



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKTİF İZLEM İLE TAKİP EDİLEN LOKALİZE PROSTAT  
KANSERLİ HASTALARDA 5 ALFA REDÜKTAZ  
İNHİBİTÖRLERİNİN PROGNOZA ETKİSİ**

**Dr. Tayyar Alp ÖZKAN**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ-2011**

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKTİF İZLEM İLE TAKİP EDİLEN LOKALİZE PROSTAT  
KANSERLİ HASTALARDA 5 ALFA REDÜKTAZ  
İNHİBİTÖRLERİNİN PROGNOZA ETKİSİ**

**Dr. Tayyar Alp ÖZKAN**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özdal DİLLİOĞLUGİL  
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali GÖKALP

Etik Kurul Onayı: 18.04.2011, KAEK 3/11, Proje No: 2011/40

## İçindekiler

<b>I. ÖNSÖZ.....</b>	<b>V</b>
<b>II. KISALTMALAR .....</b>	<b>VI</b>
<b>III. ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>VIII</b>
<b>IV. TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>IX</b>
<b>1 AMAÇ VE KAPSAM .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 EPİDEMİYOLOJİ .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 TARAMA .....	3
2.1.2 TANI .....	8
<b>2.2 HİSTOPATOLOJİ .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 GLEASON DERECELENDİRMESİ.....	16
2.2.2 EVRELEME .....	18
2.2.3 PROSTAT DIŞINA TAŞMA .....	21
<b>2.3 TEDAVİ .....</b>	<b>21</b>
2.3.1 TEDAVİ ERTELENMESİ.....	22
2.3.2 RADİKAL PROSTATEKTOMİ.....	26
2.3.3 EKSTERNAL RADYOTERAPİ.....	28
<b>2.4 PROSTAT KANSERİNDE 5-<math>\alpha</math> REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE KİMYASAL     PROFİLAKSİ.....</b>	<b>29</b>
<b>2.5 MİNİMAL ANDROJEN BLOKAJİ.....</b>	<b>32</b>
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>36</b>
<b>4 BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5 TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>5.1 ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI .....</b>	<b>51</b>
<b>6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....</b>	<b>52</b>

<b>7</b>	<b>ÖZET</b> .....	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>59</b>

## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, hayatımın her döneminde örnek alacağım Prof. Dr. Ali Gökalp'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi birikimini paylaşmaktan, bilimsel düşünmeyi aşulamaktan yorulmayan, birlikte yaptığımız tüm bilimsel çalışmaların yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen, danışmanım Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil'e;

İyi bir Üroloji hekimi olabilmem için uzmanlık eğitimim sırasında bilgi, davranış ve tecrübeleri ile büyük emek veren hocalarım, Prof. Dr. Melih Çulha, Prof. Dr. Nazım Mutlu, Prof. Dr. Sıtkı Özdamar, Prof. Dr. Cüneyd Özkürkcügil, Prof. Dr. Oğuz Acar, Yrd. Doç. Dr. Levend Özkan'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Mesai arkadaşlarım Dr. Mücahit Kart, Dr. Turgay Güleçen, Dr. Ufuk Yavuz, Dr. Murat Üstüner, Dr. Seyfettin Çiftçi, Dr. B. Serkan Aynur, Dr. Kerem Teke'ye, teşekkür ederim.

Laparoskopik cerrahi konusunda tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan birlikte çalışma şansı elde ettiğim Prof. Dr. Serdar Değer'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Hayatım her döneminde sonsuz emeği ve desteği ile yanımda olan sevgili aileme;

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok işime zaman ayırdığım halde sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, hekim olmayı birlikte öğrendiğim sevgili eşim Dr. R. Selin Tecimer Özkan'a;

Hayatımın anlamı oğlum Derin'e;

Teşekkür ederim.

## II. KISALTMALAR

3D-CRT	: 3-boyutlu konformal radyoterapi
5-ARI	: 5-alfa redüktaz inhibitörleri
AJCC	: ‘American Joint Cancer Commite’
AS	: Aktif izlem
ASAP	: Atipik küçük asiner proliferasyon
ASCO	: ‘American Society of Clinical Oncology’
AUA	: Amerikan Üroloji Derneği
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
CI	: Güven aralığı
DHT	: Dihidrotestosteron
DRPCa	: Düşük risk prostat adenokarsinomu
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EPE	: Prostat dışına taşma
ERSPC	: ‘European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer’
FDA	: Amerikan ilaç ve gıda dairesi
<i>fPSA</i>	: Serbest prostat spesifik antijen
HGPIN	: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
hK2	: Human kallikrein 2
hK4	: Human kallikrein 4
HR	: ‘Hazard ratio’
IMRT	: Yoğunluğu ayarlanmış radyoterapi
IQR	: Çeyrekler açıklığı
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
LND	: Lenf nodu diseksiyonu
NCI	: Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
PCa	: Prostat adenokarsinomu
PCPT	: ‘Prostate Cancer Prevention Trial’

PIVOT	: ‘Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial’
PLCO	: ‘Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian’
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Total prostat spesifik antijen
PSAD	: Prostat spesifik antijen dansitesi
PSADT	: Prostat spesifik antijen ikilenme süresi
PSAV	: Prostat spesifik antijen ivmesi
REDUCE	: ‘Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events’
REDEEM	: ‘Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant management’
RP	: Radikal prostatektomi
RR	: Rölatif risk
RT	: Radyoterapi
SD	: Standart Sapma
SEER	: ‘Surveillance, Epidemiology and End Results’
SPCG-4	: 4.İskandinav kanser grubu
tPSA	:Total prostat spesifik antijen
TRUS	: Transrektal ultrason'
UICC	: ‘International Union Against Cancer’
WW	: Yakın izlem

### III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SEER veri tabanına göre yaş ayarlaması yapılmış yıllara göre prostat adenokarsinomu saptanma sıklığı. ....	6
Şekil 2. Prostat epitel hücresi sitoplazmasında PSA aktivasyonu ve oluşan diğer PSA formları. ....	10
Şekil 3. (A) Prostat <i>adenokarsinomu</i> Gleason derecelendirme sistemi. (B) 2005 ISUP (Uluslararası rolojik Patoloji Derneği) konferansı, modifiye Gleason derecelendirme sistemi (59). ....	17
Şekil 4. Transrektal ultrason eşliğinde 12 örnek biyopsi Şeması. ....	35
Şekil 5. 5-ARI'nın kullanımına göre patolojik ilerleme olmadan sağkalım. ....	42
Şekil 6. 5-ARI'nın kullanımına göre definitif tedavi olmadan sağkalım. ....	42



#### IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Prostat <i>adenokarsinomu</i> ve yüksek dereceli prostat <i>adenokarsinomu</i> sıklığı ile PSA seviyeleri arasındaki ilişki. ....	5
Tablo 2. Yaşa özgü PSA. ....	11
Tablo 3. Serbest/Total PSA yüzdesine göre prostat <i>adenokarsinomu</i> olasılığı. ....	13
Tablo 4. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2005 modifiye Gleason sistemi. ....	17
Tablo 5. Prostat kanserinde TNM-2010 sınıflaması. ....	19
Tablo 6. Prostat <i>adenokarsinomu</i> TNM sınıflamasına göre evre ve prognostik gruplandırması.....	20
Tablo 7. D'Amico risk sınıflaması.....	25
Tablo 8. Klinik T1c tümörlerin Epstein sınıflaması.....	25
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri. ....	35
Tablo 10. Hastaların 5-ARI kullanımına göre klinik ve patolojik durumları. ....	38
Tablo 11. İlk patolojik tanıda 5-ARI kullanımına göre klinik evre dağılımı. ....	38
Tablo 12. Son takibe göre hastaların klinik durumu.....	39
Tablo 13. Definitif tedavi uygulanan hastalarda 5-ARI kullanımına göre klinik durum. ....	40
Tablo 14. Patolojik ilerleme risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları. ....	43
Tablo 15. Literatürde bulunan aktif izlem serilerinin genel sonuçları ve çalışmaya dahil edilme ölçütleri.....	46

## 1 AMAÇ VE KAPSAM

Prostat spesifik antijenin (PSA) 1987'de kullanıma girmesi ile prostat *adenokarsinomu* (PCa) tanısı alan hasta sıklığı büyük oranda artmıştır (Şekil 1). Erkeklerde %14'lük oranla 2. en sık tanı konulan kanser tipidir. Bu kadar sık tanı konulmasına rağmen tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer almaktadır (1). Bu durum sadece, PCa'nın erken tanısı sonucu değil, aynı zamanda yavaş ilerlemesinin de bir sonucudur. PCa tanısı alan hastaların önemli bir bölümünde hastalık ya çok yavaş ilerlemekte ya da hayat boyu klinik ilerleme izlenmemektedir (2-4).

Gleason derecesi düşük lokalize PCa saptanan hastalarda yakın izlem ('*watchful waiting*' [WW]) ile 20 yıllık kansere özgü sağkalımın farklı yaş gruplarında %80-90 arasında değiştiği gösterilmiştir (5). Bu gelişmelere bağlı olarak lokalize PCa tedavi algoritması gün geçtikçe daha karışık bir hal almaktadır. Tedavi başarısı açısından benzer onkolojik sonuçlara sahip, ancak ciddi yan etkilere neden olan radyoterapi (RT) ve radikal prostatektomi (RP) dışında ayrıca aktif izlem ('*Active Surveillance*' [AS]) de Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Amerikan Üroloji Derneği (AUA) PCa kılavuzlarında tedavi alternatifleri arasında yerini almıştır (6-9).

5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri (5-ARI)'nin hem benign hem de kanserli prostat hücrelerinde *apoptosise* (programlı hücre ölümü) yol açtıkları bilinmektedir (10). 5-ARI'nın PCa'dan korunma amacıyla kullanımı halen tartışmalıdır ve kararı iyi bir bilgilendirmeden sonra hastanın vermesi önerilmektedir (11).

Bu çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2002 ve 2011 yılları arasında PCa nedeniyle AS yapılan toplam 90 hastanın medikal tedavileri, serum total prostat spesifik antijen (tPSA) değerleri, parmakla rektal muayene (PRM) bulguları ve transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde yapılan

biyopsi kayıtlarını inceledik. AS yapılan lokalize PCa'lı hastalarda, alt üriner semptomlarının tedavisi için kullanılan 5-ARI'nın prognoz üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Erkeklerde 2. en sık tanı konulan kanser olan PCa, kansere bağlı ölümlerde 6. sıraya gerilemektedir. PCa epidemiyolojisinde coğrafya, ırk ve yaşam tarzının birbirleriyle olan yakın ilişkisi en iyi göç olayı ile gösterilebilir. Japonya'dan Hawaii adalarına göç edenlerin sonraki jenerasyonlarında, Japonya'da yaşamaya devam edenlere göre PCa'nın daha fazla oranda görülmesi, risk artışının çevresel faktörlere bağlı olduğunu düşündürmektedir (12).

#### 2.1.1 TARAMA

PCa'da tarama, üzerinde tartışılan konulardan birisidir. Bu konudaki tartışmaların odağı, tedavi ile sağkalımın uzadığına veya hayat kalitesinin iyileştiğine dair kesin verilerin olmamasıdır (13). Buna rağmen pek çok ülkede halen tarama yapılmaya devam etmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) SEER ('*Surveillance, Epidemiology and End Results*') veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada yaklaşık 60.000 hastanın 10 yıllık izlem sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Gleason toplamı 5-10 olan hastalarda Gleason toplamı 2-4 olanlara göre, PCa'ya bağlı ölüm riskinin 10 kat daha fazla olduğu, Gleason toplamı 2-4 olanların ölüm riskinin ise toplumun genelinden farklı olmadığı ortaya konmuştur (14). Bu nedenle hastalığın tanısında bu ayrımı yapmak önemlidir.

Lokalize PCa tedavisinde RP ve RT ile uzun süreli takiplerde oldukça iyi sağkalım sonuçları bildirilmiştir (15-18). Zaten taramanın amacı, erken tanı ile kanserin doğal gidişinin durdurulmasını sağlayacak tedavi olanaklarının kullanılmasını sağlamaktır.

PRM bulgusu ve PSA değeri taramada kullanılan en önemli parametrelerdir. Bir meta analizde PRM'nin PCa tanısındaki duyarlılığı %59 olarak bildirilmiştir (19). Tek başına PSA ile PRM'ye kıyasla daha fazla PCa yakalanabilmektedir. PRM ve PSA birlikte kullanıldığında ise tek başına PSA kullanımına göre daha fazla kanser yakalanabilmektedir. TRUS ile saptanan hipoeoik alanların biyopside kanser yakalama oranı ise PSA ile kanser saptama oranının altındadır. PRM, PSA ve TRUS'un üçünün de anormal olması, PCa yakalama oranını artırmaktadır. Ancak sadece PRM ve PSA birlikte kullanıldığında PCa yakalama oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmemiştir (20).

PSA'nın biyopsi ile PCa araştırması için eşik değeri ('*cutoff*') 4,0 ng/ml kabul edilmiştir (21). PCPT ('*Prostate Cancer Prevention Trial*') çalışmasının plasebo grubunda PSA değerleri 4,0 ng/ml altında, parmakla rektal muayeneleri normal, transüretal rezeksiyon yapılmamış 2950 erkek TRUS biyopsi ile değerlendirilmiştir. Bu grupta %15,2 oranında kanser saptanmıştır. PSA'sı 0-4,0 ng/ml arasında olan erkeklerde PCa saptama oranının, farklı PSA seviyelerinde %6,6 ile %26,9 arasında değiştiği izlenmiştir (3,4) (Tablo 1). PSA değerine bakılmaksızın çalışmadaki tüm kanserli hastaların %14,9'unda, PSA'sı 3,1-4,0 ng/ml arasında olanların ise %25'inde yüksek dereceli PCa tespit edilmiştir. Sonuçta PCa riskinin olmadığı bir PSA eşik değerinin olmadığı tespit edilmiştir (22).

Avusturya Tirol'de yapılan tarama çalışmaları ile PCa tanısında erken evreye doğru gidiş olduğu gösterilmiştir. Bu da PCa sıklığında bir artışa neden olmuştur. PCa'da uygulanan erken tedavi ile mortalite oranları ülkenin tarama yapılmayan geri kalanına göre yaklaşık üç kat azalmıştır (23,24).

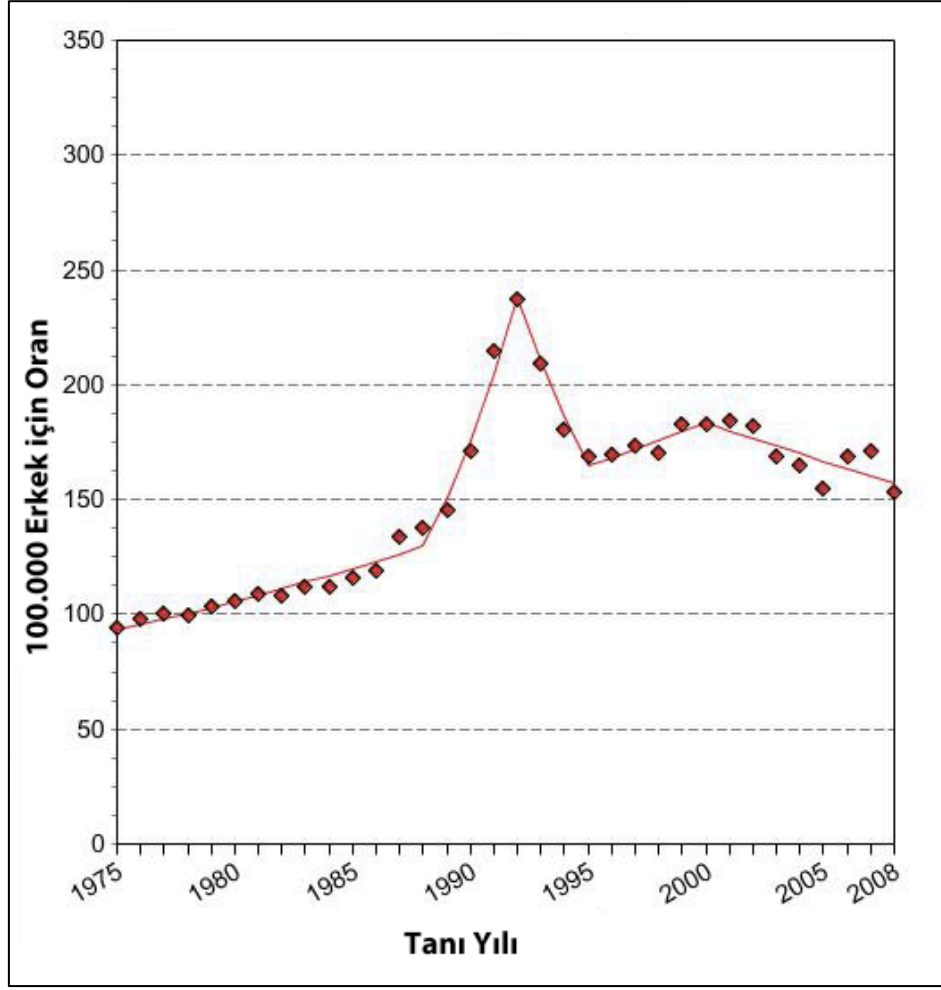
PSA'nın klinikte yaygın kullanılması PCa sıklığında artışa neden olmuştur. 1971'de Hollanda'da PCa sıklığı 36/100.000 iken; 1989'da 55/100.000'e yükselmiştir (25). PSA'nın günlük uygulamaya girmesinden sonra bu oran 80/100.000'e kadar çıkmıştır (19).

**Tablo 1. Prostat adenokarsinomu ve yüksek dereceli prostat adenokarsinomu sıklığı ile PSA seviyeleri arasındaki ilişki.**

PSA Seviyesi	Hasta Sayısı, n	PCa'lı Hasta Sayısı, n(%)	Yüksek Derece PCa'lı Hasta Sayısı, n(%)	Duyarlılık	Özgüllük
≤ 0,5 ng/ml	486	32 (6,6)	4/32 (12,5)	1,0	0,0
0,6-1,0 ng/ml	791	80 (10,1)	8/80 (10,0)	0,93	0,02
1,1-2,0 ng/ml	998	170 (17)	20/170 (11,8)	0,75	0,33
2,1-3,0 ng/ml	482	115 (23,9)	22/115 (19,1)	0,37	0,73
3,1-4,0 ng/ml	193	52 (26,9)	13/52 (25,0)	0,12	0,92
Toplam	2950	449	67	-	-

PCa: Prostat Kanseri, PSA: Prostat Spesifik Antijen

Taramada PSA kullanımının yarattığı etkiler ABD kanser istatistiklerinde görülebilir. PSA'nın kullanıma girdiği 1987 yılında PCa tanısı sıklığında hızlı bir artış olmuş bu artış 1992'ye kadar sürmüştü, 1992 yılından sonra artış ivmesi azalmaya başlamış ve 1995 yılından sonra plato çizerek sabit kalmıştır (Şekil 1). PSA'nın yaygın kullanımı başlangıçta tüm evrelerde PCa tanısını artırmıştır. Hastaların birçoğu erken tanı aldığı için ileri evre tanı alan hasta sayısı azalmış ancak toplamda PCa sıklığı artmıştır. Sonuçta mortalite ve morbidite oranı göreceli olarak aynı seviyelerde kalmıştır. Bu durum, erken tanının tedavi başarısını artırmasına bağlı olabilir (26). Benzer sonuçlar Lu-Yo ve ark.'ın 2002'de yayımladıkları makalelerinde, sıkı bir tarama programı uygulanan Seattle şehri ile nadiren tarama yapılan Connecticut eyaleti arasında PCa mortalitesi açısından farklılık olmadığı şeklinde gözlemlenmiştir (27).



