 hastanın 101'inde (% 80,2), görüntüleme bazlı progresyon veya ölüm rapor edilmiştir. Bununla birlikte genel sağkalım Kabazitaksel ile 13,6 ay ve androjen sinyal hedefli inhibitörle 11,0 ay olarak hesaplanmış ve gruplar arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Diğer taraftan progresyonsuz sağkalım, Kabazitaksel ile 4,4 ay ve androjen sinyal hedefli bir inhibitör ile 2,7 ay olarak hesaplanmış ve gruplar arasında progresyonsuz sağkalım yönünden anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Handy CE, Antonarakis ES. Sequencing Treatment for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(12):64-5.
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630-42.
3. Dong L, Zieren RC, Xue W, de Reijke TM, Pienta KJ. Metastatic prostate cancer remains incurable, why? *Asian J Urol* 2019;6(1):26-41.
4. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji. Üçüncü Baskı. Güneş Kitapevleri; 2007.*
5. Kirby RS, Christmas TJ. *Benign Prostatic Hyperplasia. 2nd edition. London: Mosby International; 1997.*
6. Brooks JD. Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. In: Walsh PC, Vaughan RA, Wein AJ Jr (eds). *Üroloji. Sekizinci Baskı. Güneş Kitabevi; 2004.*
7. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji. Ondördüncü Baskı. Appleton & Lange: Nobel; 1999.*
8. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji. Güneş Kitabevleri; 2012.*
9. McNeal JE. Regional Morphology And Pathology Of The Prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.
10. Partin AW. Prostat ve Veziküla Seminalisin Moleküler Biyolojisi. In: Retik AB, Vaughan ED, Jr Wein AJ (eds). *Campbell Üroloji. 8th edition. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. 1237-84.*
11. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central Zone Carcinoma Of The Prostate Gland: A Distinct Tumor Type With Poor Prognostic Features. *The Journal of Urology* 2008;179(5):1762-7.
12. Postgraduate Medical Education Course. Paloalto California. 1985.
13. Hinman F. *Atlas of Urologic Surgery. Second Edition. p-P, W.B.: Saunders Co.; 1998.*
14. Montie JE, Meyers SE. Defining The İdeal Marker For Prostate Cancer. *Urol Clin. North Am* 1997;24:247-52.

15. Coffey D. The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). Campbell's Urology. 6th edition. Philadelphia: W B Saunders Co; 1992.
16. Çelik S, Bilge O. Prostat anatomisi: Yeni konseptler. Endoüroloji Bülteni 2010;12:1-15.
17. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen Receptor Localization in Different Cell Types Of The Adult Rat Prostate. Endocrinology 1991;129:3187-99.
18. Narayan P, Lepor H. Long-Term, Open-Label, Phase III Multicenter Study Of Tamsulosin in Benign Prostatic Hyperplasia. Urology 2001;57: 466-70.
19. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
20. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2014. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
21. Borley N, Feneley MR. Prostate Cancer: Diagnosis and Staging. Asian J Androl 2009;11(1): 74-80.
22. Donkena KV, Young CYF. Vitamin D, Sunlight and Prostate Cancer Risk. Adv Prev Med 2011; 2011: 281863
23. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. Cancer medicine. 2015.
24. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European urology 2011;59(1):61-71.
25. Cancer facts & figures: 2008. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2008.html>.
26. National Cancer Institute, Surveillance Research Program. Available from: <https://seer.cancer.gov>.
27. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End

- Results Registry analysis. American journal of clinical oncology 2008;31(4):375-8.
28. Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97(8):1894-903.
 29. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *Jama* 2015;314(19):2054-61.
 30. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *International Journal of Cancer* 2016;138(6):1388-400.
 31. Cook MB, Rosenberg PS, McCarty FA, et al. Racial disparities in prostate cancer incidence rates by census division in the United States, 1999-2008. *The Prostate* 2015;75(7):758-63.
 32. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology* 2008;9(8):730-56.
 33. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
 34. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-84.
 35. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997;8:653-57.
 36. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol*. 2006;175:1332-36.
 37. Ray ME, Dunn RL, Cooney KA et al. Family history of prostate cancer and relapse after definitive external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:371-76.
 38. Roobol M, Schröder FH. Family history and prostate cancer screening (ERSCP Rotterdam). *J Urol* 2003;169:430.

