



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ
TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, EPİDEMİYOLOJİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AYKUT ADIYAMAN

DÜZCE-2022



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ
TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, EPİDEMİYOLOJİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. AYKUT ADIYAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. ONUR EŞBAH

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Tezimin tüm aşamalarında kıymetli katkı, emek ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren ve ışık olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Onur EŞBAH'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emekleri olan Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ'e, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ'e, Prof. Dr. Tansu SAV'a, Doç. Dr. Atilla ÖNMEZ'e, Doç. Dr. Serkan TORUN'a, Dr. Öğr. Üyesi Salih TOKMAK'a, Doç. Dr. Türkay AKBAŞ'a,

İhtisasa beraber başladığım, her zaman yanımda olan ve ailem kadar kıymetli eşkıdemlerim Hale Tuğba YEL, Cevher Burcu ÇANGA, Sibel ÇETİN ve Şeyma AYTEKİN'e,

İhtisas sürem ve tez yazım süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen, bir aileden daha fazlası olan Nurhayat KETEN ve Funda TURNA başta olmak üzere Aysun FİDAN DOKUYAN ve Fahriye SOYLU'ya, Sultan ODABAŞI, Funda ERTUĞ ve Hüseyin ÖZCAN'a,

Herşeye rağmen mutlu olabilen, her zaman gülüp eğlendiğim, güzel anılar ve insanlar biriktirdiğim kıymetli dahiliye asistan ekibine; çalıştıkları yerleri güzelleştiren, keyifle çalıştığım dahiliye servis sorumluları Tuğba SAVAŞ YÜCEL ve Dilek AYVAZ ALTIN başta olmak üzere tüm servis hemşire ekibine ve değerli diyaliz ekibine,

Yaşamım boyunca sevgi ve saygılarını esirgemeyen kıymetli annem, babam ve biricik kardeşime; Desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim kıymetli teyzeme ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan kıymetli annaneme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Aykut ADIYAMAN

DÜZCE/2022

ÖZET

METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Amaç: Prostat kanseri Türkiye ve dünyada artan insidansı ile beraber önemli maligniteler arasındadır. Dünya çapında erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignite ve kanserden ölümlerinin beşinci önde gelen nedenidir. Prostat kanseri evreleri lokalize (organa sınırlı) hastalık, lokal ileri evre hastalık, metastatik hormona duyarlı hastalık ve metastatik hormonal tedaviye dirençli hastalık evrelerinden oluşmaktadır. Tedavinin temelini androjen deprivasyon tedavisi oluştursa da androjen deprivasyon tedavisi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) gelişmektedir. Metastatik CRPC’de kullanılan abirateron asetat, enzalutamid, dosetaksel, kabazitaksel, sipuleucel-T ve Lu-177 günümüzde klinik kullanımda olan tedavi rejimleridir. Çalışmamızda metastatik kastrasyon dirençli hastalarda hormonoterapi, dosetaksel, abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerinin etkinliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2014 ile Mart 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği’nde metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanısı alan ve tedavisi uygulanan 59 hasta dahil edildi. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezinin elektronik kayıt ve verileri taranarak hormonoterapi, dosetaksel, abirateron asetat ve enzalutamid tedavisi alan mCRPC’li hastaların demografik özellikleri, gleason değerleri, metastaz yerleri ve tedavi modalitelerinin genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım üzerine etkinlik profilleri retrospektif olarak değerlendirildi. Onkoloji dosyalarından; hastaların demografik özellikleri, tanı anı patolojisi, prostat spesifik antijen (PSA) değeri, gleason skoru, birinci sıra tedavi ajanları, birinci sıra dosetaksel kemoterapisinin başlanma süresi ve aldığı kür sayısı, ikinci sıra tedavi için kullanılan ajanlar, bu ajanlarla tedavi altındayken takiplerindeki PSA değerleri, radyolojik görüntülemeleri, ikinci seçim tedavi sırasında progresyon gelişen

hastalarda başlanan üçüncü seçim kemoterapötik ilaçlar, üçüncü seçim kemoterapötik ajanlarla tedavi altındayken takiplerindeki PSA değerleri, radyolojik görüntülemelerine ilişkin veriler toplandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı yapıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi

Bulgular: Hastaların %17'si < 65 yaş, %83'ü ≥ 65 yaş ve üzeri, tanı yaşı ortalaması $72,22 \pm 7,63$, tanı anı ortanca PSA değeri 100 ng/ml (24 ng/ml-149 ng/ml), tanı anı ortanca gleason değeri 8 (7-9) idi. Hastaların %91'inin gleason skoru > 7 idi ve en fazla gleason 9(%38) paterni tespit edildi. Hastalarda en sık hastada kemik metastazı(%69) görüldü. Birinci sıra tedavide 16(%27) hasta LHRH, 32(%55) hasta LHRH + dosetaksel, 9(%16) hasta LHRH + abirateron asetat, 2 (%3) hasta LHRH + enzalutamid tedavisi aldı. Birinci sıra tedavide ortanca radyolojik PFS $11,2 \pm 0,927$ ay, ortanca PSA PFS $11,7 \pm 1,414$ ay idi. İkinci sıra tedavide hastaların 7(%18)'si LHRH + dosetaksel, 20 (%52)'si LHRH + abiraterone asetat, 11 (%30)'i LHRH + enzalutamid tedavisi aldı. İkinci sıra tedavide ortanca radyolojik PFS $4,6 \pm 1,01$ ay idi. Üçüncü sıra tedavide hastaların 8(%71)'i LHRH + dosetaksel, 2(%18)'si LHRH + abiraterone asetat, 1(%9)'i LHRH + enzalutamid tedavisi aldı. Hastaların ortanca radyolojik PFS $3,48(2,11-6,36)$ ay idi. Hastaların ortanca genel sağkalım süresi $26,5 \pm 2,4$ ay idi. Birinci sıra tedavide OS süreleri, LHRH alanlarda 18,6 ay, LHRH + dosetaksel alanlarda 23,26 ay, LHRH + abiraterone asetat alanlarda 9,08 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 8,25 ay idi.