**Şekil 1. SEER veri tabanına göre yaş ayarlaması yapılmış yıllara göre prostat adenokarsinomu saptanma sıklığı.**

Amerika'da yapılan PLCO (*'Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian'*) kanser tarama çalışmasında 76.963 erkek, yıllık tarama yapılan ile sadece semptomatik olduklarında klinik bulguları gerektirdiğinde biyopsi uygulanan (tarama yapılmayan) iki gruba randomize edilmiştir. Yedi yıllık takip sonrası PCa'ya bağlı mortalitenin çok düşük olduğu ve her iki grup arasında PCa'ya bağlı mortalite yönünde istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (28).

Benzer bir tarama çalışması Avrupa'da ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) adı altında yapılmıştır. Çalışmada toplam 162.243 erkek tarama grubu (ortalama 4 yılda bir kontrol) ile tarama yapılmayan grup olarak

randomize edilmiştir. 9 yıllık ortanca takip süresi sonunda elde edilen bulgulara göre 1 hastanın PCa'ya bağlı ölümüne engel olmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ('*number needed to treat*') 48, bu 48 hastaya tanı koyabilmek için de tarama yapılması gereken hasta sayısı 1410 olarak hesaplanmıştır. PSA ile tarama yapılan grupta PCa'ya bağlı ölüm riski diğer gruba göre %20 azalmakta ancak bunun yüksek oranda fazladan tanı ('*over-diagnosis*') ve tedaviye ('*over-treatment*') yol açtığı sonucuna varılmıştır (29).

2010 yılında PSA ve/veya PRM ile tarama konusunda yayımlanan bir meta-analizde 387.286 olgunun sonuçları gözden geçirilmiştir. Bu sonuçlara göre PSA ve/veya PRM ile tarama, tarama yapılmayan gruba göre PCa'ya bağlı ölüm riskini azaltmamaktadır (rölatif risk [RR] 0,88, %95 güven aralığı [CI]:0,71-1,09). Ancak tarama PCa tanısını istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmaktadır (30).

Göteborg çalışmasında yaşları 50-64 arasında değişen 20.000 erkek ortanca 69 yaşına kadar her 2 yılda bir defa PSA ile taranmıştır. PSA eşik değeri olarak çalışmanın başında 3,4 ng/ml, ilerleyen yıllarda 2,5 ng/ml kullanılmıştır. 14 yıl ortanca takip süresi sonrasında tarama grubunda ileri evre PCa riskinin %41, PCa'ya bağlı ölümün %44 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Ortanca 14 yıl takip sonunda yapılan analizde 1 hastanın PCa'ya bağlı ölümüne engel olmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 12 olarak bulunmuş, bu 12 hastaya tanı koyabilmek için de 234 erkeğin taramadan geçirilmesi gerektiği hesaplanmıştır. Sonuçta tarama ile 14 yıl ortanca takip sonunda PCa'ya bağlı ölümün yarıya indiği ve PCa'da taramanın diğer kanser tarama programlarına (kolo-rektal kanser, meme kanseri) göre daha avantajlı olduğu kanısına varılmıştır (31).

PLCO çalışmasının bir alt analizinde çalışma popülasyonun %35,7'sini oluşturan, ek hastalığı olmayan veya minimal olan 26.175 erkeğe ait sonuçlar tekrar değerlendirilmiştir. Buna göre hastalarda PCa'ya bağlı ölüm, tarama ile (PSA,PRM ve gerektiğinde TRUS eşliğinde biyopsi) %44 azaltılabilmektedir (p=0,03). Aynı analizde 1 hastanın PCa'ya bağlı ölümüne engel olmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 5 olarak hesaplanmıştır. Sonucunda genç ve sağlıklı erkelerde yapılan



tarama ile PCa'ya bağlı ölümlerin ciddi oranda azaltılabileceği ortaya çıkmıştır (32). Ayrıca Göteborg alışması, PLCO alışması alt analiz sonuçları değerlendirildiğinde ERSPC alışması sonrası ortaya çıkan taramanın fazladan tanı ve fazladan tedaviye yol atığının doğru olmadığı ortaya konulmuştur.

EAU kılavuzlarında ilk PSA kontrolü için 40 yaşın baz alınması ve PSA sonucu  $\leq 1$  ng/ml olan erkeklerde 8 yıl aralarla PSA kontrolünün yapılması önerilmektedir. Ayrıca başlangıç PSA'sı  $\leq 3$  ng/ml olan 75 yaşından büyük erkeklerde PCa'ya bağlı ölüm olasılığının çok düşük olması nedeniyle PSA takibi yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir (8).

Tarama konusundaki öneriler ACS (*'American Cancer Society'*) kılavuzlarında biraz daha karmaşıktır. En az 10 yıl yaşam beklentisi olan erkeklerle 50 yaşından itibaren, birinci derece yakınında 65 yaşın altında kanser olan erkeklerle ve Afrika kökenli Amerikalı erkeklerle ise 45 yaşından itibaren, PCa taramasının potansiyel riskleri, faydaları ve kesin olmayan sonuçları konusunda bilgi verilerek tarama için hastanın kendisinin karar vermesi önerilmektedir. Öte yandan 10 yıldan az yaşam beklentisi olan veya 75 yaşın üzerinde ve ek hastalıkları olan erkeklerle tarama önerilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Taramanın PSA'sı  $\geq 2,5$  ng/ml olan erkeklerde yılda 1 defa, PSA'sı  $\leq 2,5$  ng/ml olan erkeklerde 2 yıl aralar ile yapılabileceği belirtilmiştir (33).

Önümüzdeki günlerde her iki kılavuzun Göteborg alışması ve PLCO alışması alt analizine ait veriler eşliğinde güncelleneceği ve tarama konusunda yeni kılavuzların önerileri beklenmektedir.

### **2.1.2 TANI**

PCa tanısında faydalanılan araçlar parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA değeri ve TRUS dur. Ancak kesin tanı için TRUS eşliğinde alınan biyopsi veya operasyon materyalinin histopatolojik değerlendirmesi gerekmektedir.

### 2.1.2.1 PARMAKLA REKTAL MUAYENE

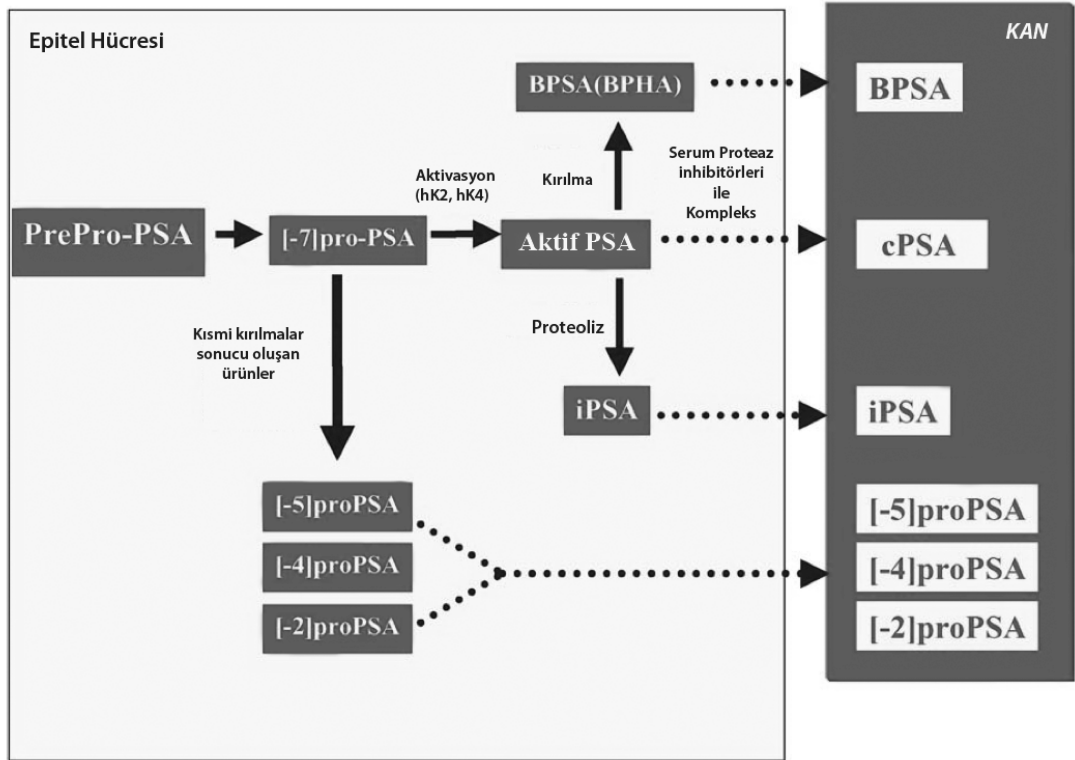
PCa genellikle periferik bölgeden köken alır ve PRM ile saptanabilir. Endüryasyon, nodüller, yüzey düzensizlikleri, prostatın normal şeklinde bozulma PRM'de PCa ile ilgili saptanabilecek değışikliklerdir. RP materyalleri üzerinde yapılan bir çalışmada 0,3 ml'den büyük hacimli tümörlerin PRM ile belirlenebileceği gösterilmiştir (34). Anormal PRM bulgusu, PSA'dan bağımsız olarak kesin TRUS biyopsi endikasyonudur (35).

### 2.1.2.2 PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

PSA prostat duktal ve asiner epitel sitoplazmasından sentezlenip lümene salgılanan kallikrein benzeri bir serin proteazdır. Prostat dışında çok az oranlarda periüretal bezler, endometrium, lakrimal gland ve normal meme dokusunda da sentezlenir. Sentezlenen öncü formu 'preproPSA' dır. Bu molekül indirgenme reaksiyonları ile (-7)proPSA'ya dönüşür. (-7)proPSA 'human kallikrein' 2 ve 4 enzimleri (hK2,hK4) ile aktif PSA'ya dönüşür. (-7)proPSA'nın aktif PSA'ya dönüşümü sırasında ayrıca kısmi kırılmalar sonucu (-2), (-4), (-5) proPSA molekülleri meydana gelir (Şekil 2). Bu proPSA izoformları dolaşıma geçerek serum serbest PSA'nın (*fPSA*) 1/3'lük kısmını oluşturur. Aktif PSA'nın bir kısmı proteoliz sonucu intakt PSA (iPSA), bir kısmı da kırılmalar sonucu aktivitesini kaybederek bPSA'yı oluşturur. Aktif PSA ve ondan oluşan ürünler iPSA ve bPSA serum *fPSA*'nın geri kalan kısmını oluşturur (36).

PSA'nın aktif formunun bir kısmı PSA serum proteaz inhibitörleri ile bağlanarak bir kompleks oluşturur buna kompleks PSA (cPSA) adı verilir. cPSA büyük oranda  $\alpha_1$ -antikimotripsin'e bağlıdır. Serumda ölçülebilen cPSA  $\alpha_1$ -antikimotripsin'e bağlı olan formdur.  $\alpha_2$ -makroglobulin ile bağlı olan PSA tamamen bu molekül tarafından çevrelendiğinden ölçülemez. Bir diğer bağlı form da  $\alpha_1$ -antitripsin ile kompleks yapan formdur ve serumda çok az oranda bulunur (36).

PSA'nın asıl görevi seminal sıvıyı likefiye ederek spermatazonların hareketi için uygun ortam oluşturmaktır. PSA ve PCa arasındaki ilişki ilk kez 1987 yılında Stamey ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada bildirilmiştir (37). PSA bu öncü çalışmadan sonra yaygın kullanım alanı bulmuştur.



**Şekil 2. Prostat epitel hücresi sitoplazmasında PSA aktivasyonu ve oluşan diğer PSA formları.**

### 2.1.2.3 YAŞA ÖZGÜ PSA

PCa olmayan bir erkekte PSA düzeyi prostat epitel hücre miktarı dolayısıyla prostat hacmi ile orantılıdır. Prostat hacmi ve buna bağlı olarak PSA miktarı yaş ile birlikte artış gösterir. Bu nedenle yaşa göre normal PSA değerlerinin kullanımı önerilmiştir (Tablo 2) (38).

**Tablo 2. Yaşa özgü PSA.**

Yaş	PSA Aralığı ng/ml
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Oesterling ve ark.'ın bu çalışmasında 60 yaş altında PSA'sı 0-4 ng/ml arasında olan hastalarda yaşa özgü PSA eşik değerleri kullanılarak normalden 3 kat daha fazla PCa saptandığı bildirilmiştir. Yaşa özgü PSA eşik değerlerinin kullanımı genç erkeklerde (<60 yaş) PSA'nın duyarlılığını artırmaktadır. 60 yaşın üstündeki erkeklerde ise bu eşik değerler ile klinik önemsiz PCa tanısı azalmakta PSA'nın özgüllüğü artmaktadır (38).

#### **2.1.2.4 PSA DANSİTESİ**

PSA dansitesi (PSAD), serum PSA konsantrasyonunun TRUS ile saptanan prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. PSAD ile serum PSA konsantrasyonunun prostat ağırlığına göre düzeltilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemle PSAD'nin özgüllüğünün PSA'ya göre daha yüksek olacağı düşünülmüştür.

PSAD'nin eşik değeri konusunda görüş birliği yoktur. Ancak 0,15 ng/ml/cc ve üzerinde olması PCa lehine değerlendirilirken; 0,15 ng/ml/cc altındaki değerler BPH lehine yorumlanabilir (39). PSAD üst sınır olarak 0,15 ng/ml/cc alındığında, PSA 4-10 ng/ml arasında iken PSA'nın özgüllüğü artmaktadır (40).

TRUS'un kullanılması ve TRUS ile prostat hacminin ölçülmesindeki farklılıklar ile prostattaki epitel/stroma oranındaki farklılıklar pratikte PSAD'nin kullanımını sınırlandırır.

### 2.1.2.5 PSA İVMESİ / PSA İKİLENME SÜRESİ

Zamana göre PSA ölçümü için iki yöntem bulunmaktadır. Yıllık mutlak serum PSA artışı (ng/ml/yıl), PSA ivmesi (PSAV) olarak tanımlanır. PSAV 2 yıl içerisinde en az 6 ay aralıklarla ölçülen 3 PSA değeri kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanır. PSAV'nin 0,75 ng/ml/yıl veya daha üzerinde olması PCa tanısında %95 özgüllük ve %72 duyarlılığa sahiptir (41). Catalona ve ark. yaptıkları bir çalışmada PSA'sı <2,6 ng/ml olan hastalarda PSAV eşik değeri 0,4 ng/ml/yıl alındığında PSAV'nin %81,2 özgüllüğe, %67,3 duyarlılığa sahip olduğunu tespit etmişlerdir (42).

$$PSAV = \frac{1}{2} \left( \frac{PSA2 - PSA1}{zaman (yıl)} + \frac{PSA3 - PSA2}{zaman (yıl)} \right)$$

Bir diğer zamana göre PSA ölçümü PSA ikilenme zamanı (PSADT) dır. Bu değer ölçülen PSA değerlerinin zaman içinde gösterdiği artış olarak tanımlanır. Aslında göreceli olarak saptanan bir değerdir (8). Hem PSAV hem de PSADT tanı dışında ayrıca tedavi sonrası PCa'yı değerlendirmede prognostik öneme sahiptir (43).

ERSPC veri tabanı kullanılarak retrospektif olarak yapılan bir çalışma ile PSA'sı 4,0 ng/ml'nin altında olan hastalarda, çok değişkenli analizde PSAV'nin PCa'yı saptamak için uygun bir tarama aracı olmadığı ortaya çıkmıştır (44). PCa tanısında PSAV ve PSADT'nin kullanım alanı, PSA'nın kansere spesifik olmaması, prostat hacminden ve BPH'dan etkilenmesi nedeniyle kullanımın alanını sınırlamıştır.

### 2.1.2.6 SERBEST PSA ve SERBEST/TOTAL PSA ORANI

Serumda PSA'nın %5 kadarı serbest olarak bulunur. *f/tPSA* oranının PCa, BPH ayırıcı tanısında PSA'dan daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (45). Bu oran PRM bulgusu normal olan, serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasındaki hastalarda riski belirlemede kullanılır.

Prospektif çok merkezli bir çalışmada, PSA'nın 4-10 ng/ml arasında olduğu hastalarda PCa, BPH ayırımında *f/tPSA* oranı için eşik değer %25 olarak kabul edildiğinde %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınıldığı ve kanserin %95'inin saptanabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca tPSA değeri 4-10 ng/ml iken farklı *f/tPSA* oranlarının (Tablo 3) PCa yakalama olasılığı da saptanmıştır (46).

**Tablo 3. Serbest/Total PSA yüzdesine göre prostat adenokarsinomu olasılığı.**

PSA, ng/ml	Kanser Olasılığı, % †	% Serbest/total PSA	Kanser Olasılığı, % ‡
0-2	≈1	...*	...
2-4	15	...	...
4-10	25	0-10	56
		10-15	28
		15-20	20
		20-25	16
		>25	8
>10	>50	...	...

\* Üç nokta verinin uygulanamaz olduğunu göstermektedir.

† PSA değeri 0-10 ng/ml arasında veya >10 ng/ml olan hastalarda kanser olasılığı.

‡ PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda *f/tPSA* oranına göre kanser olasılığı.

### 2.1.2.7 DİĞER PROSTAT KANSERİ BELİRTEÇLERİ

Bir diğer belirteç olan hK2 proPSA'nın aktif PSA'ya dönüşümünde rol oynar. Serumda çoğunlukla serbest bulunur. PCa'lı hastalarda hK2'nin serbest ve bağlı formlarının arttığı saptanmıştır (47). PCA3 prostat masajı sonrası idrar sedimentinde

ölçülen prostata özgü, kodlama yapmayan bir mRNA belirteçidir. PSA'ya göre duyarlık ve özgüllüğü daha yüksektir (48) ve prostat boyutu, prostatit gibi olaylardan etkilenmez (49). Tüm bu belirteçler PSA'nın düşük olduğu durumlarda PCa tanısı için yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak rutin klinik kullanıma girmeleri için daha fazla bilimsel veriye ihtiyaç vardır.

### **2.1.2.8 TRANSREKTAL ULTRASON VE BİYOPSİ**

Teknik olarak TRUS minimal invaziv ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Prostat dokusunun eko özelliklerindeki farklılıklardan yararlanılarak ultrason görüntüleri elde edilmektedir. Genellikle normal bir prostatta kapsül net olarak değerlendirilir. Prostat düzgün sınırlı ekojenik bir yapı olarak gözlenir. Prostatın iç yapısı ultrasonda yaygın, homojen bir eko göstermektedir. Ayrıca transizyonel bölge ve PCa'nın köken aldığı periferik bölgenin ayırt edilmesi mümkündür.