39. McCahy PJ, Harris CA and Neal DE. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. *Br J Urol* 1996;78:552-556.
40. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D. ve ark. Human Prostate Cancer Risk Factors. *Cancer* 2004;101:2371-490.
41. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders Company; 2005. 1023-58.
42. Rosai J. Male Reproductive system. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby; 2005.
43. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer. *Cancer Research*. 1941;1:297
44. Reiter RE, Dekernion JB. Epidemiology of prostate cancer, etiology and prevention. Patrick, C., Walsh, MD, *Campbell's Urology*. 2005;8:3003-19.
45. Türkeri L. Prostat Kanseri İçin Koruyucu Beslenme Özellikleri "Chemooprevention-Gıda". *Üroonkoloji Bülteni* 2005;1:16-22.
46. Kim ED, Grayhack JT. Clinical symptoms and signs of prostate cancer in *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. (eds). 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins: 2000. 525-32.
47. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, et al. Tissue and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970;104(6):1329-39.
48. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, et al. Some Physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *VII Nihon Hoigaku Zasshi* 1971;25 (4):322-4.
49. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17(2):159-63.
50. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40 (12):4658-62.

51. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317 (15):909-16.
52. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3Pt 2):817-21.
53. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-8.
54. Dalton DL. Elevated serum PSA due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33 (6):465-7.
55. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and biopsy on the concentration of PSA. *Urol Int* 1994;53:186-90.
56. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum PSA concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-6.
57. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum PSA levels. *J Urol* 1995;154:407-13.
58. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, et al. Elevated PSA serum levels after intravesical instillation of Bacillus Calmette Guerin. *J Urol* 2000;164:1546-9.
59. Stenman UH, Alfthan H. Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. *J Urol* 1996;155(2):698-9.
60. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. PSA following anatomical radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997;24:395-406.
61. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4 ng/ml and benign prostate examination. *Enhancement JAMA* 1997;277:1452-5.
62. el-Gabry EA, Halpern EJ, Strup SE, Gomella LG. Imaging prostate cancer: current and future applications. *Oncology* 2001;15: 325-36.

63. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142 (1):71-74.
64. Burns PN, Hilpert P, Goldberg BB. Intravenous contrast agent for ultrasound Doppler: in vivo measurement of small vessel dose response. *Eng Med Biol Soc* 1990;12:322-25.
65. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-74.
66. Seymour H, Perry MJA, Lee-Elliott C, et al. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. The advantageous of periprostatic local anesthesia. *BJU Int* 2001;88:540-44.
67. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45 (1):2-11.
68. Elwis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995;153:1496-8.
69. Tunç M. (eds.) Prostat Kanserinin Tanısı ve Evrelendirilmesi. In Anafarta MK, Yaman MÖ. (eds.) Campbell Üroloji. 8. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri; 2005.
70. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
71. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005;216:20-33.
72. Mottet NBJ, Briers E, Bolla M, et al. members of the EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer.: European Association of Urology; 2017.
73. 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.

74. Partin AW, Carter HB, Chan DW, 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.
75. 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;167:516-20.
76. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, 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.
77. 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.
78. 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.
79. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambroek T, 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.
80. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *European urology* 2001;40(3):300-7.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

84. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, 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.
85. 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;40:18-27.
86. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoilund-Carlsen PF, 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.
87. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, 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):23-31.
88. Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, 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.
89. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *European urology* 2011;60(1):125-30.
90. Perera M, Papa N, Christidis D, 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.
91. 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.

92. 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.
93. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology* 2004;171:2122-7.
94. Tateishi U, Morita S, Taguri 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.
95. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, 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.
96. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, 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.
97. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, 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.
98. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, 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.
99. 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.
100. National Cancer Institute, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Populations (1969-2007), In November 2009 edition; 2010.

101. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic Patterns of Prostate Cancer: An Autopsy Study Of 1,589 Patients. *Hum Pathol* 2003;31:578-83.
102. Thobe MN, Clark RJ, Bainer RO, Prasad SM, Rinker-Schaeffer CW. From Prostate to Bone: Key Players in Prostate Cancer Bone Metastasis. *Cancers* 2011;3:478-93.
103. Clarke NW, Hart CA, Brown MD. Molecular Mechanisms of Metastasis in Prostate Cancer. *Asian J Androl* 2009;11(1): 57-67.
104. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, 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):1-219.
105. Montie JE. Staging of prostate cancer. Current TNM classification and future prospects for prognostic factors. *Cancer*. 1995;75(S7):1814-8.
106. 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.
107. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, 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.
108. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280(11):969-74.
109. Aleman M, Karakiewicz PI, Kupelian P, 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.
110. Shekarriz B, Upadhyay J, Bianco FJ, 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.
111. Rodrigues G, Bae K, Roach M, 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* Physic* 2011;80(2):445-52.
112. Capitanio U, Briganti A, Gallina A, et al. Predictive models before and after radical prostatectomy. *The Prostate* 2010;70(12):1371-8.
 113. 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.
 114. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, 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.
 115. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, 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.
 116. Brundage M, Souhami L. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. *Journal of Urology* 2001;8(4):1314-22.
 117. Martin GS, Crispino T, Freedland S, Greene K, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. USA: American Urological Association Education and Research, Inc.®; 2017.
 118. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. Prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010;8(2):162-200.
 119. Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V. Guidelines: diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *British Medical Journal* 2008;336(7644):610-3.
 120. 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(5):129-33.
 121. 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):21-7.

122. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, et al. Pretreatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Canadian Urological Association Journal* 2012;6(2):121-7.
123. Klotz L. Active surveillance for genitourinary cancer: an overview. *Urol Oncol* 2006;24:44-5.
124. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4:473- 85.
125. Walsh PC. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan de Jr, Wein AJ (eds). *Campbell's Urolog*. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. 3107-29.
126. Güneş M. Radikal prostatektomi sonrası görülen mesane boynu darlıklarında endoskopik tedaviler (Tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
127. Dillioglugil O, Leibman BD, Kattan MW, Seale HC, Wheeler TM, Scardino PT. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50:93-9.
128. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-8.
129. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62:340-8.
130. Menon M, Shrivastava A, Bhandari M, Satyanarayana R, Siva S, Agarwal PK. Vattikuti Institute prostatectomy: technical modifications in 2009. *Eur Urol* 2009;56:89-96.
131. Porter AT, Littrup P, Grignon D, Forman J, Montie JE. Radiotherapy and cryotherapy for prostate cancer. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds). *Campbell' s Urology*. 7th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1998. 2605-26.
132. Roach M, Lu J, Pilepich et al. Long term survival after radiotherapy alone; radiation therapy oncology group prostate cancer trials. *J Urol* 1999; 161: 868-8.

133. Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, et al. Conformal static field radiation therapy of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:485-8.
134. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al. Prognostic significance of nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142:332-336.
135. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34-45.
136. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
137. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-45.
138. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-9.
139. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.
140. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
141. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int* 2012;110:500-07.
142. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-72.

143. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-75.
144. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
145. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
146. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-24.
147. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35:3189-97.
148. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-06.
149. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
150. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.
151. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-46.

152. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
153. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42:895-906.
154. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol.* 2012 1;30.
155. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-33.
156. Kantoff PW, Schuetz T, Blumenstein BA, et al. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral- based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2010;28:1099-05.
157. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1001-11.
158. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration- resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.
159. Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology* 2016;27(6):243-65.
160. Hamidi N, Evren Sürer D, Eriz Özden D, et al. Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi. *Bulletin of Urooncology.* 2016;15:4-7.

161. Bozkurt O, Çömez K, Gürboğa Ö, Demir Ö, Aslan G, Esen A. Prostat Spesifik Antijen Dansitesinin Lokalize Prostat Kanserinde Radikal Tedavi Gerekliliğini Öngörmedeki Rolü. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:103-6.
162. Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818-23.
163. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2013;15:342-49.
164. van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldam CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *European urology* 2015;67(6):981-5.
165. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019. Sep 30.
166. Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, et al. 792O A randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) vs (ABI) abiraterone or (ENZ) enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of Oncology* 2018;29(8):284-86.
167. Petrylak DP, Vaishampayan UN, Patel KR, et al. 870P A phase IIa study of radium-223 dichloride (Ra-223) alone or in combination with abiraterone acetate or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of Oncology* 2019;30(5):248-49.
168. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.
169. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089-94.

170. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:607-15.
171. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
172. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;10(5):117-24.



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde gece gündüz demeden emeğini ve desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Onkoloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erdem Çubukçu'ya,

Özellikle başasistanlık döneminde daha yakından tanıma fırsatı bulduğum ve birçok konuda görüşleri ile yol gösteren Hematoloji Bölümü Öğretim Üyesi ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Hayatımın her aşamasında kayıtsız şartsız daima yanımda olan aileme,

Birçok konudaki desteklerinden ötürü Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin, Uzm. Dr. Kürşat Şeviker, Dr. Çağrı Hunutlu, Dr. Hikmet Utku Odman, Dr. Buket Erkan, Dr. Asena İlbilge Alyılmaz, Dr. Güliz Avşar Baldan'a

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

30.05.1990 tarihinde Burdur/Bucak'ta doğdum. İlköğrenimi Özel Yıldız İlköğretim Okulu'nda (2004), lise öğrenimini Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi'nde (2007) tamamladım. 2007-2014 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimini bitirdim. 26 Ekim 2015 tarihinden itibaren Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Dr.Hikmet ÖZTOP