Sonuç: Çalışmamızda metastatik prostat kanserinde gleason değeri ile hastalığın agresifliğinin korelasyon gösterebileceği görüldü. Tedavi modalitelerine göre OS ve PFS ler değerlendirildiğinde birinci, ikinci ve üçüncü line de tedavi modalitelerinin OS ve PSF'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak dosetaksel tedavisinin birinci ve üçüncü basamak tedavide OS ve PSF'ye diğer tedavilere göre daha fazla katkı sağladığı, dosetaksel kür sayısı arttıkça genel sağkalım süresinin uzadığı tespit edildi. Abirateron asetat ile tedavinin daha önce dosetaksel ile tedavi almış hastalarda PFS'ye daha fazla katkı yaptığı, birinci basamak tedavide ise dosetakselden daha kısa sağkalım yararı sağladığı görüldü

ancak hasta sayısı yetersizdi. Enzalutamid tedavisinin birinci ve ikinci basamakta genel sağkalım yararı en düşük idi ancak hasta sayısının düşüklüğü nedeniyle net yorum yapılamadı. Çalışmamızın tek merkezde takipli olan, tedavi yaklaşımlarının değişmediği ve laboratuvar verileri için belirli referans değerleri olan hastalardan oluşması kısmen bir avantaj olsa da hasta sayısının az olması ve tedavi grupları arasındaki sayısal farklılığın dezavantaj olabileceğini düşünüyoruz. Farklı klinik sonuçlar elde edilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: prostat, kanser, LHRH, dosetaksel, abirateron asetat, enzalutamid

SUMMARY

Objective: Prostate cancer is one of the important malignancies with its increasing incidence in Turkey and in the world. It is the second most common malignancy after lung cancer in men worldwide and the fifth leading cause of cancer death, due to cancer. Prostate cancer stages are of local (organ-confined) disease, locally advanced disease, metastatic hormone-sensitive disease, and metastatic castration-resistant disease. Although androgen deprivation therapy forms the basis of the treatment, castration-resistant prostate cancer (CRPC) develops in the majority of patients treated with androgen deprivation therapy. Abiraterone Acetate, enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel, sipuleucel-T and Lu-177 used in metastatic CRPC are the treatment regimens currently in clinical use. In this study, it is aimed to retrospectively evaluate the efficacy of hormone therapy, docetaxel, abiraterone acetate and enzalutamide treatments in metastatic castration-resistant patients.

Material and Methods: 59 patients who were diagnosed and treated with metastatic castration-resistant prostate cancer in Duzce University Research and Application Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic between January 2014 and March 2022 were included in this study. In the terms of overall survival and progression-free survival, patient data and electronic records in Duzce University Research and Application Hospital were evaluated retrospectively to determine the efficacy of hormonal therapy, docetaxel, abiraterone acetate and enzalutamide

treatment in mCRPC patients. Data was collected from oncology files; demographic characteristics of patients, pathology at the time of diagnosis, prostate specific antigen (PSA) value, gleason score, first-line treatment agents, initiation time of first-line docetaxel chemotherapy and the number of cures received, agents used for second-line treatment, PSA values while under treatment with these agents, Data on radiological imaging, third line chemotherapeutic drugs given to patients with progression during the second choice treatment, PSA values while under treatment with third line chemotherapeutic agents, and radiological imaging data were collected. Statistical analysis of the collected data was done with IBM SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program, $p < 0.05$ was considered sufficient for statistical significance.

Results: 17% of patients < 65 years, 83% ≥ 65 years of age, median age at diagnosis was $72,22 \pm 7,63$ years, median PSA value at diagnosis was 100 ng/ml (24 ng/ml-149 ng/ml), the median Gleason value at the time of diagnosis was 8 (7 - 9). Gleason score was > 7 in 91% of the patients and mostly gleason 9(38%) pattern was detected. In terms of spreading, bone metastasis with ratio of (69%) was most frequent in patients. In the first-line treatment, 16(27%) patients received LHRH, 32 (55%) patients received LHRH + docetaxel, 9 (16%) patients received LHRH + abiraterone, 2 (3%) patients received LHRH + enzalutamide. The median radiological PFS for first-line therapy was $11,2 \pm 0,927$ months, and the median PSA PFS was $11,7 \pm 1,414$ months. In the second line treatment, 7(18%) of the patients received LHRH + docetaxel, 20(52%) LHRH + abiraterone, 11(30%) LHRH + enzalutamide treatment. The median radiological PFS in second-line treatment was $4,6 \pm 1,01$ months. In the third line treatment, 8(71%) of the patients received LHRH + docetaxel, 2(18%) LHRH + abiraterone, 1 (9%) LHRH + enzalutamide treatment. The median radiological PFS of the patients was $3,48(2,11-6,36)$ months. The median overall survival of the patients was $26,5 \pm 2,4$ months. In first-line therapy, OS durations were 18,6 months for LHRH patients, 23,26 months for LHRH + docetaxel, 9,08 months for LHRH + abiraterone, and 8,25 months for LHRH + enzalutamide.

Conclusion: In our study, it was observed that the gleason value in metastatic prostate cancer may correlate with the aggressiveness of the disease. When OS and

PFS were evaluated according to treatment modalities, no statistically significant difference was found between OS and PSF of the treatment modalities in the first, second and third lines. However, it was determined that docetaxel treatment contributed more to OS and PSF in the first and third line treatments compared to other treatments, and the overall survival time was prolonged as the number of docetaxel cures increased. It was observed that treatment with abiraterone contributed more to PSF in patients who had previously been treated with docetaxel, and provided a shorter survival benefit than docetaxel in first-line therapy, but the number of patients was insufficient. The effect of enzalutamide treatment on overall survival in primary and secondary care was the lowest, but a clear interpretation could not be made due to the low number of patients. Although it is a partial advantage that our study consists of patients who are followed up in a single center, whose treatment approaches have not changed, and who have certain reference values for laboratory data, we think that the small number of patients and the numerical difference between the treatment groups may be a disadvantage. Larger studies are needed to obtain different clinical results.

Keywords: prostate, cancer, LHRH, docetaxel, abiraterone acetate, enzalutamide

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTAMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Bezi.....	3
2.1.1. Prostat bezi embriyolojisi	3
2.1.2. Prostat bezi anatomisi	4
2.1.3 Prostat bezi histolojisi	9
2.1.4 Prostat bezi fizyolojisi ve işlevi	10
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	11
2.2.1. Prostat kanseri epidemiyoloji ve insidansı.....	11
2.2.2. Prostat kanseri etyoloji ve risk faktörleri.....	15
2.2.3. Prostat kanseri patolojisi	20
2.2.4. Prostat kanseri klinik bulguları	25
2.2.5. Prostat kanseri taraması ve tanı yöntemleri	26
2.2.6. Prostat kanserinde evreleme	35
2.3. Metastatik Prostat Kanseri.....	45
2.3.1. Metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanseri	47
2.3.2. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri	47
2.4. Prostat Kanserinde Tedavi.....	49

2.4.1. Klinik lokalize hastalık	53
2.4.2. Lokal ileri hastalık	56
2.5. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi.....	57
2.5.1. Androjen deprivasyon tedavisi	57
2.5.2. Sitotoksik Kemoterapi	63
2.6. Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanserinde Tedavi.....	64
2.7. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi.....	68
3. GEREÇ VE YÖNTEM	77
3.1. İstatistiksel Analiz	77
4. BULGULAR	78
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	89
6. KAYNAKLAR	101