TRUS'un esas klinik önemi ise biyopsi için prostatın çeşitli kısımlarını (taban, orta, apeks gibi) belirlemede kılavuzluk yapmasıdır. TRUS eşliğinde biyopsi 1989 yılında Hodge tarafından prostattan sistematik olarak 6 parasagittal biyopsi (prostat sağ ve sol loblarının taban, orta ve apeksinden) örneği alınması şeklinde tanımlanmıştır. Bu yöntem ile PCa saptama oranı PSA'sı 4-10 ng/ml olanlarda %20-30, >10ng/ml olanlarda ise %50-67 olarak bildirilmiştir (50). TRUS biyopsi uygulamasında, ağızdan veya damar içi kinolon tedavisi ile profilaksi ve ultrason eşliğinde periprostatik blok ile lokal anestezi standart yaklaşım halini almıştır. Farklı çalışmalarda değişik sayılarda ve değişik yerlerden biyopsi alınması önerilmekte ve klinik uygulama farklılıklar göstermektedir (51). EAU kılavuzları 30-40 cc boyutlu prostattan en az 8 örnek biyopsi alınmasını önermektedir (8).

Tekrar biyopsilerin kime, nasıl ve ne zaman yapılacağı konusu ise halen tartışmalıdır. EAU kılavuzlarında tekrar biyopsi, atipik küçük asiner proliferasyonun (ASAP) sadece multifokal olması durumunda veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) olan hastalarda önerilmektedir. İki tekrar biyopsi arasındaki süre uzadıkça kanser saptama oranının arttığı belirtilmekte ancak iki biyopsi

arasında ne kadar süre olması gerektiği belirtilmemektedir. Tekrar biyopsilerle PCa saptama oranları artmaktadır. Bu amaçla standart biyopsi şemaları (Şekil 4) ya da satürasyon biyopsi yöntemi kullanılabilir. Djavan ve ark. PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda ardışık iki biyopsi ile, klinik olarak anlamlı olan kanserlerin büyük bir kısmının yakalanabileceğini 3. ve 4. biyopsilerin sadece seçilmiş (ilk 2 biyopside HGPIN, PSA>10 ng/ml, PSA'da artış olması gibi kötü prognostik faktörleri olan) hastalarda tekrarlanması gerektiğini bildirmişlerdir (52).

Satürasyon biyopsisi prostattan daha fazla örnekleme sağlar. Genellikle en az 2 biyopsi sonucunda kanser saptanamadığı ancak klinik şüphenin devam ettiği durumlarda uygulanan bir tekrar biyopsi yöntemidir. Ağrı kontrolü için bölgesel veya genel anestezi yapılır. Delongchamps ve ark.'ın çalışmasında PCa hikayesi olmayan 48 kadavraya 36 örnek satürasyon biyopsisi yapılmıştır. Sonuçta satürasyon biyopsisinin kanser saptama oranının 18 örnek biyopsi ile aynı olduğu, 12 örnek biyopsinin kanser saptama olasılığının 18 örnek biyopsiye oldukça yakın olduğu ve satürasyon biyopsinin ek fayda getirmediği sonucuna varılmıştır (53).

Lokalize PCa'da AS yapılan hastalarda tekrar biyopsilerde, satürasyon biyopsi tekniği kullanılması ile daha kesin sonuçlar elde edilebilir. Ancak satürasyon biyopsilerinin oldukça invaziv olması, spinal veya genel anestezi gerektirmesi, AS'nin minimal invaziv tedavi mantığına uymamaktadır. Bu nedenle bu konudaki görüş, satürasyon biyopsisinin seçilmiş hasta grubunda kullanılması yönündedir (54). Mevcut AS takip protokollerinin hiçbirinde satürasyon biyopsisi bulunmamaktadır.



## 2.2 HİSTOPATOLOJİ

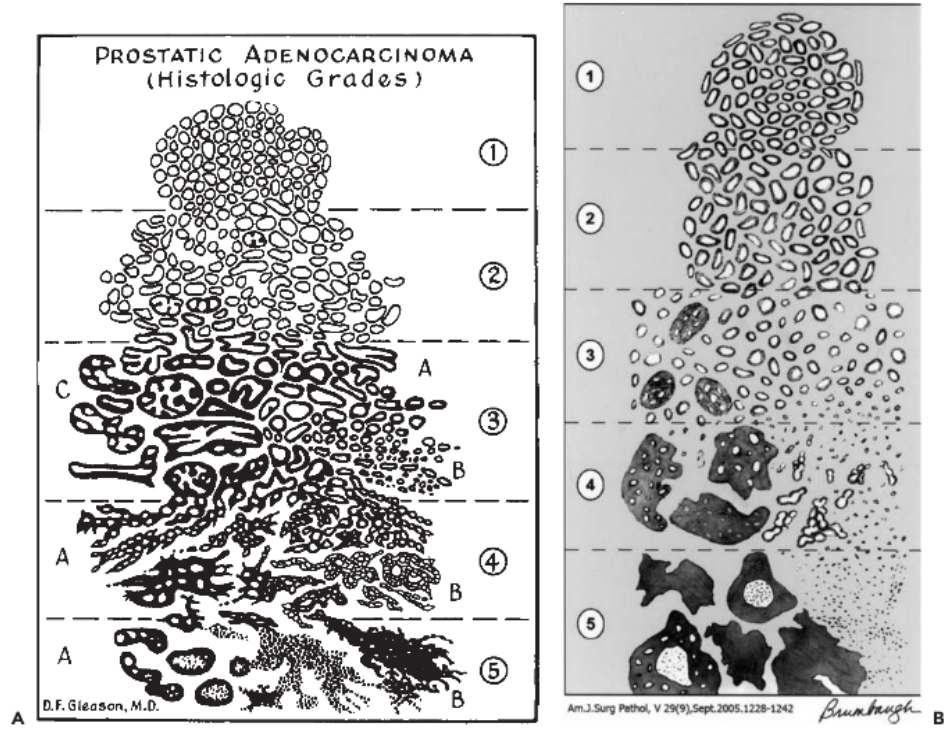
### 2.2.1 GLEASON DERECELENDİRMESİ

PCa'nın %70'i prostatın periferik, %15-20'si santral, % 10-15'i transizyonel bölgesinden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik tip %95 adenokarsinomadır ve çoğu multisentriktir (55).

Tümörün değerlendirmesinde Gleason derecelendirme sistemi en yaygın kabul edilen sistemdir (56,57). Sistem PCa hücrelerinin yapısal özelliklerine göre şekillendirilmiştir. Bu sistem aynı zamanda hastalığın seyri ile yakından ilişkilidir. (58).

Gleason derecesi 2005 yılında ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) tarafından gözden geçirilerek yeniden sınıflandırılmıştır (59). Bu sınıflama uyarınca Gleason derece 3'ün kapsadığı tanım kısıtlanırken, Gleason derece 4'ün kapsadığı tanım alanı genişletilmiştir (Şekil 3, Tablo 4). Sistem temel olarak 40 kat büyütme altında tanınan glandüler patern ve stroma arasındaki ilişkiye dayanır. Mikroskop altında alan olarak en yaygın görülen patern birincil (primer), 2. en yaygın görülen patern ise ikincil (sekonder) Gleason derecesi tayin edilir. Hem birincil hem de ikincil paternler 1'den 5'e kadar numaralandırılır; 1 en iyi, 5 en kötü farklılaşma derecesidir. Sonuçta her iki patern toplanır ve "Gleason toplamı" elde edilir.

Bir tümörün Gleason toplamı yapısal özelliğine göre 2'den 10'a kadar herhangi bir değer olabilir. Gleason toplamı 2 (1+1=2) tümör, tek tip olarak derece 1 alanlardan oluşur, toplam 10 (5+5=10) ise tamamen indifferansiye prostat kanserini gösterir. Gleason'a göre Gleason toplamı 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü diferansiye tümörler olarak sınıflandırılır (58). Ancak daha sonra 5-6'nın orta, 7-10'nun kötü diferansiye olarak kabul edilmesi gerektiği yapılan birçok sağkalım çalışmasında gösterilmiştir (Tablo 7,8).



**Şekil 3. (A) Prostat adenokarsinomu Gleason derecelendirme sistemi. (B) 2005 ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) konferansı, modifiye Gleason derecelendirme sistemi (59).**

**Tablo 4. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2005 modifiye Gleason sistemi.**

<p><b>Grade 1:</b> Sıkışık bir araya gelmiş, ancak tek tek seçilebilen (konfluen olmayan), tek tip, yuvarlak veya oval, orta çaplı asinusların oluşturduğu keskin sınırlı nodül.</p>
<p><b>Grade 2:</b> Patern 1 gibi, ancak tümör nodülünün kenarında bezlerde minimal infiltratif görünüm. Bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiş ve patern 1 'deki kadar tek tip değil.</p>
<p><b>Grade 3:</b> Net seçilen bez yapıları, Patern 1 ve 2'ye kıyasla küçük bezler. Benign bezler arasına infiltrasyon Bez şekil ve boyutlarında belirgin değişkenlik. Düzensiz kontürlü yuvarlak kribriform bez.</p>
<p><b>Grade 4:</b> Birbiriyle birleşmiş mikroasiner bezler. Lümen yapısı zorlukla tanınabilen abortif bezler. Büyük kribriform bezler. Düzensiz kontürlü kribriform bezler. Hipernefroma-benzeri görünüm.</p>
<p><b>Grade 5:</b> Glandüler diferansiyasyon yok. Solid tabakalar, kordonlar veya tek tek hücreler. Merkezinde komedonekroz bulunan papiller, kribriform veya solid hücre kümeleri.</p>

### 2.2.2 EVRELEME

Tarihsel olarak bakıldığında bir çok evreleme sistemi olmasına rağmen, günümüzde PCa evrelemesinde en yaygın olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Klinik evreleme, hastalığın yaygınlığının PRM, serum tümör belirteç, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmesidir (60). TNM sistemi ile evrelemede histopatolojik değerlendirme kesinlikle gerekmektedir. UICC (*International Union Against Cancer*) ve AJCC (*American Joint Cancer Commite*) tarafından 2010 yılında güncellenen PCa TNM sınıflaması Tablo 5’de ve PCa evrelemesi Tablo 6’da görülmektedir. 2010 TNM sınıflamasında bir öncekinden farklı olarak, patolojik evrelendirme (pT) mikroskobik mesane boynu invazyonu T4 değil T3a olarak sınıflandırılmış ve Gleason derecesi ve preoperatif PSA değeri evrelemede kullanılmaya başlanmıştır (61).

**Tablo 5. Prostat kanserinde TNM-2010 sınıflaması.**

Primer Tümör (T)	
<b>Klinik (cT)</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör varlığına dair kanıt yok
T1	Palpasyon veya görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun %5'inde veya daha azında histolojik olarak tesadüfen saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden daha fazlasında histolojik olarak tesadüfen saptanan tümör
T1c	İğne biyopsisi sonrasında saptanan tümör (örneğin yüksek PSA değeri nedeniyle)
T2	Tümör prostata sınırlı
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki lobu da tutan tümör
T3	Tümör prostat kapsülünü aşmış
T3a	Tek taraflı veya çift taraflı kapsül dışına yayılım
T3b	Tümör seminal vezikülleri tutmuş
T4	Tümör seminal veziküller dışında, dış sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvik duvar gibi komşu yapıları tutmuş
<b>Patolojik (pT)</b>	
pT2	Tümör organa sınırlı
pT2a	Tek taraflı, prostatın yarısı veya daha azı tutulmuş
pT2b	Tek taraflı, prostatın yarısından fazlası tutulmuş
pT2c	Çift taraflı hastalık
pT3	Prostat dışına taşma
pT3a	Prostat dışına taşma veya mikroskopik mesane boynu tutulumu
pT3b	Seminal vezikül tutulumu
pT4	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar tutulumu
<b>Bölgesel Lenf Düğümleri (N)</b>	
<b>Klinik</b>	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu(-ları) metastazi
<b>Patolojik</b>	
pNx	Bölgesel lenf nodu incelenmemiş
pN0	Pozitif bölgesel lenf nodu yok
pN1	Bölgesel lenf nodu(-ları) metastazi

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu(-ları) tutulumu
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik tutulumu olmaksızın diğer bölge(-lerin) tutulumu

**Tablo 6. Prostat adenokarsinomu TNM sınıflamasına göre evre ve prognostik gruplandırması.**

Evre	Primer tümör	Bölgesel lenf düğümü	Uzak metastaz	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
IIB	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
	T2c	N0	M0	Herhangi bir PSA	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Herhangi Gleason
III	T1-2	N0	M0	Herhangi bir PSA	Gleason ≥8
	T3a-b	N0	M0	Herhangi bir PSA	Herhangi Gleason
IV	T4	N0	M0	Herhangi bir PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir PSA	Herhangi Gleason

### 2.2.3 PROSTAT DIŞINA TAŞMA

Prostat dışına taşma (EPE) terimi, tümörün prostat sınırları (kapsül) dışında veya periprostatik yağlı dokuda görülmesi (kapsül penetrasyonu) durumunda kullanılır.

EPE'nin klinik önemi, saptanması halinde hastalığın T3 olması yani lokal ileri evre hastalık grubuna taŐınmasıdır. Wheeler ve ark. yaptıkları çalışmada EPE'nin rekürrens riskini belirlemede önemli bir faktör olduğunu göstermiŐlerdir. Çalışmada lenf nodu ve seminal vezikül invazyonu yapmamıŐ, prostata sınırlı kanserde ilerlemesiz 10 yıllık sağkalım %89, sadece EPE olan kanserde %67 olarak bildirilmiştir. Ayrıca sadece prostat kapsülü içinde, kapsül dışına taŐmamıŐ kanser olması (kapsül invazyonu) durumunda da rekürrens riskinde artış olduğunu belirtmiŐ ve patolojik olarak bildirilmesini önermiŐlerdir (62).

Prostat apeksinde kapsül bulunmaması nedeniyle bu bölgede EPE'nin nasıl tanımlanacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Aynı zamanda bu bölgede invazyon için pT4 tanımlaması bulunamaz. Mesane boynu düz kas liflerine olan mikroskopik invazyonda, EPE yani pT3a olarak değerlendirilmektedir. Prostat apeksi ve posterolaterali genellikle EPE'nin sık olduğu bölgelerdir ve bu bölgelerdeki kapsül invazyonu da EPE olarak değerlendirilmelidir. (63-65).

### 2.3 TEDAVİ

Lokalize PCa tedavisinde, onkolojik açıdan benzer sonuçlara sahip olan seçenekler mevcuttur. Her ne kadar onkolojik sonuçlar benzer olsa da tedaviye bağlı görülen yan etkiler birbirinden çok farklıdır. Bu durum tedavi seçimi konusunu karmaŐıklaŐtırmaktadır.

## **2.3.1 TEDAVİ ERTELENMESİ**

### **2.3.1.1 YAKIN İZLEM**

Yakın izlem (WW) protokolü küratif bir tedavi değildir. Hastalıkta ilerleme olana kadar beklenerek, ilerleme geliştikten sonra hormonoterapi ve/veya palyatif tedaviler uygulanır. Bu sayede hastaların ciddi yan etkilere maruz kalmadan yaşam kalitesi korunmuş olur.

Bu protokol 90'lı yıllarda, PSA öncesi dönemde öne sürülmüş, ileri yaşta olan veya yaşam beklentisi uzun olmayan erkeklerde bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (66,67). SPCG-4 (İskandinav Kanseri Grup-4) çalışmasının sonuçlarında ortalama 8,2 yıllık takip sonrası WW ve RP grupları arasında sadece genel sağkalım yönünden çok az farklılık olduğu ancak lokal ilerleme ve metastaz açısından RP grubu lehine ciddi bir farklılık olduğu bildirilmiştir (68). Çalışmanın 3 yıl sonra yapılan güncellemesinde ise ortalama takip süresi 10,8 yıl sonra PCa mortalitesi ve metastaz açısından her iki grup arasında çok az bir farklılık olduğu ve cerrahiden 10 yıl sonra bu farklılıkta değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır (69). Sonuç olarak WW, hastalığa özgü yaşam beklentisinin, hastaya özgü yaşam beklentisinden uzun olduğu durumda tercih edilebilecek bir yöntemdir (70).

### **2.3.1.2 AKTİF İZLEM**

PSA'nın kullanıma girmesi ile 90'lı yıllardan itibaren tanı oranı ciddi bir artış göstermiştir (26). Bu da erken saptanan lokalize PCa'ların tedavisinin nasıl olacağı konusunda yeni yöntemlerin şekillenmesine neden olmuştur.

Yapılan otopsi çalışmalarında elde edilen verilere bakıldığında toplumda PCa oranının %30-40 civarında olduğu görülmüştü (71). ABD istatistiklerine bakıldığında

ise yaşam boyu PCa olma olasılığı %15,9 olarak bildirilmiştir. Bu da, bir grup hastada, hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan, hastaların PCa nedeniyle değil PCa ile birlikte öldüklerini düşündürmektedir (26).

Elde edilen bu verilere dayanılarak bazı PCa olgularının klinik olarak önemsiz olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (72). Klinik önemsiz olduğu düşünülen PCa hastalarının tedavisinde, tedavinin geciktirildiği, ancak sonuçta kesin tedaviyi amaçlayan AS yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. AS'de WW'den farklı olarak hastalara gerektiğinde radikal tedaviler uygulanmaktadır. WW'de ise takip ve gereklilik halinde palyatif tedaviler uygulanmaktadır. Bazı PCa'lı hastalarda RP ya da RT en uygun tedavi seçeneği iken, bazılarında ise AS ve WW en uygun yaklaşım olabilir.

PCa'da AS definitif tedavi seçeneklerinden biri olmasa da onlardan yardım alan, sıkı takip ölçütleri ile donatılmış etkin bir yaklaşımdır. AS sayesinde çok sayıda hasta definitif tedavi yöntemlerinin morbiditesi ve bozulmuş yaşam kalitesi gibi yan etkilerinden korunmuş olacaktır.

Lokalize PCa'da AS'nin risk ve yarar açısından definitif tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır (8,73-76). Ancak bu çalışmaların uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. Yine de bazı epidemiyolojik araştırmalara ait bilimsel bulgu ve kanıtlar kullanılarak WW ve AS politikası savunulabilir.

Albertsen ve ark.'ın yaptığı retrospektif bir çalışmada PCa'lı 767 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. WW yapılan hastalarda PCa'ya bağlı ölüm Gleason toplamı 6 olanlarda %27, Gleason toplamı 5 olanlarda ise %14 olarak bildirilmiştir (5).