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Prostat kanserinin patolojik sınıflaması (WHO, 2016).....	22
Tablo 2. Yaşa Göre Değişen PSA Referans Aralıkları.....	30
Tablo 3. Prostat Kanseri Klinik TNM evrelemesi AJCC/UICC 8. Baskı	37
Tablo 4. Prostat Kanseri Patolojik TNM evrelemesi AJCC/UICC 8. Baskı	39
Tablo 5. International Society of Urological Pathology, ISUP Evreleri	42
Tablo 6. Prostat Kanseri Stage (Prostate cancer TNM staging AJCC / UICC 8th Edition.....	44
Tablo 7. D'Amico risk sınıflaması	50
Tablo 8. EAU 2020 kılavuzuna göre risk sınıflaması	51
Tablo 9. NCCN versiyon 2.2022 kılavuzuna göre risk sınıflaması.....	52
Tablo 10. Hastaların Tanı Anı Gleason Değerlerleri.....	78
Tablo 11. Hastaların Tanı Anındaki Metastatik Lezyon Bölgeleri	79
Tablo 12. Hastaların Birinci Sıra Tedavi Rejimleri Dağılımı	80
Tablo 13. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	80
Tablo 14. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca PSA Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	82
Tablo 15. Hastaların Ortanca Genel Sağkalım Süresi	83

Tablo 16. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri	83
Tablo 17. Birinci Sıra Tedavide Kemoterapi Alan Hastaların Kür Sayılarına Göre Ortanca PFS ve Genel Sağkalım Süreleri	85
Tablo 18. Hastaların Birinci Sıra Tedavi Yanıtları	85
Tablo 19. Birinci Sıra Tedavi Rejimine Göre Tedavi Yanıtları	86
Tablo 20. Hastaların İkinci Sıra Tedavi Rejimleri	86
Tablo 21. İkinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	87
Tablo 22. Hastaların Üçüncü Sıra Tedavi Rejimleri	87
Tablo 23. Üçüncü Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	88
Tablo 24. Hastaların Tanı Anı Gleason Değerlerine Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri	88

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi	6
Şekil 2. Prostat Bezinin Arterleri	7
Şekil 3. Prostat Bezinin Venleri	7
Şekil 4. Prostat Bezinin İnnervasyonu	8
Şekil 5. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde tüm populasyonda prostat kanseri insidans oranları	11
Şekil 6. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde erkek populasyonda prostat kanseri mortalite oranları	12
Şekil 7. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans oranları	13
Şekil 8. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri mortalite oranları	14
Şekil 9. Gleason Derecelendirme sisteminin yıllara göre değişimi	41
Şekil 10. Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanserinde tedavi algoritması	65
Şekil 11. Birinci Sıra Tedavi Rejimleri Dağılımı Diyagramı	79
Şekil 12. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	81
Şekil 13. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca PSA Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	82
Şekil 14. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri	84

SİMGELER VE KISALTAMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ADT:	Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC:	American Joint Commission on Cancer
AR:	Androjen Reseptör
ASAP:	Atipik Small Asiner Proliferasyon
BPH:	Bening Prostat Hiperplazisi
BRT:	Brachytherapy
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CEA:	Karsiyonembriyonik Antijen
CNPC:	Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri
CRPC:	Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
CYP17A1:	Sitokrom P450 17A1
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
DHT:	Dihidrotestosteron
DRM:	Dijital Rektal Muayene
EBRT:	External Beam Radiation Therapy
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	Epitelyal Membran Antijen
FDA:	Food and Drug Administration
FSH:	Folikül Stimüle Edici Hormon
Ga-68:	Galyum-68
GnRH:	Gonadotropin-releasing hormone

GS: Gleson Skoru

HGPIN: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IL-6: İnterlökin-6

ISUP: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)

LGPIN: Düşük Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

LH: Luteinize Edici Hormon

LHRH: Luteinizan Hormon Releasing Hormon

LN: Lenf Nodu

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu

Lu-177 PSMA: Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni

mCRPC: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

MpMRI: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OS: Genel sağkalım süresi

PAP: Prostatik Asit Fosfataz

Pca: Prostat Kanseri

PET/BT: Pozitron Emsyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System

PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

PFS: Progresyonsuz sağkalım süresi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RP: Radikal Prostatektomi

RT: Radyoterapi

SSS: Santral Sinir Sistemi

Tc-99m: Teknesyum- 99m

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TRUS-Bx: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Biyopsi

TURP: Transüretral Prostat Rezeksiyonu

TVKS: Tüm vücut kemik sintigrafisi

UICC: Union for International Cancer Control

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

17 β -OHSD: 17 β - Hidroksisteroid Dehidrojenaz

3 β -OHSD: 3 β -Hidroksisteroid Dehidrojenaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri ilk defa 1853 yılında The London Hospital’da J.Adams tarafından çok nadir görülen bir hastalık olarak tanımlanmıştır(1). Sonraki yüzyılda ise artan yaşam beklentisi ile prostat kanseri insidansında artış görülmüş, bu artan insidans, prostat kanserinin tanı ve tedavisinde dikkate değer değişikliklere ve ilerlemelere yol açmıştır.

PSA’nın 1990’lı yıllarla beraber klinikte kullanımının artması ile beraber malignite tespit oranı artmış, prostat kanseri insidansında da hızlı bir artış görülmüştür. İnsidans ve mortalite oranlarında sosyodemografik yapı, ırk ve coğrafyaya göre farklılıklar görülebilmektedir. Yaşla birlikte de görülme sıklığı artmaktadır.

Prostat kanseri “GLOBOCAN 2020” verilerine göre dünya çapında yaklaşık 1.4 milyon yeni vaka ve 375.000 ölümle erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignite ve kanserden ölümlerinin beşinci önde gelen nedenidir(2). Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 yılı raporuna göre ülkemizde tüm yaş gruplarındaki erkeklerde görülen malignitelerin yüzde dağılımlarına bakıldığında global verilere benzer şekilde birinci sırada %21.7 ile akciğer maligniteleri görülürken, prostat kanseri %13.4 ile ikinci en sık görülen malignite olmuştur(3).

Prostat kanseri tanısı artmış serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, anormal dijital rektal muayene bulgusu sonucu şüphe duyulan hastalarda prostat biyopsisi yapılarak konulmaktadır. Dijital rektal muayene (DRM), PSA düzeyinin belirlenmesi ve biyopsi tekniklerindeki ilerlemeler, hastalığın kalıcı olarak tedavi edilebileceği erken evrelerde yakalanmasına olanak sağlamıştır.

Tanı için en sık kullanılan derecelendirme sistemi Gleason skorudur. Gleason skoru, en yaygın iki farklılaşma paterni için sayısal değerlerin toplanması ile elde edilmektedir(4). Prostat kanseri, serum PSA düzeyi, gleason skoru ve tümör evresine göre farklı risk gruplarına ayrılmakta ve tedavi bu risk gruplarına göre yapılmaktadır. Prostat kanseri evreleri lokalize (organa sınırlı) hastalık, lokal ileri evre hastalık,

metastatik hormona duyarlı hastalık ve metastatik hormonal tedaviye dirençli hastalık evrelerinden oluşmaktadır.

Genel olarak erken evrede asemptomatik seyretmektedir ancak en sık şikayet idrara çıkmada güçlük, sıklıkta artış ve noktüri olup tüm belirtilerdir. En sık metastaz yeri ise kemik ve bölgesel lenf nodlarıdır.