SPCG-4 çalışmasında hastalar WW ve RP yapılan iki gruba randomize edilmiştir. Bu çalışmada WW grubunda 12 yılda PCa'ya bağlı ölüm oranının %17,9 olduğu, yani bu gruptaki hastaların %82,1'inin RP'den ve RP'nin yan etkilerinden



korunduğu gösterilmektedir. Ayrıca RP PCa'ya bağlı ölüm riskini WW'ye göre %35 (RR: 0,65, p=0.03) azaltmaktadır. Bu da AS'de dikkatli takip ile ilerleme durumunda hastaların yaklaşık 1/3'nde hastalığa bağlı mortalitenin azaltılabileceğini göstermektedir (69).

AUA 2011 genel oturumunda yeni sonuçları bildirilen ('late breaking news') PIVOT ('The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial') alışmasında 1994-2002 yılları arasında ölçütlere uygun 5023 hasta saptanmış, ancak hastaların büyük bir bölümü onam alınamadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuçta 731 hastanın RP ve WW gruplarına randomizasyonu yapılabilmemiştir. Ortanca 10 yıl takip sonuçlarına göre, tüm nedenlere bağlı ölümde ve PCa'ya özgü sağkalımda RP ve WW grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sadece yüksek risk PCa alt grubunda RP'nin WW'e göre avantajlı olduğu bildirilmiştir (HR: 0,40; CI[0,16–1,00; p=0,04) (77).

AS'de asıl amaç definitif tedavi şansını kaybetmeden sadece zamanla tedavi edilmesi gereken hastaların belirlenerek diğer hastaların fazladan tedaviye ve tedavinin yan etkilerine maruz bırakılmamasıdır. Bu nedenle AS sadece seçilmiş düşük risk PCa'lı (DRPCa) hastalara önerilmelidir. Seçim ölçütlerinde kesin olan ortak bir görüş olmasa da genel olarak kabul gören ölçütler, tümörün klinik evresi, Gleason derecesi ve PSA ile oluşturulmuştur. D'Amico ve ark.'ın Gleason  $\leq 6$ , T1c-T2a ve PSA  $\leq 10$  ng/ml ölçütlerinden oluşan (Tablo 7) 'düşük risk grubu'(78), ile Epstein ve ark.'ın eklediği kanserli örnek sayısının  $\leq 2$  ve kanserli örneklerde kanser yüzdesinin  $\leq 50\%$  (Tablo 8) olduğu 'klinik önemsiz kanser' ölçütlerinden oluşan hastalar temelinde şekillenmektedir (79). AS politikası uygulanacak hastalar ne kadar genç ise seçim ltleri de o kadar sıkı tutulmalıdır. Yaşlı ve eř hastalıkları (komorbidite) nedeniyle yaşa özgü yaşam beklentisi kısalımış hastalarda, kesin tedavi şansını yitirme kaygısı daha az olduğu düşünülerek, bu hastalarda D'Amico ve ark.'ın düşük risk grubu ltleri kullanılabilir.

**Tablo 7. D'Amico risk sınıflaması.**

<b>Düşük Risk</b>	PSA <10ng/ml ve Gleason ≤6 ve cT1c-cT2a
<b>Orta Risk</b>	Gleason toplamı 7 veya PSA 10-20 ng/ml veya cT2b
<b>Yüksek Risk</b>	Gleason >8 veya PSA >20 ≥ cT2c

**Tablo 8. Klinik T1c tümörlerin Epstein sınıflaması.**

<b>Klinik Önemsiz Tümör</b>	<b>Minimal Tümör</b>	<b>İlimlı Tümör</b>	<b>İleri Tümör</b>
TH <0,2cm <sup>3</sup>	0,2<TH<0,5cm <sup>3</sup>	PS, TH ≥0,5cm <sup>3</sup>	FKP veya BKP, Gleason skoru ≥7
ve	ve	veya FKP, Gleason toplamı <7	veya BKP, sınırlar(+)
PS	PS	veya BKP, Gleason	veya
ve	ve	toplamı <7 ve sınırlar(-)	SV(+)
SV(-)	SV(-)		Veya LN(+)
ve	ve		
LN(-)	LN(-)		
ve	ve		
Gleason derecesi 4 veya 5 içermeyen	Gleason derecesi 4 veya 5 içermeyen		

TH: Tümör hacmi; PS:Prostata sınırlı; FKP: Fokal kapsüler penetrasyon; BKP: Bariz kapsüler penetrasyon; LN: Lenf nodu.

AS ile ilgili en önemli sorun, izlem protokolü ile klinik ilerleme gösterecek veya gösterebilecek tümörün varlığını ayırt etmektir. Mevcut AS çalışmalarında kullanılan prognoz ve progresyon (ilerleme) göstergeleri, PSA kinetiği, PRM ve biyopsi bulguları yanında, yeni moleküler belirteçler ve görüntüleme teknikleri bu sorunun çözülmesine katkıda bulunabilecektir. Radyolojik görüntüleme tekniklerindeki ilerleme, indeks kanseri belirleme, takip etme ve lokalize tedavilerin seçiminde kullanılmak üzere ümit vermektedir (80). Puech ve ark.'ın yakın zamanda yayımladıkları dinamik kontrastlı (gadolinum) MRI ile RP patolojik materyallerinin korelasyonuna dair bir yazıda 0,5 ml'den küçük tümörlerin, dinamik kontrastlı MRI ile %86 duyarlık ve %94 özgünlük ile tespit edildiği bildirilmiştir (81). Fradet ve

ark.'ın yaptıkları bir çalışmada AS ile takip edilen hastalarda MRI, MR spektroskopisi ve TRUS ile değerlendirme yapılmıştır. Bu yöntemlerden herhangi birinde şüpheli görülen lezyonlardan TRUS biyopsisi ile doku tanısı yapılmıştır. Sadece MRI patolojik ilerleme (derece artışı ve/veya evre artışı) olan lezyonları yüksek oranda doğru olarak saptayabilmiştir (82). Bu gibi gelişmeler sayesinde zamanla klinik önemsiz kanser tanısı kolaylaşabilir ve belki de bu yolla yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkabilir.

### **2.3.2 RADİKAL PROSTATEKTOMİ**

Kanser kontrolü için prostat cerrahisi 1940'larda başlamıştır. Ancak komplikasyonlar nedeniyle 70'lerden sonra seçilmiş vakalarda düşük miktarda kanama ve cerrahi sınırlarda tümör kalmadan uygulanabilmesiyle yaygın olarak kullanıma girmiştir (83).

RP için ideal hasta tipi, en az 10-15 yıl yaşam beklentisi olan, ek hastalığı az, göreceli olarak genç hastalardır. Bununla birlikte, tanıda serum PSA değeri 10 ng/ml'den düşük olan hastalar RP için ideal hasta grubuna girer. EAU kılavuzlarında RP'nin düşük ve orta risk lokalize PCa hastalarına (cT1a-T2c, Gleason 2-7, PSA  $\leq$ 20 ng/ml ve en az 10 yıl yaşam beklentisi olan) endike olduğu belirtilmektedir. Yüksek risk lokalize PCa'lı hastalarda ise hastanın durumuna göre karar verilmesi önerilmektedir (8).

Biyopside saptanan histolojik derecelerin hiçbiri RP için kontrendikasyon oluşturmaz. Toplam kanserli örnek sayısı ve yüzdesi ile tümör hacmi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Tümör hacmi EPE'nin ve pozitif cerrahi sınırın bir göstergesidir (62,84). Yapılan çalışmaların hemen hepsinde biyopside kanserli örnekteki kanser yüzdesinin patolojik evreyi ve biyokimyasal nüksü öngörebileceği, çok değişkenli analizlerle ortaya konulmuştur (8).

Operasyonun TRUS biyopsiden ne kadar süre sonra olması gerektiğine dair kesin bir görüş yoktur. Ancak sinir koruyucu RP planlanıyorsa, biyopsi sonrası 6-8

hafta beklemenin desmoplastik reaksiyonları azaltacağı ve bu sayede cerrahi diseksiyonun kolaylaştığı bildirilmiştir (85). Tanı sonrası RP'ye kadar geçen sürenin 150 güne kadar uzamasının sağkalıma olumsuz etkileri olmadığı bildirilmiştir (86,87).

Ameliyat için seçilecek anestezi yöntemi spinal, epidural veya genel anesteziden biri olabilir. Salonia ve ark.'ın 2004 yılında yayımladıkları bir çalışmada, spinal anestezi ile daha az kanama olduğu bildirilmiştir. Ayrıca prostat diseke edilene kadar kısıtlı damar içi sıvı verilmesi ve hastanın diseksiyon bittikten sonra hidrate edilmesi ile hastalarda kanamanın %30 daha az olduğu bildirilmiştir (88).

Operasyon sırtüstü pozisyonda, göbek altı orta hat insizyon ile yapılır. Operasyonun en önemli yeri dorsal venin kontrolüdür. Operasyon süresince kanama ortalama 1000 ml civarındadır. Kanama kontrolünün iyi olduğu hastalarda kanser kontrolü daha iyi olur. Ayrıca sfinkterin korunması ile kontinansda, sinirlerin net görülmesi ile de erektil fonksiyonda daha iyi sonuçlar elde edilir (85).

### **2.3.2.1 LENF NODU DİSEKSİYONU**

RP'nin bir parçası olan lenf nodu diseksiyonu (LND) son yıllarda güncel bir konu olarak tartışılmaktadır. Lenfografi çalışmaları prostat lenfatiklerinin en çok obturator, eksternal iliak, internal iliak ve pre-sakral lenf nodlarına drene olduğunu göstermiştir (89). Ancak yapılacak LND için hastaya göre karar verilmelidir. PSA <10 ng/ml, biyopsi Gleason toplamı <7 olan hastalarda sınırlı LND'nin (obturator fossa ve eksternal iliak lenf nodları) yeterli olduğu görüşü bildirilmektedir (90). Ancak PSA<10 ng/ml, biyopsi Gleason toplamı  $\geq 7$  olan orta riskli hastalarda genişletilmiş LND'ye ihtiyaç vardır (91). Genişletilmiş LND'de obturator fossaya ek olarak eksternal ve internal iliak arter çevresindeki lenfatikler de çıkartılmaktadır. İyi bir genişletilmiş LND'de ortalama 20 lenf nodu çıkartılmış olmalıdır. LND'nin evreleme dışında ayrıca tedaviye de katkısı bulunmaktadır (92). EAU kılavuzunda orta risk hastalarda nomogramlara göre lenf nodu pozitifliği olasılığı %7'den büyük olan ve tüm yüksek riskli hastalarda LND yapılması önerilmektedir (93).

### 2.3.3 EKSTERNAL RADYOTERAPİ

Son yıllarda RP ve RT kabul edilebilir yan etki profilleri, benzer biyokimyasal kontrol ve genel sağkalım oranlarıyla, lokalize PCa'lı hastalara eşdeğer tedavi seçenekleri olarak sunulmaktadır. Erken evre PCa tedavisinde uzun dönem takip sonuçları olan RP ve RT serilerinde birbirine yakın sonuçlar bildirilmektedir (94).

RT her yaştan, özellikle ek hastalığı olan hastalarda yüksek dozlu tedavilerle uzun dönem kontrol sağlaması, hormon ablasyonu ile beraber kullanıldığında yüksek risk grubundaki hastalarda kür şansı sunması, inkontinans açısından düşük risk taşınması, prostat dışına olan uzanımların da tedavi edilme olanağının bulunması nedeniyle tercih edilebilecek bir yöntem olarak yerini korumaktadır. Önceden yapılmış pelvik RT, rektumda aktif inflamatuvar hastalık varlığı, düşük mesane kapasitesi ve kronik diyare eksternal RT uygulaması için kontrendikasyonlardır.

RT'nin amacı, tümör içeren dokuya en etkili yüksek dozu verirken, çevredeki sağlıklı dokuların aldığı dozu en aza indirmektir. Bilgisayarlı tomografi ile planlama sistemleri sayesinde prostat konumu daha iyi belirlenebilmektedir. Ayrıca yeni teknikler tedavinin başarısını daha da artırmaktadır. 3-boyutlu konformal RT'de ('3D-CRT') görüntüleme yöntemleri ile alınan görüntülerden oluşturulan bir model ile prostatın 3-boyutlu olarak ışın alması sağlanabilmektedir. Yoğunluğu ayarlanmış RT ('IMRT'), uygulanan ışının değişik yoğunluklarda verildiği 3D-CRT'nin geliştirilmiş halidir. '*Cyberknife*' ise IMRT tekniğinin kullanıldığı hareketli robotik bir kol yardımıyla prostata farklı planlardan ışın verilmesini sağlayan bir yöntemdir. Tüm bu yöntemler ile eskiden uygulanan kobalt radyoterapiden linear akseleratör, 3D-CRT, IMRT ve en sonunda '*cyberknife*' teknolojisine doğru prostatın aldığı doz artırılmakta ve risk altındaki etraf sağlıklı dokular daha iyi korunmaktadır

### 2.3.3.1 RADYOTERAPİ SONRASI TAKİP

RT sırasında asiner hücrelerin parçalanması sonucu dolaşıma salgılanan PSA nedeniyle hastaların az bir kısmında serum PSA düzeylerinde geçici yükselmeler (*'bounce'*) görülebilir (95). RT sonrası PSA düzeyi 1-2 yıl içinde yavaş yavaş düşerek *nadir* (minimum) seviyesine ulaşır. Hormon kullanımı olsun veya olmasın, eksternal RT sonrası ulaşılan PSA nadir değerinden 2 ng/ml veya daha fazla artış, biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir (96). Küratif RT sonrası sonuçların bildirilmesinin bir başka yolu da yapılan prostat biyopsileridir. Tümörün mikroskopik olarak kaybolması, fibrozis, glandüler yapıların obliterasyonu ve prostat içinde kalsifikasyonlar RT sonrası rapor edilen değişikliklerdir. Günümüzde, PSA gibi değerli bir belirtecin varlığında, RT sonrası biyopsilerin ancak PSA artışı olduğunda ya da bir çalışma dahilinde yapılması önerilmektedir (97).

## 2.4 PROSTAT KANSERİNDE 5- $\alpha$ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE KİMYASAL PROFİLAKSİ

5- $\alpha$  redüktaz enzimi Tip 1 (karaciğer, deri ve beyinin bir kısmında) ve Tip 2 (prostat, saç folikülü ve androjen duyarlı dokularda) olmak üzere iki tiptir. Testosteronun daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştüğü biyokimyasal reaksiyonda rol alır.

5- $\alpha$  redüktaz enzimi defketine yol açan homozigot mutasyon olan erkek psödohermfroditlerde prostat ince bir tabaka halinde görülür. Bu hastalarda testosteron seviyesi yüksek olduğu halde DHT bulunmaz ya da çok düşüktür. Prostat epitel hücreleri gelişim için DHT'ye ihtiyaç duyarlar. Bu hastalardan yapılan biyopside stromal doku normal olmasına karşın epitelyal hücreler atrofik veya diferansiasyona uğramamış halde bulunur. Bu bulgulardan yola çıkarak 5- $\alpha$  redüktaz enziminin ve bu enzimin blokörü olan 5-ARI'nın prostat hücreleri üzerindeki etkileri ve bunun klinik önemi araştırılmaya başlanmıştır (98).

5-ARI'nın anti-androjen etkileri diğer non-steroid anti-androjenlerden daha azdır. Finasterit enzimin sadece Tip 2 izoformunu inhibe ederken, dutasterit her iki izoenzimi de bloke eder. Klinik kullanımda asıl amaç BPH'nin tedavisinde alt üriner sistem semptomlarının iyileştirilmesidir. Yan etkileri arasında libidoda azalma, jinekomasti, ejakülatuar bozukluk ve erektil disfonksiyon bulunur.

Yapılan çalışmalarda 5-ARI'nın prostat epitelyal hücrelerinde atrofi ve apoptosis üzerine etkileri olduğu bulunmuştur (99). Bu etki sadece normal prostat epiteli üzerinde değil hiperplazik prostat dokusu, prostatik intraepitelyal neoplazi hücreleri ve PCa hücreleri üzerinde de gösterilmiştir (100).

PCa sıklığının fazla olması nedeniyle PCa'ya bağlı morbidite ve mortalite ciddi bir sağlık sorunudur. PCa oldukça yavaş ilerler ve androjenler ile doğrudan ilişki içerisindedir. Bu gerekçelerden yola çıkılarak PCa'da kimyasal profilaksi (*'chemoprevention'*) bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Kimyasal profilaksinin mevcut premalign ve malign süreçleri geriye çevirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır ancak gelişme riski olan hastalığı ve hastalığın tedavisinin yaratacağı riskleri azaltabilir.

PCPT çalışmasında 55 yaş üstü, anormal PRM bulgusu olmayan, tPSA seviyesi 3 ng/ml'den daha az 18.882 erkek finasterit ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bunlardan finasterit grubunda 4368 hasta, plasebo grubunda 4692 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Her iki gruba klinik gereklilik olduğunda ve 7 yıllık takibin sonunda TRUS biyopsi yapılmıştır. Finasterit grubunda %18,4 hastada, plasebo grubunda %24,4 hastada PCa saptanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede 7 yıl sonunda finasteritin PCa prevalansını %24,8 azalttığı tespit edilmiştir. Fakat hastalar PCa derecesine göre değerlendirildiğinde yüksek derece (Gleason toplamı  $\geq 7$ ) PCa saptanma oranının finasterit grubunda %25,5 daha fazla olduğu görülmüştür (4). Finasteritin yüksek dereceli PCa'yı artırması konusunda bir çok hipotez ortaya atılmıştır. Bu hipotezlerden geçerliliği en fazla olana göre finasterite bağlı olarak prostat hacmi azalmış ve bu sayede biyopsi ile küçük prostattan göreceli olarak daha

fazla miktarda örnek alınmasına bağlı olarak yüksek dereceli PCa daha fazla saptanmıştır. Bu hipoteze göre bir başka çalışmada PCPT çalışması prostat hacimlerinde bir düzenleme yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. PCPT çalışmasında finasterit grubunun prostat hacmi plaseboya göre %25 daha düşük gözlemlenmiştir. Geliştirilen bir matematiksel model uyarınca prostat hacmi arttıkça yüksek derece kanser saptama oranının azaldığı görülmüş ve PCPT çalışmasında prostat hacminin azalması ile örnekleme oranının arttığı ve yüksek dereceli kanser saptama oranının buna bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (101).

REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*) çalışması PCPT'den öğrenilen bilgiler doğrultusunda daha bilinçli planlanmıştır. Yaşı 50-80, PSA seviyeleri 2,5-10 ng/ml arasında olan ve çalışma öncesi 6-12 ay içinde bir defa negatif TRUS biyopsisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 4 yıllık çalışma süresince klinik gereklilik halinde veya 2. ve 4. yıllarda takip biyopsisi planlanmıştır. PCPT çalışmasından farklı olarak biyopsiler 6 örnek değil 10 örnek alınmıştır. 8122 hasta randomize edilmiş ve bunlardan en az 1 defa biyopsi yapılmış olan 6729 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Biyopsi sonuçlarına bakıldığında dutasterit grubunda PCa saptanma oranı %19,9, plasebo grubunda %25,1 olarak tespit edilmiştir. Buna göre dutasterit grubunda risk %22,8 oranında rölatif olarak azalmıştır. Yüksek derece PCa (Gleason toplamı 7-10) saptanma oranında plasebo ve dutasterit grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,81$ ). Gleason toplamı  $\geq 8$  olan alt grup incelendiğinde ilk 2 yıl PCa riski için her iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır (dutasterit grubunda 29, plaseboda 19 hasta [ $p=0,15$ ]). Ancak 3. ve 4. yıllarda saptanan Gleason toplamı  $\geq 8$  PCa dutasterit grubunda plaseboya göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.003$ ). REDUCE çalışmasında tüm hastalardan 10 örnek biyopsi alınması, çalışma sonunda prostat hacimlerinin her iki grupta benzer dağılımı ile prostattan yeterli örnekleme yapılabildiği bu sayede her iki grup arasında homojen dağılım sağlamıştır. PCPT çalışmasında ortaya çıkan 5-ARI'nın yüksek risk PCa'yı artırdığı sonucu bu çalışmada doğrulanamamıştır. Ancak bu çalışmada da 2. yıldan sonra yüksek risk PCa saptanma riski göreceli olarak arttığından 5-ARI'nın etkileri halen



netleşmemiştir. Her iki grup arasında genel sağkalım açısından ortalama 4 yıl takipte anlamlı farklılık saptanmamıştır (102).

5-ARI'nın kimyasal profilaksi amacıyla kullanımına yönelik ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) ve AUA tarafından 2008 yılında yayımlanan klinik uygulama kılavuzunda, hastalara 5-ARI'nın PCa riskini azalttığı ancak sifira indirmedeği, PCPT çalışması sonuçlarına göre yüksek risk PCa oranının arttığı, ancak bunun nedenlerinin açıklanması gerektiği, 5-ARI ile yapılan kimyasal profilaksinin genel sağkalıma 7 yıl sonraki etkilerinin bilinmediği anlatılarak hastaların bu bilgiler ışığında kendilerinin karar vermesi önerilmiştir. 5-ARI'nın kimyasal profilakside kullanımı için ilaç firmaları tarafından FDA'ya (Amerikan gıda ve ilaç dairesi) yapılan başvuru sonrası FDA tarafından 22.02.2011'de yapılan açıklama ile dutasterit ve finasterit'e PCa'da kimyasal profilaksi için ruhsat verilmediği bildirilmiştir (11).

## 2.5 MİNİMAL ANDROJEN BLOKAJI

PCa tedavisinde 5-ARI ve non-steroid antiandrojenler (örn. bikalutamit, flutamit) birlikte kullanılmaktadır. 5-ARI prostat dokusunda testosteronun DHT'ye dönüşümünü engeller, non-steroid antiandrojenler ise bir sonraki aşamada sitoplazmik DHT reseptörlerine yarışmalı inhibisyon ile bağlanarak DHT aktivitesini bloke ederler. Prostatta testosteron-DHT dönüşümü bloke edildiğinden, DHT düzeyi azalır, ancak serum testosteron düzeylerinde değişme olmaz. Bunun sonucu olarak hastalarda libido, erektil fonksiyon ve kas kitlesinde azalma gibi yan etkiler en aza indirilmiş olur. Bu tedaviye *minimal androjen blokajı veya periferik androjen blokajı* adı verilmektedir. İleri evre veya biyokimyasal rekkürens sonrası tedavide deneysel olarak kullanılmaktadır (103). Barqawi ve ark. yaptıkları bir çalışmada, tedavi ile PSA nadir (minimum) değeri 0,1 ng/ml'ye kadar inen hastalarda daha iyi olmak üzere olumlu sonuçlar alındığını bildirmiştir (104). Yapılan tüm çalışmalarda ortak ajan olarak finasterit kullanılmıştır. Oh ve ark. definitif tedavi sonrası PSA nüksü olan veya yeni tanı almış metastatik PCa'lı hastalarda 250 mg flutamit ve 5 mg finasterit tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Bu hastalara değişik zamanlarda

kastrasyon yapılmış ve çalışmada kastrasyon olmadan geçen zaman da değerlendirilmiştir (ortanca 37 ay). Çalışmada takip süresi ortanca 88 aydır. Hastaların tedavisine ek olarak yapılan cerrahi kastrasyon sonrası PSA düzeylerinde ortalama %89 düşüş olduğu saptanmıştır. 5 yıllık genel sağkalımın %65 olduğu ve bu tedavinin hormona duyarlı PCa için sağkalıma yaklaşık 4 yıllık katkısı olduğu bildirilmiştir (105). Çalışmaların hiçbirinde kontrol grubu yoktur ve bu tedavi daha büyük sayılı kontrollü çalışmalara ait veriler ortaya çıkana kadar sadece araştırma amaçlı olarak önerilmektedir (106).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2002 –Nisan 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Kliniği'nde lokalize PCa tanısı ile AS yapılan yaşları 52 ile 84 arasında değişen toplam 90 hastanın bilgileri geriye dönük kayıtlara dayalı olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların 3'ü TRUS biyopsi patolojisinde Gleason toplamı 3+3'den fazla olması, 9'u GnRH analogları ve/veya anti-androjenler (bikalutamid) veya 5-ARI tedavi kullanmaları, 2'si PSAD'nin yüksek olması, 3'ü tekrar biyopsilerinin olmaması ve 4'ü tıbbi kayıtların yetersiz olması nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Hesaplamalar toplam 69 hasta üzerinden yapıldı.

Hastaların hepsi rutin ürolojik değerlendirmeden geçirilmiş, PRM yapılmış, serum PSA değerleri kontrol edilmiştir. Hastalar 2010 TNM sistemine göre evrelendirilmiştir. TRUS biyopsi sonucu PCa saptanmış AS'ye alınan tüm hastalara ilk iki yıl 3 ayda bir PSA kontrolü, 6 ayda bir PRM, ikinci yıldan sonra 6 ay aralarla PSA kontrolü yapılmıştır. PSA yüksekliği veya anormal PRM varlığında hemen, aksi takdirde birinci yıl ve üçüncü ve yedinci yıl biyopsi tekrarı yapılmıştır. Tekrar biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde kanser saptanan hastalarda Gleason toplamında, kanser saptanan örnek sayısında veya kanserli örneğin kanser yüzdesinde artış olması 'patolojik ilerleme' kabul edildi. Patoloji sonucunda Gleason toplamları farklı birden fazla örnek saptanan hastalarda, Gleason derecesi yüksek olan örneğe ait Gleason toplamı kullanıldı. Hastaların çalışmaya dahil edilme ölçütleri Tablo 9'da gösterildi.

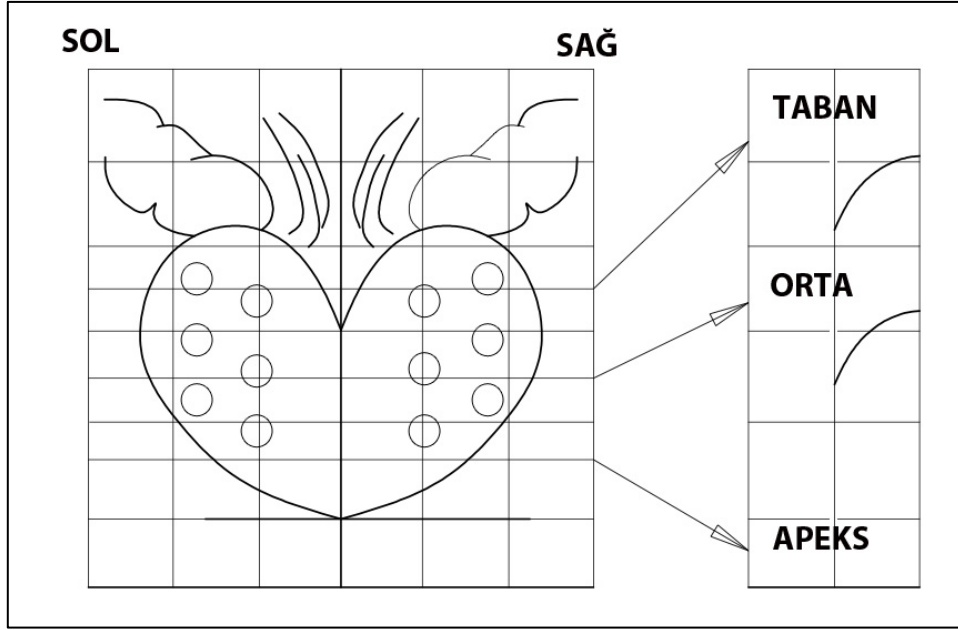
Tüm biyopsiler sistematik 12 örnek olarak alındı (Şekil 4). Ayrıca şüpheli görülen hipoekoik alanlardan ek biyopsiler alındı. TRUS için Toshiba SSA-550A ultrasonografi cihazı ile 6 Mhz 150° endorektal (PVT-651VT) başlık, biyopsi için ise otomatik yaylı biyopsi tabancası ve 18G, 20 cm biyopsi iğne kullanıldı.

**Tablo 9. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri.**

---

PSA $\leq$ 15 ng/ml
PSAD $\leq$ 0,20 ng/ml/cc
Klinik Evresi $\leq$ T2c
Gleason Toplamı $\leq$ 6
Kanserli Örnek Sayısı $\leq$ 3
Prostat Kanserine Yönelik Tedavi Almamış Olmak

---



**Şekil 4. Transrektal ultrason eşliğinde 12 örnek biyopsi şeması.**

Hastaların PSA'ları '*electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)*' yöntemi (Roche Elecsys 1010/2010-E170) kullanılarak saptandı.

Tüm hastaların biyopsi materyalleri ve 15 hastaya ait RP materyalleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD tarafından incelendi. Hasta tercihine bağlı olarak farklı merkezlerde yapılan RP'ye ait materyaller ise operasyonun yapıldığı merkezler tarafından değerlendirildi.

Tüm hastalar için patolojik tanı aldıkları tarih takip süresinin başlangıcı kabul edildi. İlerleme olan hastalarda patolojik ilerleme saptanan biyopsi tarihi, AS'ye

devam edilen hastalarda PSA ve PRM ile yapılan ve ilerleme bulgusu olmayan son kontrol, takip bitişi olarak kabul edildi. Kendi isteği ile definitif tedavi uygulanan hastalarda ise definitif tedavinin uygulandığı tarih takip bitişi kabul edildi. Gün olarak kayıt edilen takip süreleri 30'a bölündü ay olarak bildirildi. Çalışmamızda birincil sonlanım noktası patolojik ilerleme olması, ikincil sonlanım noktası ise definitif tedavi uygulanması olarak kabul edildi.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Toplanan verilerin istatistiksel analizi için STATA MP Parallel Edition (Statistics/Data Analysis StataCorp Texas USA) sürüm 11.2 istatistik programı kullanıldı. Verilerde normal dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk normalite testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde aritmetik ortalama±standart sapma (sd) ve ortanca (çeyrekler açıklığı [IQR]) kullanıldı. Verilerin normal dağılımı karşıladığı durumlarda, sürekli değişkenler için '*t testi*', normal dağılım karşılamadığı durumlarda '*Wilcoxon rank-sum*' testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ( $\chi^2$ ) kullanıldı. Hastalarda patolojik ilerleme veya definitif tedavi uygulanmasına kadar geçen sürenin değerlendirilmesi *Kaplan-Meier yöntemi* ile, gruplar arası karşılaştırmalar ise *Log-rank testi* ile yapıldı. Kaplan-Meier eğrisinde çentikler zamana bağlı olarak takipten çıkan hastaları, aşağıya düşüşler ise tanımlanan olayın (patolojik ilerleme veya definitif tedavi) gerçekleştiği hastaları göstermektedir.

Patolojik ilerlemeyi öngöründe kullanılacak bağımsız faktörler *Cox proportional hazard metodu* kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yöntemleri ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde bağımsız faktörleri değerlendirmede amaç patolojik ilerlemeyi kesin olarak öngörmek değil, etkisi olan faktörleri tespit etmek olduğundan modelleme işleminde modele alma ve çıkarma için p eşik değeri <0,1 alındı (107). Yapılan diğer tüm testlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın yaş ortalaması  $67\pm 7,8$  (50-83) idi. Hastaların takip süresi ortalama  $31,7\pm 18,2$ , ortanca 26 (IQR:18-42) ay idi. En sık başvuru nedeni alt üriner sistem semptomları (%73,9) idi. Hastaların %50,7'sinde (35/69) diyabet, kalp hastalığı, akciğer hastalıkları, damar hastalığı ve inme gibi, eşlik eden başka bir patoloji bulunuyordu. Hastaların bir kısmının biyopsi ile PCa saptanması öncesinde değişik zaman aralıklarında alfa-blokör kullandıkları tespit edildi. Takiplerinin başlangıcından itibaren veya takip sırasında hastaların %14,5'i (10/69) sadece 5-ARI, %27,5'i (19/69) 5-ARI ve alfa-blokör, %36,23'ü (25/69) ise sadece alfa-blokör kullanıyordu. Hastaların %21,7 (15/69) ise bu ilaçlardan herhangi birini kullanmıyordu.

En az 12 ay 5-ARI kullanan ve en az bir defa tekrar biyopsisi olan %42 (29/69) hastanın 5-ARI kullanım süresi ortalama  $34,4\pm 16,7$ , ortanca 39 (IQR:23-45) ay idi. 5-ARI kullanmayan %58 (40/69) hastanın takip süresi ortalama  $27,8\pm 18,2$  ortanca 23,5 (IQR:17-37,5) ay idi. İlk biyopsi sırasında ölçülen prostat hacmi, 5-ARI kullanan hastalarda ortanca 51,9 (IQR:35-62,3) ml iken 5-ARI kullanmayan hastalarda ortanca 42,8 (IQR:33,3-55,5) idi ( $p=0,2263$ ). Hastaların 5-ARI kullanımına göre klinik ve patolojik özellikleri Tablo 10'da gösterilmektedir.

İki hastada ilk histopatolojik tanı, alt üriner sistem semptomları nedeniyle yapılan transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrası konuldu. Bu hastaların her ikisinde de patolojide kanser pT1a, Gleason toplamı 3+3=6 olarak saptandı. İlk patolojik tanı sonrası 5-ARI kullanımına göre klinik evre dağılımı Tablo 11'de gösterilmektedir. Takip süresince hastaların %56,5'ine 1, %27,5'ine 2, %4,4'üne 3, %1,4'üne 4 defa tekrar biyopsi yapılmıştı. %10,1 (7/69) hastaya kendi isteklerine bağlı olarak birinci yıldan önce tedavi uygulanmıştı.

**Tablo 10. Hastaların 5-ARI kullanımına göre klinik ve patolojik durumları.**

	<b>5-ARI Var (n=29)</b>	<b>5-ARI Yok (n=40)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl), ortalama ± SD</b>	66,5±6,1	67,7±8,9	0,3362
<b>Başvuru PSA'sı (ng/ml), ortanca (IQR)</b>	5,37 (4,3 6,5)	5,15 (4,0-7,1)	0,5233
<b>PSAD (ng/ml/cc), ortalama ± SD</b>	0,11±0,04	0,12±0,05	0,346
<b>Prostat Hacmi (ml), ortanca (IQR)</b>	51,9 (35-62,3)	42,8 (33,3-55,5)	0,2263
<b>5-ARI'ya Başlama Zamanı (ay), ortalama ±SE</b>	3,5±1,2	-	-
<b>Takip Süresi (ay), ortanca (IQR)</b>	39 (23-45)	23,5 (17-37,5)	0,0131
<b>Tekrar Biyopside İlerleme, n(%)</b>	10 (34,5)	12 (30)	0,693
<b>İlk Tekrar Biyopsi</b>	7 (24,1)	12 (30)	0,179
<b>Sonraki Tekrar Biyopsiler</b>	3 (10,4)	0	-
<b>Tekrar biyopsi Gleason toplamı 8-10 olan hastalar, n(%)</b>	3 (10,4)	1 (2,5)	0,169
<b>Kendi Tercihi ile Tedavi Uygulananlar, n(%)</b>	0	7 (100)	0,035

5-ARI: 5-alfa redüktaz inhibitörleri, PSAD: PSA dansitesi, SD: Standart sapma, SE: Standart hata  
IQR: Çeyrekler arası açıklık.

**Tablo 11. İlk patolojik tanıda 5-ARI kullanımına göre klinik evre dağılımı.**

<b>Klinik Evre (cT)</b>	<b>5-ARI var n (%)</b>	<b>5-ARI yok n (%)</b>
T1a	1 (3,4)	1 (2,5)
T1c	20 (69)	26 (65)
T2a	8 (27,6)	11 (27,5)
T2c	0	2 (5)
Toplam	29 (100)	40 (100)

Patolojik ilerleme %32 (22/69) hastada ortalama 28,4±11,2 , ortanca 25 (IQR:18-39) ay sonra gelişti. Bu ilerleme %86,4 (19/22) hastada ilk, %13,6'sında (3/22) ise sonraki tekrar biyopsilerde saptandı. En sık patolojik ilerleme nedeninin Gleason toplamında artış (%26,1) olduğu görüldü (Tablo 12). Patolojik

ilerleme izlenmeyen %68 (47/69) hastada takip süresi ortalama  $33,2\pm 20,6$ , ortanca 27 (IQR:18-45) ay idi.

**Tablo 12. Son takibe göre hastaların klinik durumu.**

Patolojik İlerleme Durumu	5-ARI Var, n (%)	5-ARI Yok, n (%)	n (%)
Patolojik ilerleme olmayan hastalar	19 (40,4)	28 (59,6)	47 (100)
Patolojik ilerleme olan hastalar	10 (45,4)	12 (54,6)	22 (100)
Gleason toplamında artış	9 (50)	9 (50)	18 (100)
Kanser saptanan örnek sayısında artış	0	3 (100)	3 (100)
Kanserli örnekte kanser yüzdesi artışı	1 (100)	0	1 (100)

28 (%40,6) hastaya ortalama  $22,7\pm 12,5$ , ortanca 19,5 (IQR:14,5-35,5) ay sonra, definitif tedavi seçeneklerinden birisinin (RP veya RT) uygulandığı görüldü. Tekrar biyopsisinde patolojik ilerleme olan bir hastaya, ek hastalıklarına bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle definitif tedavi uygulanamamış ve yakın izlem protokolüne alınmıştı. Bu hastalardan %29'una (20/69) RP, %11,6'sına (8/69) RT yapılmıştı. Definitif tedavi uygulanmayan %59,4 (41/69) hastanın takip süresi ortanca 39 (IQR:23-46) ay idi. Hastaların hiçbirinin PCa'ya bağlı olarak ölmediği, %5,8 (4/69) hastanın (5-ARI kullanan ve kullanmayan ikişer hasta), ortalama  $23\pm 4,9$  (17-27) aylık takip sonrası PCa dışında nedenlerle ek hastalıklarına bağlı olarak öldüğü saptandı. Bu hastalardan hiçbirinde patolojik ilerleme izlenmedi ve definitif tedavi uygulanmadı.