Tedavinin genel amacı rekürrensini, metastatik evreye geçişin önlenmesi ve sağ kalım süresini artırmaktır. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) tedavinin temelini oluşturmaktadır. Androjen deprivasyon tedavisinde cerrahi kastrasyon, LHRH agonistleri ve LHRH antagonistleri ile tedavi söz konusudur. Bununla beraber hastalığın evresi ve eş zamanlı ek sistemik tedavi durumu fark etmeksizin ADT uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) gelişmektedir. CRPC durumu, serum testosteronunun kastre seviyede kabul edildiği düzeylerde olması, biyokimyasal ilerlemenin veya radyolojik ilerlemenin görülmesinden oluşmaktadır(5). Bu hastaların çoğunda lenf nodu, kemik ya da visceral organ metastazı görülmektedir. Hastalığın bu hali metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) olarak isimlendirilmektedir. mCRPC’de kullanılan Abirateron Asetat, Enzalutamid, Dosetaksel, Kabazitaksel, Sipuleucel-T ve Lu-177 tedavilerinin sağkalımı artıran tedavi ajanları olduğu çeşitli klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.

Bu araştırmada Düzce Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Polikliniğinde Ocak 2014 - Mart 2022 tarihleri arasında mCRPC tanısı alan ve tedavisi uygulanan 59 hastada Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezinin elektronik kayıt ve verileri kullanılarak hormonoterapi, dosetaksel, abirateron asetat ve enzalutamid kemoterapilerinin etkinlik ve yan etki profillerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Prostat bezi embriyolojisi

Fetüs gelişiminin 4 ile 7. haftaları arasında ürorektal septumun oluşmasıyla kloaka, önde ürogenital sinüs, arkada anal kanal olmak üzere iki bölüme ayrılır. Ürogenital sinüsün üst kısmı mesaneyi oluştururken orta kısım prostat bezini ve üretranın membranöz parçasını meydana getirir. Ürogenital sinüsün daha kaudal yerleşimli kısmı ise parçası ise genital yapıları oluşturur. Her iki cinsiyette de üretra epiteli endodermden, bunu çevreleyen bağ doku ve düz kas yapıları viseral mezodermden gelişir. Üçüncü ayın sonunda prostatik üretra bölünmeye ve çevre mezenkim dokuya doğru büyümeye başlar. Erkeklerde bu yapı prostat bezini meydana getirmektedir(6).

Dihidrotestosteron (DHT), prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar. Androjenler, prostat dahil olmak üzere erkek genital sisteminin gelişimi ve büyümesi için gereklidir. Androjenlerin prostat üzerindeki etkisine esas olarak hem prostatik stromal hem de epitel hücrelerinde eksprese edilen androjen reseptörü (AR) aracılık etmektedir(7). Prostat bezi gelişimi sırasında androjenler, bezin hem epitel hem de stromal bölümlerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarmaktadır.

Prostat bezinin farklılaşması ve büyümesi ise gebeliğin 10-12. Haftasından itibaren androjenik hormonların etkisi ile başlar. Doğumdan kısa bir süre sonra “mini-puberte” olarak adlandırılan dönemde meydana gelen testosteron artışı prostat gelişiminde çok önemli bir role sahiptir. Mini puberteden sonra, testosteron seviyeleri ve prostat hacmi azalır ve prostat büyümesi ergenliğe kadar hareketsiz kalır. Ergenlik döneminde ise, prostat büyümesinin ikinci aşaması başlar ve prostat boyutu erken ergenlikte yaklaşık 10 gr'dan yirmi yaş civarında yaklaşık 20 gr'a yükselir(8).

2.1.2. Prostat bezi anatomisi

Prostat bezi tipik olarak sağlıklı yetişkin erkekte ortalama 20-30 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında, tabanı mesane boynunda, tepesi ise ürogenital diyaframın distalinde bulunan ters çevrilmiş koni şeklindeki bezdir(9).

Prostat bezinin ilk anatomik illüstrasyonları Andreas Vesalius tarafından 16. yüzyılın ortalarında yayınlamış, John Hunter'ın 1786 da kaleme aldığı kitabında da prostat ve cowper bezi, üretra çevresinde bulunan, sağlıklı erkeklerde yumuşak ve yuvarlak hacimli, tuzlu salgısı olan bezler olarak geçmiştir(10). Prostat bezininin anatomik ilk sınıflandırmasını ise Lowsley yapmıştır(11).

İnsan prostatının yapısını tanımlamak için günümüzde en yaygın olarak kullanılan isimlendirme ise John McNeal'ın yapmış olduğu isimlendirmedir. McNeal prostatı histolojik ve anatomik olarak bölgelere ayırmıştır(12). McNeal 1968 yılında prostatik üretrayı baz alarak prostat bezinin zonal anatomisini tariflemiş ve erişkin prostat bezini transvers, sagittal ve koronal kesitlerle inceleyerek periferik zon, santral zon, transizyonel zon, preprostatik sfinkter ve anterior fibromüsküler stroma olmak üzere beş bölgeye ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre prostat dokusu glandüler yapılar (santral zon, periferik zon ve transizyonel zon) ve non glandüler yapılar (anterior fibromüsküler stroma, preprostatik sfinkter) olarak ayrılmıştır.

Prostat bezi, üretrayı hemen çevreleyen ve mesanenin altında konumlanan kompakt bir bölgesel anatomiye sahiptir(12). Pelvik diyafram ile periton boşluğu arasındaki subperitoneal bölgede yerleşimlidir ve simfizis pubisin arkasında, rektumun önünde ve idrar kesesinin altında konumlanır. Anatomik konum itibari ile digital muayene için palpasyona uygun bir pozisyonudur. Bir taban, bir apeks, ön, arka ve alt yan yüzeyden oluşmaktadır. Prostat tabanı mesanenin boynuna yapışiktır ve prostatik üretra, dar ve dışbükey olan ön yüzeyin yakınında ortasına girer. Apeks kısmı, ürogenital diyaframın üst yüzeyinde bulunur ve levator ani kaslarının medial yüzeyi ile temas eder. Arka yüzey üçgen ve düzdür ve rektumun ön duvarına dayanır.

Alt yan yüzey ön yüzeyle birleşek ürogenital diyaframın üzerindeki levator ani fasyasına dayanır(13). Prostat glandının dışında ise fibromusküler stroma yoğunlaşarak anatomik bir psödokapsül oluşturmuştur. Bez, bu psödokapsül içinde sıkıca kaynaşmış olarak bulunan glandüler ve stromal elemanlardan oluşmuştur(13). Prostat bezini psödokapsül haricinde visseral bir pelvik fasya tabakası ile çevrelenen sinirler ve vasküler pleksus çevrelemektedir. Bu periprostatik kılıf anteriorda puboprostatik ligaman ile inferiorda ise transvers perine kasının derin fasyasıyla devamlılık göstermektedir(14).

Prostat bezi, seminal sıvının çoğunluğunun üretiminden sorumludur. Temel amacı vajinanın asidik ortamında sperm için koruyucu alkali solüsyon salgılamaktır.

Prostat bezi, malignitelerden en sık etkilenen erkek organdır. Prostatın zonal anatomisinde üç farklı bölge tanımlanmıştır. Periferik zon prostat hacminin %70'ini, santral zon %25'ini ve transizyonel zon %5'ini oluşturmaktadır. Bu anatomik bölgelerin farklı duktal sistemleri vardır, ancak daha da önemlisi malign süreçlerden farklı şekilde etkilenmektedirler. Prostat kanserlerinin %60 - %70' i periferik zondan, %10-20'si transizyonel zondan ve %5-10'u merkezi bölgeden zondan kaynaklanmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ise transizyonel zondan tek tip olarak kaynaklanmaktadır(15).

Periferik zon en büyük bölgedir ve prostat hacminin %70'ini oluşturmaktadır. Prostatın arkasında rektal duvarın yakınında bulunur, prostatın posterior ile lateral yüzeylerini oluşturur. Bu alan dijital rektal muayene yaparken hissedilen alandır. Tüm prostat kanserlerinin %70 ila %80'inin bu bölgeye meydana gelmektedir ve kronik prostatitte en sık etkilenen zondur.

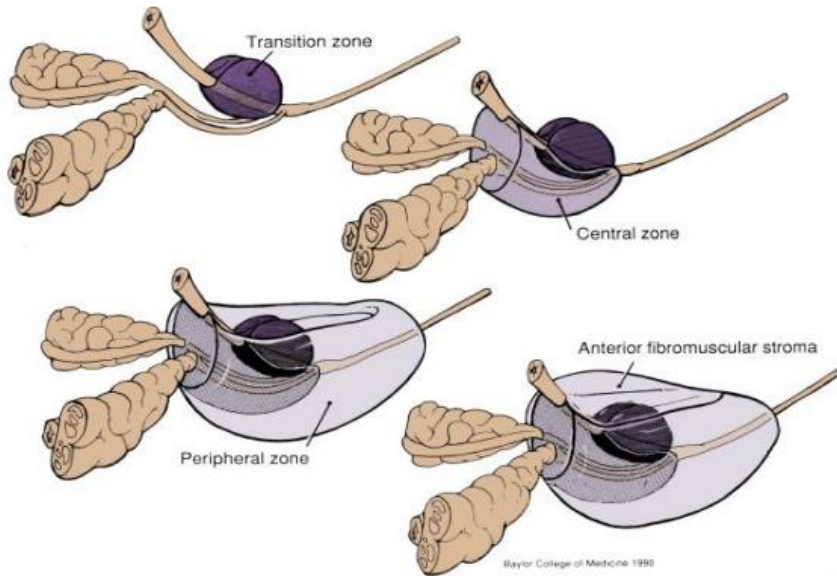
Santral zon, ejakülatör duktusları saran koni şeklinde bölgedir. Prostat volümünün %25'ini oluşturmaktadır. Kanserden en az etkilenen bölgedir (<%5) ancak bu bölgede meydana gelen tümörler tipik olarak agresif davranışta ve invazivdir(16).

Transisyonel zon üretrayı mesane ve verumontanum arasında saran kısımdır. Prostat hacminin %5'ini oluşturmaktadır. Başlangıçta küçük olan bu kısım, yaşam boyu büyür ve artan boyutu, benign prostat hiperplazisinde görülen genişlemeden

sorumludur. BPH genellikle tranzisyonel zondan kaynaklanmaktadır(17). Prostat malignitelerinin yaklaşık %20'si bu zonda ortaya çıkmaktadır. Bu bölgedeki tümörler genellikle daha yüksek psa seviyeleri ile ilişkilidir ve boyut olarak daha büyüktür. Bununla birlikte, agresif tümörler değildir ve tedaviden sonra nüks olası değildir(18).

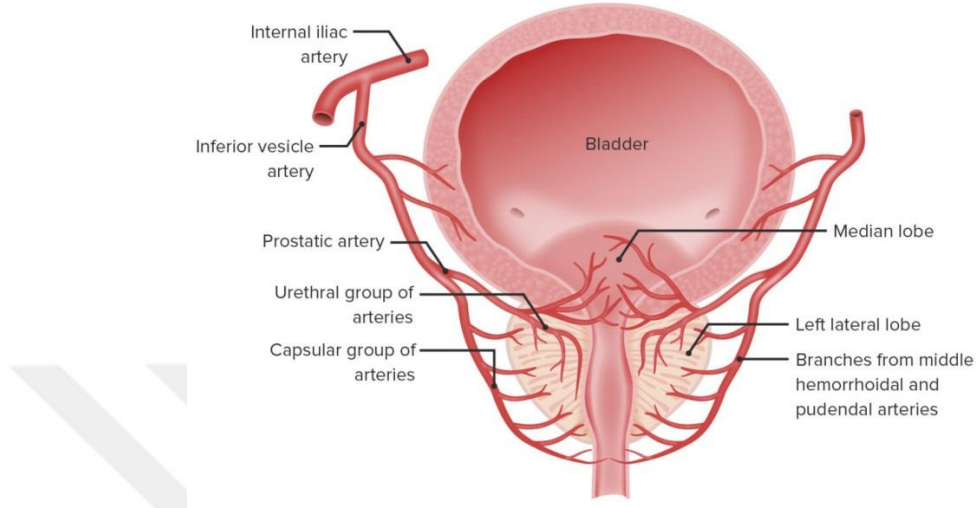
Anterior fibromusküler stroma, kalın bir konnektif doku kılıfı olup mesane boynundan başlayarak prostatın anterior yüzünü tümüyle kaplar ve köken aldığı doku detrüsör kasıdır. Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur ve glandüler yapılar içermemektedir(17). Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemede fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir.

Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi(19)



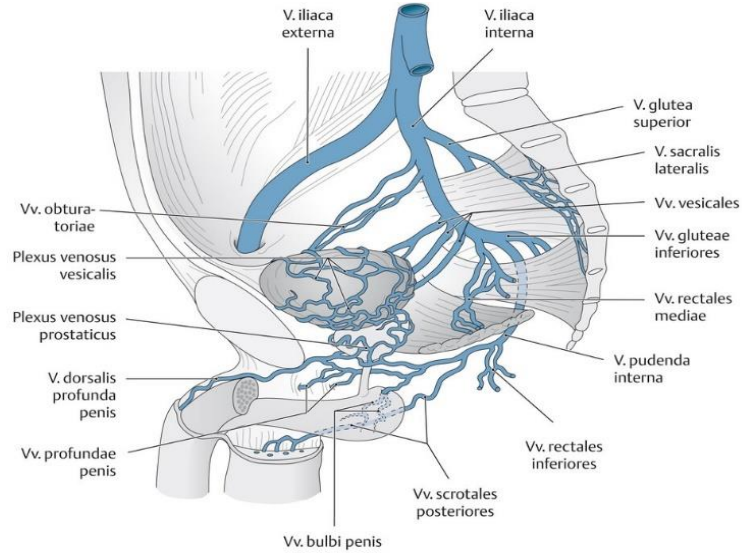
Prostatın arterial kan akımı internal iliak arterin bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, üreter alt ucuna ve seminal veziküllere dallar (üretral ve vezikal dallar) verdikten sonra saat 4 ve 8 hizalarında prostata girer. Obturator arter, internal pudendal arter ve middle rektal arter de prostatın beslenmesine katkıda bulunan diğer arterlerdir(19).