5-ARI kullanan hastaların %34,5'inde (10/29), 5-ARI kullanmayan hastaların ise %30'unda (12/40) patolojik ilerleme görüldü ( $p=0,693$ ). Patolojik ilerleme olan 5-ARI kullanan hastalarda, takip süresi ortalama  $30,4\pm 11$  ay, kullanmayan hastalarda takip süresi ortalama  $26,8\pm 11,5$  idi. 5-ARI kullanımı ile patolojik ilerlemeye kadar



geçen sürenin değerlendirmesinde, 5-ARI kullanımının patolojik ilerlemeyi yavaşlatmadığı saptandı (Şekil 5, Log-rank p=0,4151). Bu değerlendirme, kendi isteği ile tedavi uygulanan 7 hastanın hesaplama dışına çıkartılması ile tekrarlandığında da farklılık saptanmamıştır (Log-rank p=0,4114). Kendi isteği ile definitif tedavi uygulanan 7 hastanın hiçbirinin, 5-ARI kullanmadığı dikkati çekmektedir.

Hastalara definitif tedavi uygulama süresi 5-ARI kullanımına göre değerlendirildiğinde; 5-ARI kullanmayan hastaların %47,5'ine (19/40), 5-ARI kullananların %31'ine (9/29) definitif tedavi uygulandığı, bu tedavinin 5-ARI kullanmayanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha erken dönemde yapıldığı tespit edildi (Şekil 5, Log-rank p=0,0342). Kendi istekleri ile tedavi uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında (bu hastaların hiçbiri 5-ARI kullanmıyordu), istatistiksel anlamlı olan farklılık ortadan kalkmaktadır (Log-rank p=0,276).

Definitif tedavi uygulanan hastalarda, yaş, başvuru PSA'sı, prostat hacmi açısından her iki grup arasında farklılık izlenmedi (Tablo 13). Definitif tedaviye kadar geçen takip süresi, 5-ARI kullananlarda ortalama 24 (IQR:20-39), 5-ARI kullanmayanlarda ortalama 17 (IQR:9-32) ay idi (p=0,0386).

**Tablo 13. Definitif tedavi uygulanan hastalarda 5-ARI kullanımına göre klinik durum.**

	5-ARI Var (n=9)	5-ARI Yok (n=19)	p
Yaş (yıl), ortalama ±SD	63,9±5,2	63,5±8,2	0,9047
Başvuru PSA (ng/ml), ortalama ±SD	5,3±2,0	5,2±2,3	0,9516
Prostat hacmi (ml), ortalama (IQR)	54,4 (44-55)	48 (36-66)	0,9607
Takip süresi (ay), ortalama (IQR)	24 (20-39)	17(9-32)	0,0386

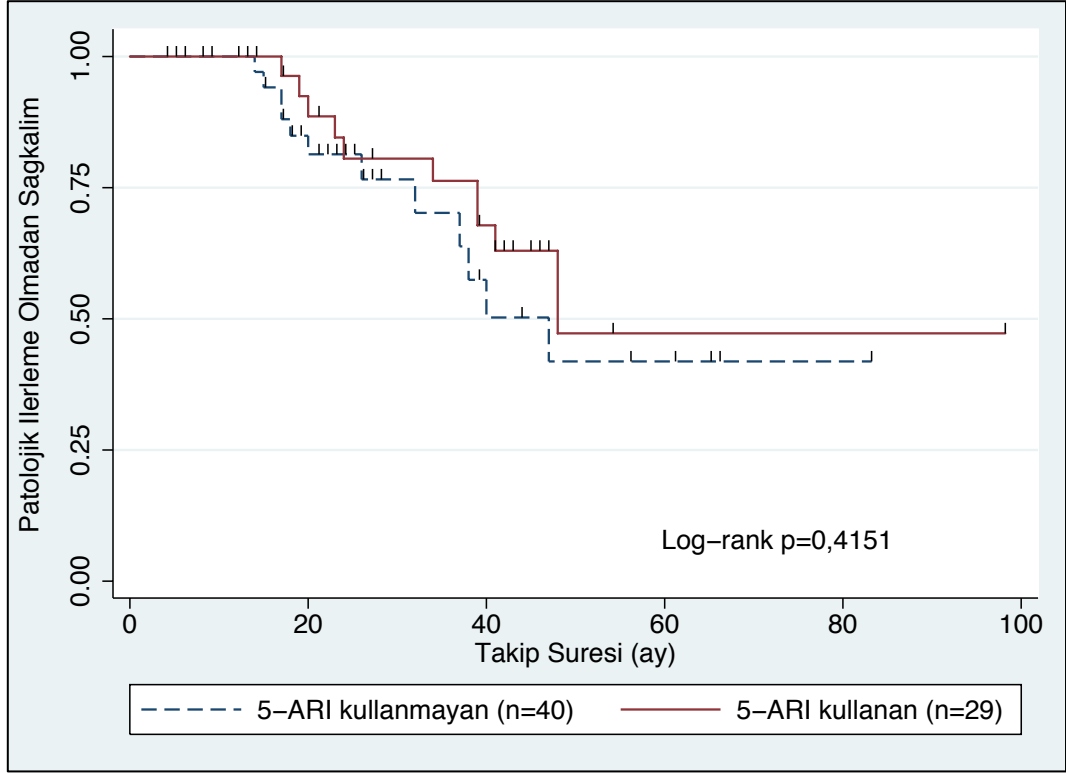
5-ARI: 5-alfa redüktaz inhibitörleri, SD: Standart sapma, IQR: Çeyrekler arası açıklık

Definitif tedavi yapılmamış, takipleri devam eden 5-ARI kullanan 20 hastanın takip süresi ortalama 41±18,4 , ortalama 42,5 (IQR:33-46,5) ay, 5-ARI

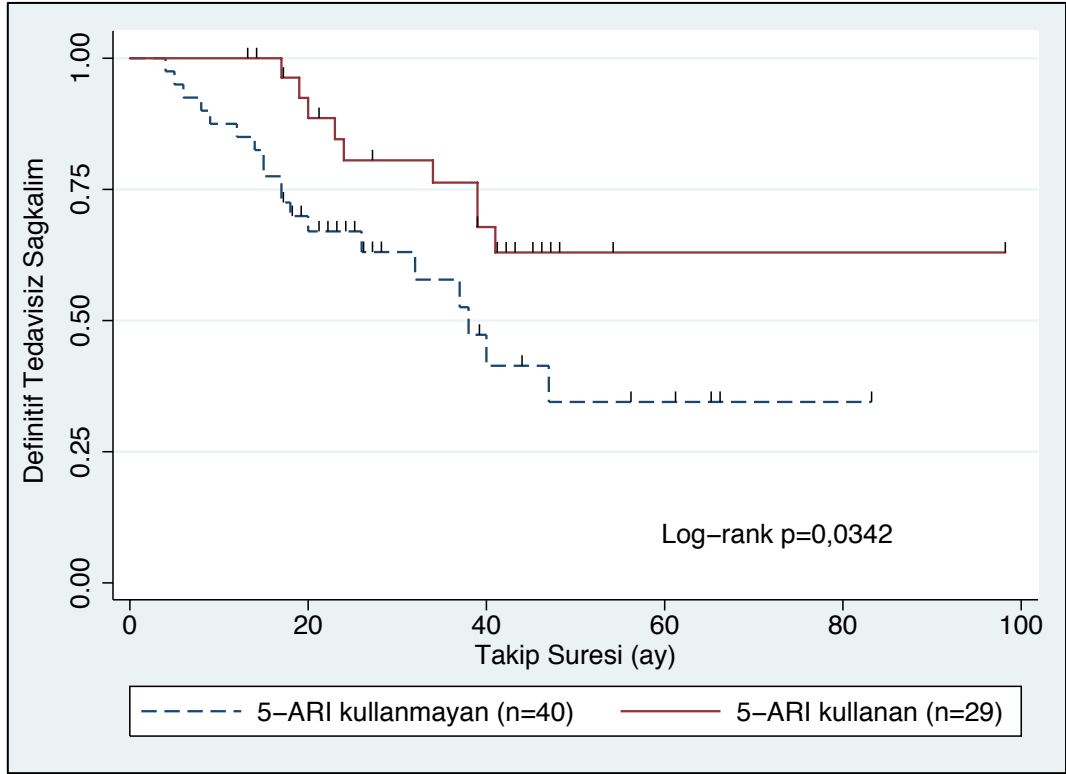
kullanmayan 21 hastanın takip süresi ortalama  $34,9 \pm 19,5$  , ortanca 26 (IQR:22-44) ay idi ( $p=0,2455$ ).

RP yapılan 1 hastada PSA değeri 8,58 ng/ml, PSAD 0,11 ng/ml/cc, prostat sol orta periferik bölgeden alınan bir örnekte (1/12) Gleason toplamı 3+3 kanser tespit edildiği ve takiplerinde hastaya 5-ARI başlandığı görüldü. Takiplerinde PSA değeri 15,9 ng/ml'ye kadar yükselen bu hastada yapılan TRUS biyopsi sonucunda PCa Gleason toplamı 5+4 olarak izlenmiştir. RP sonrası histopatolojik değerlendirmede sağ lobun tamamına yakını dolduran Gleason toplamı 5+4 olan, sağ seminal vezikülü invaze eden ayrıca aynı tarafta prostat dışına taşma gösteren bir odak ile TRUS biyopsi örneği ile aynı bölgeye uyan alanda Gleason toplamı 3+3 olan mikroskopik ikinci odak izlenmiştir. Ayrıca çıkartılan 6 adet sağ pelvik lenf nodundan 2 tanesinde kanser metastazı izlendi. Hastanın takiplerinde PSA değerinde düşme olmaması nedeniyle hastaya 150 mg bikalutamid monoterapisi başlanmıştır. Operasyon sonrası 1. yıl takiplerinde hastalıkta ilerleme bulgusu veya uzak organ metastazı saptanmamıştır.

Tek değişkenli analizde yaş, eşlik eden hastalık, klinik evre, 5-ARI kullanımı, PSAD, başlangıç prostat hacmi, başlangıç PSA değeri ve pozitif örnek sayısının patolojik ilerlemeye anlamlı etkisi saptanmadı. AS yapılan hastalarda patolojik ilerlemeye etkisi olabilecek bağımsız faktörleri saptayabilmek için yaş, ilk biyopside saptanan kanserli örnek sayısı, ve 5-ARI ile çok değişkenli analiz yapıldı. Oluşturulan modele alınan değişkenlerden yaş patolojik ilerleme ile ilişkiliyken ( $p=0,017$ ), 5-ARI kullanmamanın patolojik ilerlemeyle ilişkisi saptanmadı ( $p=0,148$ ). Biyopside saptanan kanserli örnek sayısı ise patolojik ilerlemeye etkisi en fazla olan bağımsız değişkendi (Tablo 14,  $p=0,029$ ).



Şekil 5. 5-ARI'nın kullanımına göre patolojik ilerleme olmadan sağkalım.



Şekil 6. 5-ARI'nın kullanımına göre definitif tedavi olmadan sağkalım.

**Tablo 14. Patolojik ilerleme risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları.**

	<b>Hazard Ratio ( %95 CI)</b>	<b>p Değeri</b>
Yaş, yıl	0,94 (0,89-0,99)	0,017
Kanserli örnek sayısı >2	11,62 (1,28-104,97)	0,029
5-ARI kullanmamak	1,93 (0,80-4,69)	0,148
Tüm model		0,047

Başlangıç biyopside hastaların %2,9'unda (2/69) Gleason toplamı 3+2, %96,1'inde (67/69) 3+3 idi. Tekrar biyopside 5-ARI kullanan hastaların %10,3'ünde (3/29), kullanmayan hastaların %2,5'inde (1/40) Gleason toplamı 8-10 PCa saptandı (Tablo 10, p=0,169). RP yapılan hastalarda, RP patoloji sonucuna göre hastaların %20'sinde (4/20) Gleason toplamı ilerleme saptanan tekrar biyopsideki Gleason toplamından daha düşük rapor edilmiştir. Başlangıç biyopsi sonucu Gleason toplamı 3+3 olan kendi isteği ile RP yapılmış bir hastanın patoloji materyalinde PCa'ya rastlanmamıştır. Gleason toplamları 4+3 ve 4+4 olan 2 hastanın RP sonrasında patoloji sonucunda Gleason toplamları 3+3 olarak saptanmıştır. RP yapılan hastaların hiçbirinde RP patoloji sonucunda, patolojik ilerleme saptanan biyopsi sonucuna göre daha yüksek Gleason toplamı saptanmamıştır.

## 5 TARTIŞMA

PSA'nın yaygın kullanıma girmesi ve TRUS ile biyopsi işleminin sistematik hale gelmesi sonucu tanı konulan DRPCa sıklığı artmıştır. Bu hastalarda AS gibi takip yöntemleri ve çeşitli tedavi yöntemleri yaygın kabul görmeye başlamıştır (8,9). Yavaş ilerleyen bu hastalıktan korunma konusunda yapılan araştırmalarda, 5-ARI kullananlarda PCa gelişiminin yaklaşık %30 oranında azaldığı bildirilmiştir (4,102). Biz bu çalışmada DRPCa saptanmış, AS yapılan hastalarda 5-ARI kullanımının patolojik ilerleme ile olan ilişkisini araştırdık.

Çalışma grubumuz diğer AS serileri ile benzer özelliklere sahipti. Hastaların ortalama yaşı 67, ortanca takip süresi 26 ay idi. Çalışmamızda diğer gruplara benzer şekilde hastaların yaklaşık üçte birinde, ortalama 26 ay sonraki biyopsilerde patolojik ilerleme izlenmiş ve definitif tedavi uygulanmıştır. Diğer gruplardan farklı olarak PSA, *f/tPSA* yüzdesi, PSAD, PSADT tedavi için değil tekrar biyopsi için bir endikasyon olarak kullanılmıştır. PSADT'nin tedavi endikasyonu olarak kullanıldığı çalışmalarda Toronto serisinde (73) %48 (65/135), Rotterdam serisinde (74) %30,5 (25/82) oranlarında PSADT'nin tedavi endikasyonu olarak kullanıldığı bildirilmiş, ancak sadece PSADT'nin kısa olması nedeniyle tedavi uygulanan hastaların histopatolojik sonuçları ayrıca belirtilmemiştir. Yayınlanmış AS serilerinin durumu Tablo 15'de özetlenmektedir.

Sonuçlarımızda Gleason toplamı 9 olan, lenf nodu pozitif 1 hasta olması AS'nin güvenliği konusunda şüphe yaratsa da diğer çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlanmaktadır. Kuzey Amerika'da yapılan 262 hastalık çok merkezli bir AS çalışmasının sonuçlarına bakıldığında, ortanca 29 ay takip süresinde patolojik ilerleme nedeniyle RP yapılan (20/43) hastaların %50'sinde Gleason toplamının 7'den büyük olduğu, %8'inde cerrahi sınır pozitifliği, %15'inde prostat dışına taşma olduğu ve %4'ünde lenf nodu pozitifliği olduğu görülmüştür (108). Hasta seçim ölçütleri açısından oldukça konservatif olan Johns Hopkins serisinde de %2,1 (2/96)

oranında lenf nodu pozitifliğine rastlanmıştır (109). Bu sonuçlara bakıldığında AS'nin riskleri olduğu aşıkardır ancak, elimizde var olan tanı araçlarıyla, çok iyi seçilmiş hasta grubunda bu riskler sınırlandırılabilir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında ortak amaç tanıda klinik önemi olmayan PCa'yı saptayabilmektir. Tanı konulan kanserin biyolojik davranışını tespit edebilmek halen mümkün olmasa da var olan klinik ve laboratuvar bulgular kullanılarak öngörude bulunulmaya çalışılmaktadır. Tüm bu sıkı ölçütlere rağmen, bu hastalarda takip veya definitif tedavi kararı, belirli zaman aralıklarında yapılan değerlendirmeler ile verilebilmektedir. Ancak görüldüğü üzere, düşük oranda dahi olsa, ortaya çıkan kötü sonuçlar (lenf nodu pozitifliği gibi) nedeniyle daha iyi tanı ve takip ölçütlerine (kansere hücrelerinin genetik yapısı, tümör ploidi gibi) ihtiyaç vardır.

AS'de en önemli sorun yukarıda bahsedildiği üzere kanserin biyolojik davranışının tam anlaşılabilmesidir. Bu da definitif tedavi seçenekleri ile küratif tedavi şansı olan bir hastalığın uzun süre tedavisiz bırakılması riskini doğurmaktadır. Bizim çalışmamızda patolojik ilerleme saptanan hastaların %86,4'ünde (19/22) ilk tekrar biyopsilerinde, %13,6'sında (3/22) sonraki tekrar biyopsilerinde ilerleme görülmüştür. Eggener ve ark. tümör biyolojisinden daha emin olabilmek çabasıyla yaptıkları bir çalışmada, erken dönemde tekrar biyopsiyi çalışmaya dahil etme ölçütleri içerisine almışlardır (108). Bu konuda Berglund ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise AS planlanan 104 hastaya başlangıç biyopsiden ortanca 6 ay sonra yapılan tekrar biyopside %27 (28/104) oranında derece ve/veya evre artışı izlenmiş ve bu hasta grubu çalışma dışına çıkartılarak AS yerine diğer tedavi seçenekleri önerilmiştir (110). Bu nedenle AS yapılacak hastaların seçiminde ilk tekrar biyopsinin 3-6 ay içinde yapılması ile aslında düşük riskli olmayan PCa'nın ortaya çıkartılması ve AS hasta seçiminin daha kesin yapılması sağlanabilir.