Şekil 2. Prostat Bezinin Arterleri(21)



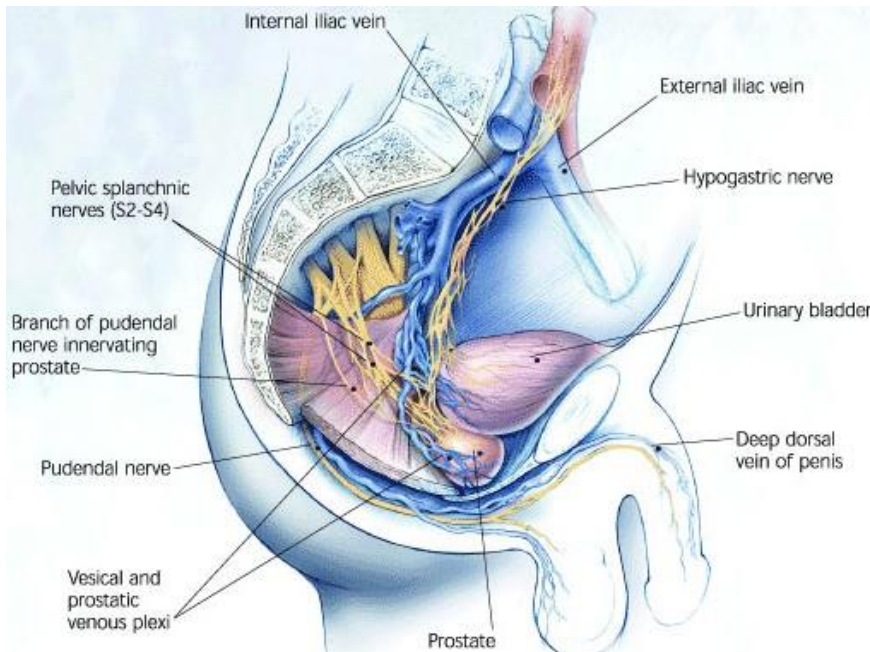
Prostatı drene eden venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, süperiorda vezikal venöz pleksus, posteriorda ise internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık göstermektedir. Periprostatik venöz yapıların vertebral venlerle bağlantılı olması prostat kanserinin aksiyel iskelete metastazının anlaşılması açısından son derece önemlidir(20).

Şekil 3. Prostat Bezinin Venleri(23)



Prostatın innervasyonu inferior hipogastrik plexus vasıtası ile olur. Sinirler kapsüler arter dallarını izleyip stromal ve glandüler unsurları innerve etmektedirler. Parasempatik lifler pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4 seviyesinden) köken alırlar. Prostatın musküler stromasına dağılırlar ve mesane kasları ile devam ederler. Parasempatik sinirler asinuslarda neticelenmektedirler ve sekresyonu başlatmaktadırlar. Sempatik liflerse stromanın ve kapsülün düz kaslarının kontraksiyonunu sağlarlar.

Şekil 4. Prostat Bezinin İnnervasyonu(24)



2.1.3 Prostat bezi histolojisi

Prostat bezi epitelyal ve stromal hücreler olmak üzere iki hücre tipini içermektedir. Epitelyal hücreleri kök hücreler, bazal epitel hücreleri, transizyonel epitel hücreleri, nöroendokrin hücreler ve luminal sekretuar hücreler oluşturmaktadır. Stromal alan ise bağ dokusu, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşmaktadır.

Prostatik epitelyal hücreler

Prostatı oluşturan Epitelyal hücreler 4 temel grupta incelenebilir;

Prostatik asiner veya sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar hücrelerden oluşan ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Glanduler lümen boyunca bulunurlar ve androjen reseptörü içerirler. Prostatik asit fosfataz (PAP), PSA, vimentin, keratin, EMA(%80), CEA(%20)' nın salgılandığı hücrelerdir.

Bazal hücreler: Bazal membranda bulunan sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayırırlar. Androjen reseptörü içermezler. Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları düşünülmektedir. Prostat epitelinin en yüksek proliferatif aktivitesine sahip hücreleridir ve prostat epitelinin 'rezervuar hücreleri' ya da 'kök hücreleri' olarak da tanımlanmışlardır(21). Prostatta sentezlenen androjenlerin % 50'si adrenal bez kaynaklı dihidroepiandrosteron(DHEA) ve DHEA'nın sülfat türevlerinden sentezlenmektedir. Bu inaktif hormonları aktif testesterona dönüştüren 3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz (3 β -OHSD) ve 17 β -Hidroksi Steroid Dehidrogenaz gibi enzimler esas olarak bazal hücrelerde bulunmaktadır(22). Bazal hücreler ayrıca prostat epitelinin bütünlüğünün sağlanması ve sekretuar hücreleri gap-junctionlar aracılığıyla etkilemesi açısından da çok önemlidir(22).

Tranzisyonel epitel hücreleri: Ekskretuar kanallar ve üretrada bulunmaktadır.

Endokrin-parakrin hücreler: Nöral uyarılara cevap olarak hormonları serbestleştiren hücrelerdir. Bu hücreler, normal prostatın prostatik üretra epitelyumunun yanısıra salgı epitel hücreleri arasında da bulunurlar. Ancak sayı olarak prostat bezlerinde az miktarda bulunmaktadır. Bu hücreler kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin, serotonin ve bombesin sekresyonundan sorumludurlar(15).

Prostatik stromal hücreler

Prostatın Stroma olarak adlandırılan epitelyal olmayan dokusu, yapısal destek görevi görmekte olup çoğunlukla fibröz bağ dokusu olmak üzere vasküler, nöronal hücreler ve muskuler dokudan oluşmuştur. Tüm prostat dokusunun %30- 70 ini oluşturmaktadır. Androjen reseptörleri prostatik stromal hücrelerde bulunmaktadır(23).

2.1.4 Prostat bezi fizyolojisi ve işlevi

Prostat bezinin öncelikli işlevi, seminal sıvının bir kısmını depolamak, seminal sıvıya katkıda bulunmak ve cinsel aktivite sırasında ejakülasyona yardımcı olmaktır. Prostat bezi içeriğinde PSA, prostat spesifik glutaminaz, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostatik asit fosfataz, sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz, fosfolipidler, prostaglandinler ve proteazlar içeren alkali bir sıvı salgılamaktadır. Prostat salgısı alkali pH'ye sahip bir salgıdır ve bu alkali özellik fertilizasyon için gereklidir. Vajinal yolun asidik pH da olması nedeniyle ejakülatın alkalitesi, spermin canlı kalmasını sağlamak için ortamı nötralize etmektedir. Prostat bezi salgısı ejakülatın %30'a yakını oluşturur(24).

Ejakulat spermatozoa ve seminal sıvı olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. Spermatozoa ejakülatın %1'inden azını oluşturur. Seminal sıvı ise plazmanın en fazla seminal vezikülden olmak üzere prostattan, Cowper ve Litre

bezinden salgılanmaktadır(25). Prostat bezinde bulunan düz kaslar, ejakülasyon sırasında ejakülatın atılmasına yardımcı olmaktadır. Ejakülasyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve prostat salgısı ejakülat sıvısına katılır.

PSA prostatik epitelyal hücrelerden salgılanan ve ejakülatın seminal sıvısında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. Günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçtir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rol oynamaktadır. Plazmadaki serbest testosteron prostat hücrelerine difüzyon yolu ile alındıktan sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olmaktadır. Testislerden Leydig hücreleri tarafından üretilen Testosteron, daha güçlü metaboliti olan 5 α -dihidro-testosterona 5 α -redüktaz enzimi tarafından geri dönüşümsüz olarak dönüştürülmektedir. Bu enzimin tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip izoenzimi bulunmaktadır(26). Her iki izoenzimin benign prostat dokusunda aktif olduğunu, prostatik intraepitelyal neoplazi ve prostat kanserinde ise tip1 ekspresyonunun arttığını, tip 2 ekspresyonunun ise azaldığı gösterilmiştir.

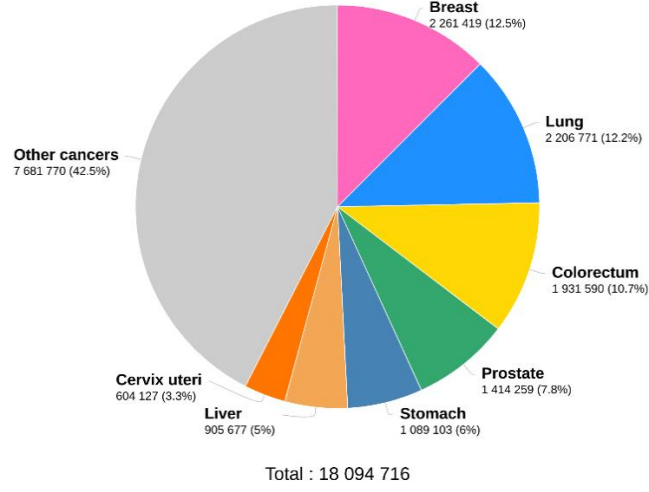
2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Prostat kanseri epidemiyoloji ve insidansı

Prostat kanseri, erkekler arasında önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Her yıl 1,6 milyon erkeğe prostat kanseri teşhisi konmakta ve 366.000 erkek prostat kanserinden ölmektedir. Prostat kanserinin küresel yükü oldukça fazla olmakla birlikte hem insidans hem de mortalite açısından ilk beş kanser arasında yer almaktadır(27).

Şekil 5. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde tüm populasyonda prostat kanseri insidans oranları(32)

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages (excl. NMSC)

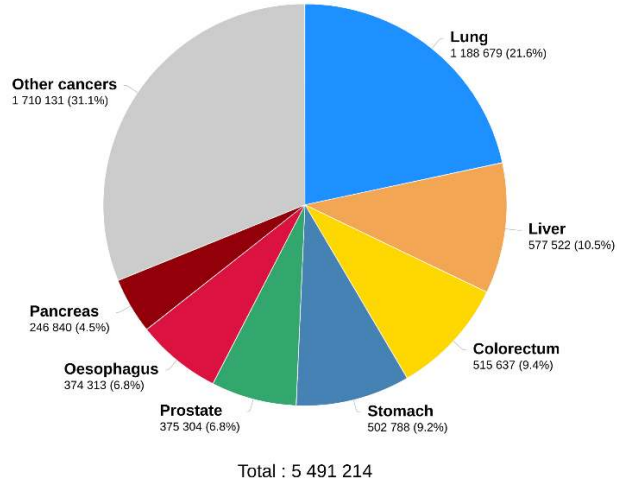


Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

Şekil 6. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde erkek popülasyonda prostat kanseri mortalite oranları.(32)

Estimated number of deaths in 2020, worldwide, males, all ages (excl. NMSC)



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

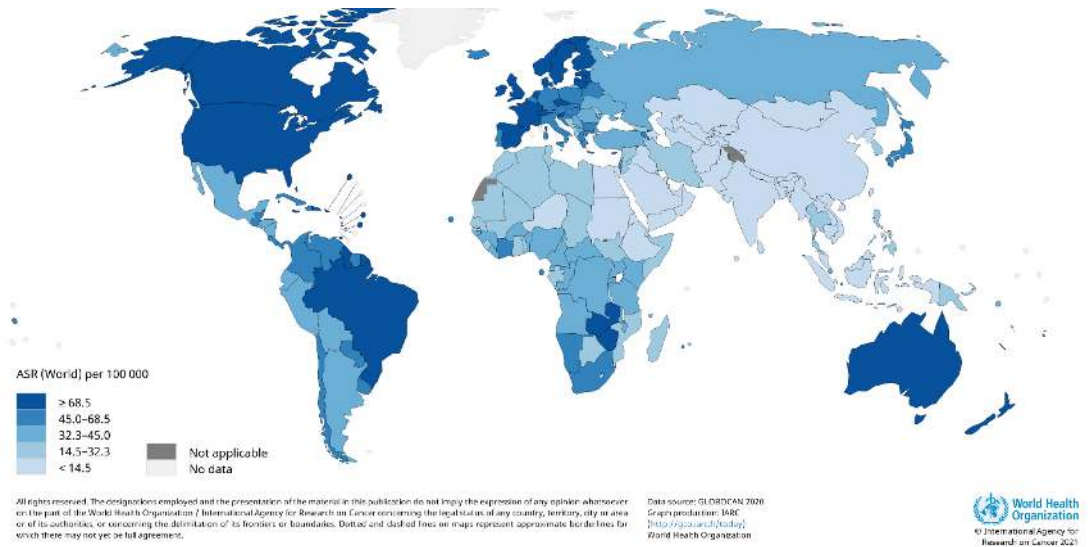
Prostat kanseri insidansının, altta yatan risk faktörlerindeki farklılıklardan ziyade, serum PSA ölçümü gibi erken teşhis yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması nedeniyle son 50 yılda arttığı düşünülmektedir. Son birkaç yılda

insidansda yaşanan hafif düşüşün tespit edilebilir vaka havuzunun tükenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Klinik olarak tespit edilen prostat kanseri insidansında uluslararası anlamda önemli farklılıklar vardır, ancak karşılaştırmalar, hazırlık süresi, vaka tanımlama, tespit ve raporlama yanlışlıkları nedeniyle net değerlendirilememektedir. Bu geniş farklılıkların birçok sebebi olmakla birlikte sağlık hizmetlerine erişim ve sağlık hizmetlerinin kalitesi ile kanser kayıtlarının doğruluğu, prostat kanseri oranlarının nasıl rapor edildiği de önemli ölçüde farklılık yaratmaktadır. Klinik insidansın aksine, otopside tespit edilen prostat kanserinin yaşa özel prevalansı ülkeler ve etnik gruplar arasında nispeten aynıdır ve güncel araştırmalar 80 yaşına kadar %80'e varan bir oranı göstermektedir(28).