**Tablo 15. Literatürde bulunan aktif izlem serilerinin genel sonuçları ve çalışmaya dahil edilme ölçütleri.**

Yazar	n	Yaş (yıl), ortalama	Takip (ay), ortanca	Genel Sağkalım, (%)	Kansere Özgü Sağkalım, (%)	İlerleme oranı, (%)	Dahil edilme Ölçütleri
van As (2008) (111)	326	67	22	98	100	27	≤cT2a, GT≤3+4, PSA≤15ng/ml, KÖS≤BÖS'nin %50'si
Soloway (2008) (112)	99	66	45	100	100	8	GT≤3+3, PSA≤15ng/ml, ≤T2
van den Bergh (2009) (113)	616	66	47	77	100	32	≤T2, PSA≤10ng/ml, PSAD≤0,2, GT≤3+3, KÖS ≤2
Klotz (2010) (73)	450	70	82	79	99	30	PSA≤10ng/ml, GT ≤3+3,
Eggerer (2009) (108)	262	69	29	98,8	100	16	≤75 yaş, ≤T2a, PSA≤10ng/ml, KÖS≤3, tekrar evreleme biyopsisi
Tosoian (2011) (109)	769	69	32	98,6	100	33,2	cT1c, GT≤3+3, PSDA≤0,15, KÖS≤2, KÖY≤%50
Bu Çalışma (2011)	69	67	26	94,2	100	32	≤T2, GT≤3+3, KÖS≤3, PSA≤15ng/ml

GT: Gleason Toplamı, PSAD: PSA dansitesi, KÖS: Kansere saptanan örnek sayısı, BÖS: Biyopside alınan örnek sayısı, KÖY: Kansere saptanan örneklerde kanser yüzdesi,

Dutasteritin PCa üstündeki etkilerini değerlendirmek için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, DRPCa'lı 75 hastaya RP öncesi 4 ay süresince plasebo, 0,5 mg veya 3,5 mg dutasterit verilmiştir. Çalışma sonucunda bu hastalarda ölçülen serum ve intraprostatik DHT değerlerinde %90'dan daha fazla düşüş olduğu saptanmıştır. Ayrıca tümör hacmi dutasterit gruplarında plasebo grubundakinden daha düşük saptanmıştır. Dutasterit alan hastalarda kanser Gleason derecesinde artış olmazken, plasebo kullanan hastalarda artış olduğu bildirilmiştir (114). Bu çalışmada dutasteritin etkilerini değerlendirmek için karşılaştırma plasebo grubu ile yapılmış olsa da ilaç kullanım süresi oldukça kısadır. DHT'de izlenen bu ciddi düşüş, tümör hacminde azalmaya etkili faktörlerden birisi olabilir ancak uzun dönem dutasterit kullanımının etkileri konusunda bir yorum yapılamaz. REDUCE çalışmasında uzun dönem dutasterit kullanımı ile düşük dereceli kanser (Gleason 5-7) oranı, istatistiksel anlamlı olarak azalmış, ancak yüksek dereceli kanser (Gleason 8-10) oranı ilk 2 yıl aynı kalıp, 4. yıldan sonra artmıştır (102). Bizim çalışmamızda da 5-ARI kullanan 10 hastada ortanca 24 ayda patolojik ilerleme saptandı. Bu hastalardan 5-ARI kullananların 3'ünde, kullanmayanların sadece 1'inde Gleason toplamı 8-10 olan yüksek dereceli kanser görüldü. Bu oran istatistiksel anlamlı değildi ancak yüksek dereceli kanser oranında artış olması ve bunun ortanca 24 ayda gelişmesi REDUCE ve PCPT çalışmasında çıkan 5-ARI'nın yüksek dereceli PCa'nin arttırdığı sonucunu destekler niteliktedir.

Kısa dönem dutasterit kullanımının patolojik sonuçlara etkilerini değerlendiren bir başka çalışmada 12 örnek TRUS biyopside DRPCa saptanan 148 hastaya 3 ay süre ile randomize olarak 0,5 mg dutasterit veya plasebo verilmiştir. Tüm hastalar 3 ay sürenin sonunda transperineal 3 boyutlu prostat biyopsisi ile tekrar değerlendirilmiştir. Dutasterit grubunun biyopsi sonuçlarında plasebo grubuna göre daha az oranda patolojik ilerleme olduğu, dutasterit kullanmayanların patolojik ilerlemeyi 2,86 kat arttırdığı ortaya konuşmuştur (OR:2.86, %95 CI 1,40-5,87; p<0,0036) (115). Bizim sonuçlarımıza bakıldığında ise bu çalışmanın aksine uzun dönem 5-ARI kullanımının PCa'da patolojik ilerleme açısından bir farklılığı yaratmadığı sonucu çıkmıştır (10, p=0,693). Bir önceki çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da 5-ARI kullanım süresi çok kısadır ve patolojik ilerlemedeki azalma,



5-ARI'nın kısa dönem etkilerine bağı olarak ortaya çıkmış olabilir. Bu da sonucunda definitif tedavi alması beklenen hasta grubunda klinik ilerlemenin kısa bir dönem için yavaşlatılabileceği, ancak uzun dönemde patolojik ilerleme açısından bir farklılık yaratmayabileceği için göz önünde bulundurulmalıdır.

Şubat 2011'de ASCO ('American Society of Clinical Oncology') Genitoüriner Kanser Sempozyumunda sonuçları tebliğ edilen REDEEM ('Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant management) çalışmasında; DRPCa tanısı konulan 302 hasta dutasterit ve plasebo gruplarına randomize edilerek, 36 aylık takip planlanmıştır. Özetinde patolojik ilerleme (biyopsi verilerine göre) ve *terapötik ilerleme* (RP,RT veya hormon ablasyonu) bir grup halinde '*ilerleme*' olarak tanımlanmış ve bu tanıma göre de dutasterit'in *ilerlemeyi* %39 azalttığı bildirilmiştir. Ancak hastalarda sadece patolojik ilerleme sonuçları tek başına bildirilmemiştir. Bu da sonuçların bulanık olmasına yol açmaktadır. Randomizasyon ayrıntıları verilmeyen yazıda, tarafımızdan dutasterit alan 142, plasebo alan 144 hasta olduğu hesaplanmıştır. *İlerleme* olan hasta oranı dutasterit grubunda %38 (54/142), plasebo grubunda %49 (71/144) olarak bildirilmiştir (116). Terapötik ilerleme olarak tanımlanmış olan hastalarda gerçek ilerleme olmuş olabileceği gibi bu hastalar ilerleme olmadan da definitif tedavi almış olabilirler. Yazıda belirtilen verilerde *patolojik ilerleme* oranı dutasterit grubunda %30 (43/142), plasebo grubunda %35 (51/144) olarak görülmektedir. Çalışmada tebliğ edilen sayılara göre yapılan tekrar hesaplamada belirtilen takip süresinde dutasteritin patolojik ilerlemeyi kabaca %5 azalttığı görülmüştür ve bu oranın daha ayrıntılı istatistiksel değerlendirmesi için makalenin yayımlanması beklenmelidir.

REDEEM çalışmasının sonuçlarında PCa'ya bağı anksiyete Memorial anksiyete ölçeği ('*The memorial anxiety scale*') (117) kullanılarak değerlendirilmiş, anksiyete skoru plasebo grubunda istatistiksel anlamı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,036). Çalışmamız geriye dönük kayıtlara dayalı olarak yapıldığında hastalarda anksiyete değerlendirmesi yapılamadı. Ancak kendi isteği ile tedavi olan 7 hastanın da 5-ARI kullanmaması, bu hastalarda tedavi isteğinin PCa'ya bağı anksiyete olabileceğini düşündürmektedir. Bu da AS yapılan hastalarda olayın

bir başka boyutunu ortaya çıkartmaktadır; hastalığa bağlı ortaya çıkan anksiyete hastalarda yüksek oranda tedavi arayışına neden olabilmektedir. Çalışmamızda 5-ARI kullanmama, patolojik ilerleme olmadan tedavi isteği için istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır (Tablo 12, p=0,035). Eggener ve ark.'ın yayımlamış oldukları 262 hastalık seride hasta tercihi nedeniyle uygulanan tedavi oranının %14 olduğu bildirilmiştir (108).

Ross ve ark. tarafından 2011 AUA kongresinde tebliğ edilen bir çalışmada AS yapılan ve 5-ARI kullanan 47 hastanın sonuçları kullanmayan 540 hastanın sonuçları ile patolojik ilerleme açısından karşılaştırılmıştır. Ortanca 1,8 yıl takip sonrası patolojik ilerleme (kanser derecesinde, kanserli örnek sayısında veya kanserli örnekteki kanser yüzdesinde artışı olması) açısından 5-ARI kullanan hastalarda, kullanmayanlar ile istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada 5-ARI kullanmayan hastaların takip süresi belirtilmemiştir. Bu çalışmada çok değişkenli analizde (yaş, ilk biyopside saptanan kanserli örnek sayısı, başlangıç PSA'sı, f/tPSA yüzdesi, alfa blokör kullanımı, PSAD ve prostat hacmi) kullanılan parametrelerden hiçbirinin anlamlı bağımsız değişken olmadığı sonucuna varılmıştır (118).

Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde hiçbir faktörün patolojik ilerlemeye etkisi bulunamamıştır. Ancak eldeki veriler ve daha önceki çalışmaların sonuçlarına dayanarak çok değişkenli analiz için bir model oluşturulmuştur. Bu modelde pozitif örnek sayısının 2'den fazla olmasının patolojik ilerlemede en etkili parametre olduğu (HR:11,62) ortaya çıkmıştır. Bu nedenle AS hasta seçim ölçütlerinde kullanılan parametrelerden biri olan kanserli örnek sayısının, 2'den fazla olması takip edilen hastalarda patolojik ilerleme olasılığını arttıracakını dikkate almak gerekir (Tablo 14).

Hem bizim çalışmamızda, hem de Ross ve ark.'ın çalışmasında, PSA, PSAD ve klinik evre gibi önemli parametrelerin patolojik ilerleme ile ilişkisi konusunda çıkan sonuçlar yanıltıcı olabilir. Bunun nedenleri her iki çalışmada da 5-ARI kullanan hasta sayısının yeterli olmaması, 5-ARI kullananlar ile kullanmayanların

takip sürelerinin çok farklı olması ve hastaların homojen dağılmaması olabilir. Çok değişkenli istatistiksel analizler, varsayımları nedeniyle büyük olgu sayılarına ihtiyaç gösterirler. REDEEM çalışmasının ayrıntılı sonuçlarının bu konuda ki eksikliği gidereceğini beklemekteyiz.

Finelli ve ark.'ın 2011 AUA kongresinde tebliğ edilen ve basım aşamasında olan bir çalışmada, AS yapılan 288 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %32'sinde (93/288) ortalama 36 ay takip sonrasında patolojik ilerleme olduğu, 5-ARI kullanan hastalarda (%18,6 [13/70]) kullanmayanlara göre (%36,7 [80/218]) istatistiksel anlamlı oranda daha az patolojik ilerleme olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda 5-ARI kullanan hastalarda patolojik ilerlemeye kadar geçen sürenin istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir (5-ARI kullananlarda ortalama 41,3 ay, kullanmayanlarda 35,1 ay [p=0,013]) (119). Bizim çalışmamızda 5-ARI kullanımının patolojik ilerleme ve patolojik ilerlemeye kadar geçen süre açısından anlamlı bir farklılık yaratmadığı ortaya çıkmıştır. Farklılık saptanmamasının nedeni 5-ARI kullanan hastaların ortalama takip süresinin, kullanmayan hastalarınkinin yaklaşık iki katı daha uzun olması (42,5'e karşılık 26 ay) olabilir. Bu da her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamasının nedeni olabilir. Finelli ve ark.'ın çalışmasında da 5-ARI kullananların takip süresi anlamlı olarak uzun olduğu (36,7'ye karşılık 45,8 ay) halde o çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak 5-ARI kullanımının ilerleme olan hasta oranını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür.

Aynı kongrede Catalonia ve ark. tarafından tebliğ edilen bir çalışmada RP yapılmış bir seride, 5-ARI kullanmayan hastaların (n=1690) klinik ve RP patoloji sonuçları 5-ARI kullanan 60 hastanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Yazıda kullanım süresine bakılmaksızın 5-ARI kullanan ve kullanmayan hastaların operasyon öncesi PSA değerleri arasında büyük fark olduğu, ancak diğer hiçbir klinik ve patolojik prognostik parametrede istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. 5-ARI kullananlardan uzun dönem (> 3 yıl) 5-ARI kullananlarında ise istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek Gleason toplamı (7-10) ve daha yüksek oranda kapsül dışı hastalık görüldüğü bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda 5-ARI

ile takip edilen hastaların takip süresi 3 yıl civarındadır. Bundan sonra ortaya çıkacak olaylar açısından bu çalışmada saptanan 3 yıl önemli bir süre olabilir.

Çalışmamızda TRUS biyopside Gleason toplamı 3+3 olan, kendi isteği ile tedavi uygulanmış bir hastanın patolojik değerlendirmesinde prostatta kansere rastlanmamıştır. *Vanishing* PCa olarak tanımlanan bu durum için, düşük hacimli bir kanser odağının biyopsi ile tamamen çıkartılması, biyopsi sırasında odağın tahrip edilmesi ya da TRUS biyopside yanlış tanı ihtimali öne sürülmektedir (121). Ayrıca biyopside Gleason toplamı 4+3 ve 4+4 olan 2 hastanın RP patoloji sonuçlarında Gleason toplamları 3+3 olarak saptanmıştır.

## 5.1 ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Bu çalışmada verilerin geriye dönük kayıtlara dayalı olması en önemli sınırlılıktır. Çalışma grubunun ortanca takip süresinin 5-ARI kullanan ve kullanmayan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak farklı olması her iki grup arasında dengesizliğe neden olmaktadır. Bir diğer sınırlılığımız ise hastalara randomizasyon yapılmamış ve plasebo verilmemiş olmasıdır. 5-ARI kullanmayan hastalarda plasebo etkisi ile takip uyumu artırılabilirdi. Nitekim kendi isteği ile definitif tedavi olan 7 hastanın 5-ARI kullanmayan gruptan olması bu görüşü desteklemektedir. Yine tanıdan sonra 5-ARI'ne başlama süresinin değişken olması, çalışmaya 12 aydan uzun 5-ARI kullanan hastalar dahil edilmiş olsa da grubun aynı süre ilaç kullanmamasına bağlı olarak oluşan heterojenlik sonuçları bulanıklaştırmaktadır.

## 6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Lokalize PCa'da AS güvenli bir yöntem olmakla birlikte definitif tedavi anında ileri evre kansere ilerleme olasılığı da göz ardı edilemez. Çalışmamızda patolojik ilerleme yüksek oranda ilk biyopside saptandı. AS'de başlangıçta kanserli örnek sayısının 2'den fazla olması patolojik ilerleme için en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle biyopsilerinde 2'den fazla kanserli örnek bulunan hastalara AS önerilmemelidir. Çalışmamızda 5-ARI, ortanca 24 ay kullanımda patolojik ilerlemeyi azaltmada fayda sağlamamaktadır. Bu konudaki bilginin doğrulanması için daha uzun süreli, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 7 ÖZET

### Giriş:

Prostat spesifik antijenin 90'larda kullanıma girmesi ile prostat *adenokarsinomu* (PCa) tanısı alan hasta sıklığı büyük oranda artmıştır. Lokalize PCa'lı hastalarda radyoterapi ve radikal prostatektomi dışında ayrıca aktif izlem (AS)'de kılavuzlarda tedavi alternatifleri arasında yerini almıştır. 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri (5-ARI)'nin hem benign hem de kanserli prostat hücrelerinde *apoptosise* (programlı hücre ölümü) yol açtıkları bilinmektedir. Bu çalışmada AS hastalarda, 5-ARI'nın patolojik ilerleme üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem:

Şubat 2002 –Nisan 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Kliniğ'in'de, lokalize PCa tanısı ile AS (PSA $\leq$ 15 ng/ml, PSAD $\leq$ 0,20,  $\leq$ cT2c, Gleason toplamı $\leq$ 3+3, kanserli örnek sayısı  $\leq$ 3, PCa için tedavi almamış) yapılan 69 hastanın dosyası geriye dönük kayıtlara dayalı olarak değerlendirmeye alındı. Tüm hastalara ilk iki yıl 3 ayda bir PSA kontrolü, 6 ayda bir parmakla rektal muayene (PRM), ikinci yıldan sonra 6 ay aralarla PSA kontrolü yapılmıştır. PSA yüksekliği veya anormal PRM varlığında hemen, aksi takdirde birinci yıl ve üçüncü ve yedinci yıl biyopsi tekrarı yapıldı. Tekrar biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde kanser saptanan hastalarda Gleason toplamında, kanser saptanan örnek sayısında veya kanserli örneğin kanser yüzdesinde artış olması *patolojik ilerleme* kabul edildi.

İstatistiksel analizde sürekli değişkenler için t testi ve Wilcoxon rank-sum testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için  $\chi^2$  testi kullanıldı. Patolojik ilerleme olması veya definitif tedavi uygulanmasına kadar geçen sürenin değerlendirilmesin Kaplan-Meier yöntemi, gruplar arası karşılaştırmalar ise Log-rank testi ile yapıldı.

Patolojik ilerlemeyi öngöründe kullanılacak bağımsız faktörler, Cox proportional hazard metodu kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

yöntemleri ile değerlendirildi. Yapılan diğer tüm testlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **Bulgular:**

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın yaş ortalaması  $67\pm 7,8$  takip süresi ortalama  $31,7\pm 18,2$ , ortanca 26 (IQR:18-42) ay idi. 5-ARI kullanan %42 (29/69) hastanın 5-ARI kullanım süresi ortalama  $34,4\pm 16,7$ , ortanca 39 (IQR:23-45) ay idi. 5-ARI kullanmayan %58 (40/69) hastanın takip süresi ortalama  $27,8\pm 18,2$  ortanca 23,5 (IQR:17-37,5) ay idi.

Patolojik ilerlemenin %32 (22/69) hastada ortalama  $28,4\pm 11,2$ , ortanca 25 (IQR:18-39) ay sonra geliştiği saptandı. Bu ilerleme %86,4 (19/22) hastada ilk, %13,6 (3/22) hastada da sonraki tekrar biyopsilerde saptandı. Patolojik ilerleme izlenmeyen %68 (47/69) hastada takip süresi ortalama  $33,2\pm 20,6$ , ortanca 27 (IQR:18-45) ay idi.

28 (%40,6) hastaya ortalama  $22,7\pm 12,5$  ortanca 19,5 (IQR:14,5-35,5) ay sonra, definitif tedavi seçeneklerinden birisinin (RP veya RT) uygulandığı görüldü. Definitif tedavi uygulanmayan %59,4 (41/69) hastanın takip süresi ortanca 39 (IQR:23-46) ay idi. %5,8 (4/69) hastanın, ortalama  $23\pm 4,9$  (17-27) ay takip sonrası PCa dışında nedenlerle öldüğü, hastaların hiçbirinin PCa'ya bağlı olarak ölmediği saptandı.

5-ARI kullanan hastaların %34,5'inde (10/29), 5-ARI kullanmayan hastaların ise %30'unda (12/40) patolojik ilerleme görüldü ( $p=0,693$ ). Patolojik ilerleme olan 5-ARI kullanan hastalarda, takip süresi ortalama  $30,4\pm 11$  ay, kullanmayan hastalarda takip süresi ortalama  $26,8\pm 11,5$  idi (Log-rank  $p=0,4151$ ).

5-ARI kullanmayan hastaların %47,5'ine (19/40), 5-ARI kullananların %31'ine (9/29) definitif tedavi uygulandı. Hastalara definitif tedavi uygulama süresi 5-ARI kullanımına göre değerlendirildiğinde, bu tedavinin 5-ARI kullanmayanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha erken dönemde yapıldığı tespit edildi (Log-rank  $p=0,0342$ ). Kendi istekleri ile tedavi uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında (bu hastaların hiçbiri 5-ARI kullanmıyordu), istatistiksel anlamlı olan farklılık ortadan kalkmaktadır (Log-rank  $p=0,276$ ). Definitif tedaviye kadar geçen

takip süresi, 5-ARI kullananlarda ortalama 24 (IQR:20-39), 5-ARI kullanmayanlarda ortalama 17 (IQR:9-32) ay idi ( $p=0,0386$ ).

Tek değişkenli analizde yaş, eşlik eden hastalık, klinik evre, 5-ARI kullanımı, PSAD, başlangıç prostat hacmi, başlangıç PSA değeri, pozitif örnek sayısının patolojik ilerlemeye etkisi saptanmadı. AS yapılan hastalarda patolojik ilerlemeye etkisi olabilecek bağımsız faktörleri saptayabilmek için yaş, ilk biyopside saptanan kanserli örnek sayısı, ve 5-ARI ile çok değişkenli analiz yapıldı. Oluşturulan modele alınan değişkenlerden yaş patolojik ilerleme ile ilişkiliyken ( $p=0,017$ ), 5-ARI kullanmamanın patolojik ilerlemeyle ilişkisi saptanmadı ( $p=0,148$ ). Biyopside saptanan kanserli örnek sayısı ise patolojik ilerlemeye etkisi en fazla olan bağımsız değişkendi ( $p=0,029$ ). Tekrar biyopside 5-ARI kullanan hastaların %10,3'ünde (3/29), kullanmayan hastaların %2,5'inde (1/40) Gleason toplamı 8-10 PCa saptandı ( $p=0,169$ ).

### **Sonuç:**

Çalışmamızda patolojik ilerleme yüksek oranda ilk tekrar biyopside saptandı. Bu hastalara erken dönem biyopsi tekrarı yapılması ile tanın kesinliği teyit edilmelidir. AS'de başlangıçta kanserli örnek sayısı (2'den fazla olması) patolojik ilerleme için en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle biyopsilerinde 2'den fazla kanserli örnek bulunan hastalara AS önerilmemelidir. Çalışmamızda 5-ARI, ortalama 24 ay kullanımda patolojik ilerlemeyi azaltmada fayda sağlamamaktadır. Bu konudaki bilginin doğrulanması için daha uzun süreli, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, aktif izlem



## 8 ABSTRACT

### OBJECTIVES

Prostate adenokarsinomu (PCa) incidence is increased with the use of prostate specific antigen (PSA) which came into use in 90s. Active surveillance (AS) has become an alternative to radiotherapy (RT) and radical prostatectomy (RP) for the management of PCa. It is known that 5- $\alpha$  reductase inhibitors (5-ARI) cause apoptosis on both benign and cancerous prostate tissue. In this study, we aimed to investigate the impact of 5-ARI on pathological progression.

### PATIENTS AND METHODS:

Records of 69 patients with PCa, who were included in AS (PSA $\leq$ 15ng/ml, PSAD $\leq$ 0.20,  $\leq$ cT2c, Gleason sum $\leq$ 3+3, the number of cancer positive samples $\leq$  3, not treated for PCa) protocol between February 2002 and April 2011 were evaluated retrospectively. The follow up protocol included PSA testing quarterly and a digital rectal examination (DRE) biannually for the first 2 years, with a PSA control and DRE biannually after the 2<sup>nd</sup> year. Repeat biopsies were done for cause (increasing PSA, abnormal DRE) or periodically at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> years. Pathological progression was defined as increasing Gleason grade and/or number of cores involved with carcinoma and/or percentage of cancer involvement on a single core.

Wilcoxon rank-sum or t test was used for continuous variables, and categorical variables were evaluated with  $\chi^2$  test. Kaplan-Meier method and Log-rank test was used for survival analyses and to compare the differences between groups, respectively. End points used for survival analyses were the time of occurrence of pathological progression or the time at which definitive treatment was instituted. Univariable and multivariable cox proportional regression analysis was performed to assess the association of variables. p value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

The mean age of study cohort was  $67\pm 7.8$ , the mean and the median follow up was  $31.7\pm 18.2$  and 26 (IQR:18-42), respectively. Forty-two percent of patients (29/69) were using 5-ARI for mean  $34.4\pm 16.7$  and median 39 (IQR:23-45) months. Follow up for 58% (40/69) of patients without 5-ARI was mean  $27.8\pm 18.2$  and median 23.5 (IQR:17-37.5) months. Pathological progression observed in 32% (22/69) of the patients, in mean  $28.4\pm 11.2$  and median 25 (IQR:18-39) months. Pathological progression was observed at first repeat biopsy and at consequent repeat biopsies in 86.4% (19/22) and 13.6% (3/22), respectively. Mean and median follow-up for patients without pathological progression (68%) was  $33.2\pm 20.6$  and 27 (IQR:18-45) months, respectively.

Twenty-eight patients were treated with one of the definitive treatment options (RT or RP) after mean  $22.7\pm 12.5$ , median 19.5 (IQR:14.5-35.5) months later. After a median follow up of 39 (IQR:23-46) months, 59.4% (41/69) of the patients were still on AS. Overall survival was 94.2% and none of the patients died because of PCa.

Pathological progression was observed in 34.5% (10/29) of the patients using 5-ARI and 30% (12/40) of patients who did not use 5-ARI ( $p=0.693$ ). Mean follow-up for patients who used or did not use 5-ARI were  $30.4\pm 11$  and  $26.8\pm 11.5$  (Log-rank  $p=0.4151$ ) months.

Thirtyone % (9/29) of the patients who used 5-ARI versus 47.5% (19/40) of the patients who did not use have had definitive treatment. At the Kaplan-Meier analysis, patients who did not use 5-ARI treated significantly earlier (Log-rank  $p=0.0342$ ). Regarding the median time to definitive treatment, a statistically significant difference was observed between the patients who used [24 months (IQR:20-39)] and did not use [17 months (IQR:9-32)] 5-ARI ( $p=0.0386$ ). When the patients who had definitive treatment with their own decision were excluded (none of them were not on 5-ARI) no statistical significance was observed with respect to the 5-ARI usage for the time to definitive treatment (Log-rank  $p=0.276$ ).

On univariable analysis age, co-morbidities, clinical stage, lack of 5-ARI usage, PSAD, initial prostate volume, initial PSA, number of cancer positive biopsy cores were not associated with pathological progression. On multivariable analysis

number of cancer positive biopsy cores was the strongest covariate associated with pathological progression ( $p=0.029$ ). Age was associated with pathological progression ( $p=0.017$ ), however, lack of 5-ARI usage was not ( $p=0.148$ ). At repeat biopsies, Gleason sum 8-10 PCa was observed in 10.3% (3/29) of the patients who used and in 2.5% (1/40) of the patients who did not use 5-ARI ( $p=0.169$ ).

## **CONCLUSIONS**

In this study pathological progression occurred mostly at first repeat biopsy. More than 2 cores of cancer positive at the initial biopsy was the strongest covariate associated with pathological progression. Therefore, regarding patient selection criteria, AS shouldn't be offered to patients with more than 2 cores involved with cancer. There was no benefit of using 5-ARI for median 24 months to reduce pathological progression. A longer follow up period and prospective, randomized trials are needed to confirm these results.

**Key words:** Prostate cancer, 5 alpha reductase inhibitors, active surveillance

## 9 KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; **61**:69-90.
2. Schroder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *The Journal of Urology*. 2005; **174**:489-94; discussion 93-4.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine*. 2004; **350**:2239-46.
4. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2003; **349**:215-24.
5. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *The Journal of The American Medical Association*. 2005; **293**:2095-101.
6. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, Warlick CA, Holmberg L, Bailey DE, Jr., Wallace ME, Kantoff PW, Carroll PR. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008; **112**:1650-9.
7. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *European Urology*. 2005.
8. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *European Urology*. 2011; **59**:61-71.

9. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *The Journal of Urology*. 2007; **177**:2106-31.
10. Andriole GL, Humphrey P, Ray P, Gleave ME, Trachtenberg J, Thomas LN, Lazier CB, Rittmaster RS. Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2004; **172**:915-9.
11. Kramer BS, Hagerly KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R, Schellhammer P. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; **27**:1502-16.
12. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of The National Cancer Institute*. 1968; **40**:43-68.
13. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes & Control : CCC*. 2007; **18**:279-85.
14. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *The Journal of The American Medical Association*. 1995; **274**:626-31.
15. Khan MA, Partin AW, Mangold LA, Epstein JI, Walsh PC. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology*. 2003; **62**:866-71.
16. Chun FKH, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Karakiewicz PI, Huland H. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2006; **24**:273-80.

17. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003; **57**:929-43.
18. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *The Journal of Urology*. 2002; **167**:528-34.
19. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family Practice*. 1999; **16**:621-6.
20. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology*. 1994; **151**:1283-90.
21. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1991; **324**:1156-61.
22. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Thompson I. Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. *European Urology*. 2007; **51**:27-33.
23. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, Schennach H, Schafer G, Frauscher F, Boniol M, Severi G, Robertson C, Boyle P. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU International*. 2008; **101**:809-16.
24. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P. Prostate cancer mortality after

- introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 2001; **58**:417-24.
25. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *The Journal of Urology*. 1989; **141**:1136-8.
  26. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. 2010; **60**:277-300.
  27. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ*. 2002; **325**:740.
  28. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England Journal of Medicine*. 2009; **360**:1310-9.
  29. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England Journal of Medicine*. 2009; **360**:1320-8.
  30. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; **341**:c4543.
  31. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology*. 2010; **11**:725-32.
  32. Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A, Andriole GL, Jr., Chen MH, Izmirlian G, Berg CD, D'Amico AV. Comorbidity and mortality results from a

- randomized prostate cancer screening trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; **29**:355-61.
33. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. 2010; **60**:70-98.
  34. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *The Journal of Urology*. 1988; **139**:1235-41.
  35. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993; **42**:365-74.
  36. Ozen H, Sozen S. PSA Isoforms in Prostate Cancer Detection. *European Urology Supplements*. 2006; **5**:495-9.
  37. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England Journal of Medicine*. 1987; **317**:909-16.
  38. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *The Journal of The American Medical Association*. 1993; **270**:860-4.
  39. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahan DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *The Journal of Urology*. 1992; **147**:817-21.
  40. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *The Urologic Clinics of North America*. 1993; **20**:653-63.
  41. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men



- with and without prostate disease. *The Journal of The American Medical Association*. 1992; **267**:2215-20.
42. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *The Journal of Urology*. 2007; **177**:899-902.
  43. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993; **71**:2031-40.
  44. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology*. 2004; **63**:309-13; discussion 13-5.
  45. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*. 1996; **48**:55-61.
  46. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *The Journal of The American Medical Association*. 1998; **279**:1542-7.
  47. Esen T, Gökçe Ö, Önem K. Prostat Kanseri Tanısında Prostat Spesifik Antijen. H. Özen & L. Türkeri, *Üroonkoloji Kitabı*. Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2007. s. 582-92.
  48. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *The Prostate*. 2010; **70**:10-6.
  49. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine

- assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *The Journal of Urology*. 2008; **179**:1804-9; discussion 9-10.
50. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *The Journal of Urology*. 1989; **142**:66-70.
  51. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of Urology*. 2006; **175**:1605-12.
  52. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *The Journal of Urology*. 2001; **166**:1679-83.
  53. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU international*. 2009; **103**:49-54.
  54. Remzi M. Editorial comment on: Improved accuracy in predicting the presence of gleason pattern 4/5 prostate cancer by three-dimensional 26-core systematic biopsy. *European urology*. 2007; **52**:1668-9.
  55. David G. Bostwick, Meiers I. Neoplasms of the Prostate. D. G. Bostwick & L. Cheng, *Urologic Surgical Pathology*. 2nd ed. ed. [St. Louis, Mo. ; London]: Mosby Elsevier; 2008. s. 468.
  56. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports. Part I*. 1966; **50**:125-8.
  57. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000; **124**:995-1000.

58. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology*. 1974; **111**:58-64.
59. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal Of Surgical Pathology*. 2005; **29**:1228-42.
60. Dillioğlugil Ö, Çevik İ. Prostat Kanserinde Tanı ve Evrelendirme. H. Özen & L. Türkeri, *Üroonkoloji Kitabı*. Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2007. s. 610-22.
61. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
62. Wheeler TM, Dillioğlugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Human Pathology*. 1998; **29**:856-62.
63. Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, Klein EA. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology*. 2000; **55**:382-6.
64. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of Urology*. 1998; **160**:299-315.
65. Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU International*. 2010; **105**:776-81.
66. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*. 1997; **349**:906-10.
67. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*. 1989; **1**:799-803.
68. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in

- early prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005; **352**:1977-84.
69. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008.
  70. Miroğlu C. Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem Politikası. H. Özen & L. Türkeri, *Üroonkoloji Kitabı*. Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2007. s. 664-72.
  71. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *The Journal of Urology*. 1993; **150**:379-85.
  72. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *The Journal of The American Medical Association*. 1996; **275**:288-94.
  73. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010.
  74. van den Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, Cornel EB, Valdagni R, Jaspars JJ, van der Hoeven J, Staerman F, Oomens EHGM, Rannikko A, Roemeling S, Steyerberg EW, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH. Short-term outcomes of the prospective multicentre; Prostate Cancer Research International: Active Surveillance; study. *BJU international*. 2010; **105**:956-62.
  75. Soloway M, Soloway C, Williams S. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU International*. 2008.
  76. Dall'Era M, Konety B, Cowan J, Shinohara K. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008.
  77. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful

- waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemporary Clinical Trials*. 2009; **30**:81-7.
78. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *Journal of Clinical Oncology* 2003; **21**:2163-72.
79. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *The Journal of The American Medical Association*. 1994; **271**:368-74.
80. Lawrentschuk N, Lindner U. Recent advances in magnetic resonance imaging of prostate cancer. *F1000 Medicine Reports*. 2010; **2**:86.
81. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, Kamoi K, Villers A. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009; **74**:1094-9.
82. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, Karl A, Coakley FV, Shinohara K, Carroll PR. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2010; **256**:176-83.
83. Sriprasad S, Feneley MR, Thompson PM. History of prostate cancer treatment. *Surgical Oncology*. 2009; **18**:185-91.
84. Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, McConnell JD, Roehrborn CG. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2004; **171**:2209-14.
85. Han M, Partin AW. Retropubic and Suprapubic Open Prostatectomy. M. F. Campbell, A. J. Wein & L. R. Kavoussi, *Campbell-Walsh Urology* 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007. s. 3080-106.
86. Boorjian SA, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Does the time from biopsy to surgery affect biochemical recurrence after radical prostatectomy? *BJU International*. 2005; **96**:773-6.

87. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2004; **172**:1835-9.
88. Davies BJ, Chung SY, Nelson JB. Delayed intraoperative hydration limits blood loss during radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2004; **64**:712-6.
89. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *European Urology*. 2008; **53**:118-25.
90. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU International*. 2006; **98**:788-93.
91. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *The Journal of Urology*. 2002; **167**:1681-6.
92. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006; **68**:121-5.
93. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *The Journal of Urology*. 1994; **152**:1831-6.
94. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, Vickers A, Scardino PT. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; **28**:1508-13.
95. Vijayakumar S, Quadri SF, Sen S, Vaida F, Ignacio L, Weichselbaum RR. Measurement of weekly prostate specific antigen levels in patients receiving pelvic radiotherapy for nonprostatic malignancies. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995; **32**:189-95.

96. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006; **65**:965-74.
97. Turkan S, İğdem Ş. Eksternal Radyoterapi. H. Özen & L. Türkeri, *Üroonkoloji Kitabı*. Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2007. s. 772-9.
98. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, Vaughan ED, Markisz JA, Ramirez de Arellano E, Kazam E. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism*. 1992; **75**:1022-6.
99. Glassman DT, Chon JK, Borkowski A, Jacobs SC, Kyprianou N. Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation, and transforming growth factor-beta expression in benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 2001; **46**:45-51.
100. Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology*. 1988; **122**:552-62.
101. Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, Carides AD, Anderson KM, Daifotis AG, Gann PH. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of The National Cancer Institute*. 2007; **99**:1366-74.
102. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010; **362**:1192-202.
103. Tay MH, Kaufman DS, Regan MM, Leibowitz SB, George DJ, Febbo PG, Manola J, Smith MR, Kaplan ID, Kantoff PW, Oh WK. Finasteride and bicalutamide as primary hormonal therapy in patients with advanced adenocarcinoma of the prostate. *Annals of Oncology*. 2004; **15**:974-8.

104. Barqawi AB, Moul JW, Ziada A, Handel L, Crawford ED. Combination of low-dose flutamide and finasteride for PSA-only recurrent prostate cancer after primary therapy. *Urology*. 2003; **62**:872-6.
105. Oh WK, Manola J, Bittmann L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology*. 2003; **62**:99-104.
106. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid H-P, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 2011; **59**:572-83.
107. Miller AJ. Selection of Subsets of Regression Variables. *Journal of The Royal Statistical Society. Series A*. 1984; **147**:389-425.
108. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, Abouassaly R, Klein EA, Jones SJ, Zappavigna C, Goldenberg L, Scardino PT, Eastham JA, Guillonneau B. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2009; **181**:1635-41; discussion 41.
109. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; **29**:2185-90.
110. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *The Journal of Urology*. 2008; **180**:1964-7; discussion 7-8.
111. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *European Urology*. 2008; **54**:1297-305.
112. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients



- with prostate cancer: the Miami experience. *BJU International*. 2008; **101**:165-9.
113. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH, Schroder FH. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *European Urology*. 2009; **55**:1-8.
114. Gleave M, Qian J, Andreou C, Pommerville P, Chin J, Casey R, Steinhoff G, Fleshner N, Bostwick D, Thomas L, Rittmaster R. The effects of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer--results from a 4-month pre-radical prostatectomy study. *The Prostate*. 2006; **66**:1674-85.
115. Barqawi AB, O'Donnell CI, Siomos VJ, Hou AH. The effect of short-term dutasteride intake in early-stage prostate cancer: analysis of 148 patients who underwent three-dimensional prostate mapping biopsy. *Urology*. 2010; **76**:1067-71.
116. Fleshner N, Lucia M, Egerdie B, Black L, Melich K, Nandy I, Rittmaster R. Effect of baseline characteristics on relative risk of prostate cancer progression in the Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management (REDEEM) trial, 2011 Genitourinary Cancers Symposium. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; **29**:(suppl 7; abst 2).
117. Roth AJ, Rosenfeld B, Kornblith AB, Gibson C, Scher HI, Curley-Smart T, Holland JC, Breitbart W. The memorial anxiety scale for prostate cancer: validation of a new scale to measure anxiety in men with with prostate cancer. *Cancer*. 2003; **97**:2910-8.
118. Ross AE, Zhaoyong F, Pierorazio PM, Landis P, Walsh PC, Carter HB, Trock BJ, Schaeffer EM. Effects of 5-Alpha Reductase Inhibitor Use in Monitored Men With Very-low Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2011; **185**:4S, e657-e8 (abstr no:1638).
119. Finelli A, Trottier G, Lawrentschuk N, Sowerby R, Zlotta AR, Radomski L, Timilshina N, Evans A, van der Kwast TH, Toi A, Jewett MAS, Trachtenberg J, Fleshner NE. Impact of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors on Men Followed by

- Active Surveillance for Prostate Cancer. *European Urology*. 2011; **10.1016/j.eururo.2010.12.018**.
120. Daniel C. O'Brien, Stacy Loeb, Barry B. McGuire, Qiaoyan Hu, Catalona W. Long-Term 5-Alpha Reductase Inhibitor Use Is Associated with Adverse Clinico-Pathologic Features of Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2011; **185**:4s, e396-e7 (abstr. no: 983).
121. Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ. *Urologic pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. s.511 - 2.