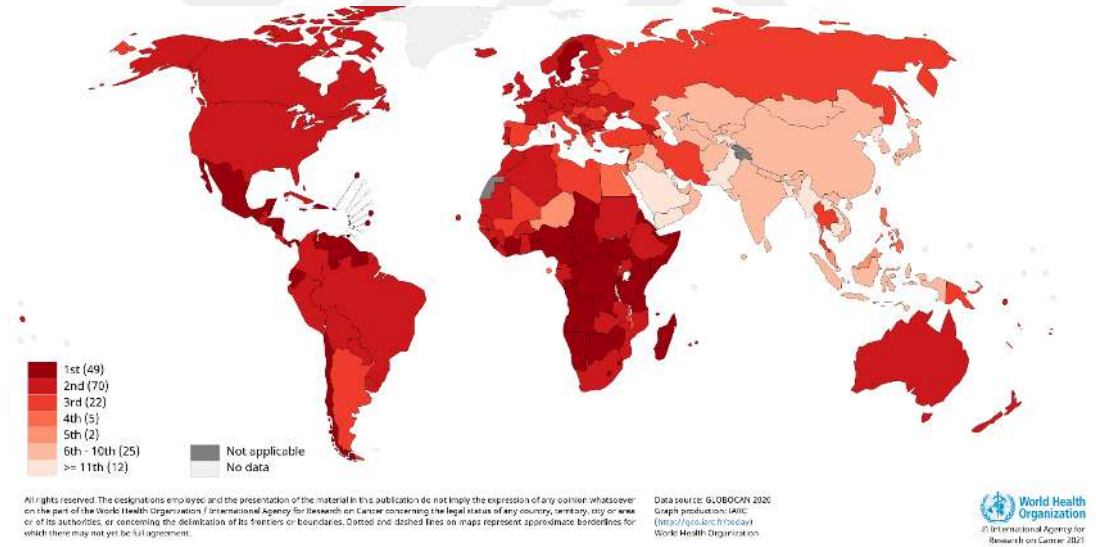
Prostat kanseri insidansının yaşla birlikte artmış olduğu görülmüştür(29). 50 yaşın altındaki 350 erkekte sadece 1'ine prostat kanseri teşhisi konulmasına rağmen, 50 ila 59 yaşları arasında insidans oranı her 52 erkekte 1'e kadar çıkmaktadır. 65 yaş üstü erkeklerde insidans oranı yaklaşık %60'tır(30).

Şekil 7. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans oranları (Oranlar, ülkeler arasındaki karşılaştırmalar için yaşa göre standardize edilmiş ve popülasyonda 100.000'de oranlanmıştır)(2).



Prostat kanserinden ölüm oranı da yaşla birlikte artmakta ve tüm ölümlerin yaklaşık %55'i 65 yaşından sonra meydana gelmektedir(29). Prostat kanseri insidansı ve mortalite oranları yaşla ilişkilendirildiğinde, en yüksek insidansın yaşlı erkeklerde (>65 yaş) olduğu görülmüştür. Prostat kanserinden ölüm oranları, uluslararası düzeyde önemli ölçüde farklılık göstermektedir.

Şekil 8. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri mortalite oranları (Oranlar, ülkeler arasındaki karşılaştırmalar için yaşa göre standardize edilmiş ve popülasyonda 100.000'de oranlanmıştır)(2).



En yüksek mortalite oranları Karayipler ve İskandinavya'da rapor edilmekte iken en düşük mortalite oranları Çin, Japonya ve eski Sovyetler Birliği ülkelerinde rapor edilmiştir(31). Prostat kanseri insidansında etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında da büyük farklılıklar görülmektedir. En yüksek insidans oranları Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İskandinavya'da bulunurken, en düşük oranların Çin ve Asya'nın diğer bölgelerinde bulunduğu görülmüştür(32).

İrk, diyet alışkanlıkları, yaşam tarzı, coğrafi farklılıklar, tarama çalışmaları ve ‘kemoprevensiyon’ gibi nedenlerden dolayı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede farklı yerleşim bölgelerine göre farklılıkların ortaya çıktığı görülmüştür(33). Siyah ırkta beyaz ırka oranla daha fazla prostat kanseri gözlenmektedir. Asya’da yaşayan topluluklarda ise prostat kanseri insidansı Amerika’ya oranla oldukça düşüktür(34). Afro-Amerikalı erkeklerin, beyaz erkeklere kıyasla en yüksek insidans oranlarına ve daha agresif prostat kanseri tipine sahip olduğu görülmüştür(35). Prostat kanserinin özellikle gelişmiş ülkelerde yaygın olduğu görülmüştür. 79 yaşına kadar prostat kanseri teşhisi olasılığı, düşük-orta sosyodemografik indekse sahip ülkelerde 47’de bir iken, yüksek sosyodemografik indekse sahip ülkelerde 6’da bir olduğu görülmüştür(36).

2.2.2. Prostat kanseri etyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi çok sayıda çalışmanın konusudur ve diğer yaygın kanserlere kıyasla büyük ölçüde bilinmemektedir. Birçok kanıt hem çevresel hem de genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir.

Başlıca prostat kanseri risk faktörleri ise ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsü olarak görülmektedir(28). Prostat kanseri ile pozitif ilişkili diğer faktörler arasında diyet (artan doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketimi, daha az meyve, sebze, vitamin ve kahve alımı), obezite ve fiziksel hareketsizlik, hiperglisemi, enfeksiyonlar ve kimyasallar veya kimyasallara çevresel maruziyet sayılabilmektedir(37).

2.2.2.1. Yaş

Yaş, prostat kanseri için önemli ve en iyi bilinen risk faktörüdür. Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve 40 yaşın altında nadir olarak görülmektedir. Yaşa bağlı bu artış eğilimi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere küresel çapta görülmektedir(27).

Artan yaşam beklentisi ve artan PSA taraması kullanımı nedeniyle artan sayıda ileri yaş erkeğe prostat kanseri teşhisi konmaktadır. Ailesinde prostat kanseri öyküsü olmayan beyaz erkeklerde özellikle 50 yaşından sonra, siyahi erkeklerde veya ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde ise 40 yaşından sonra prostat kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir(38). Bu da prostat kanserinin, yaşlı erkekler arasında en sık teşhis edilen malignite olmasına neden olmuştur(39).

2.2.2.2 Etnik köken

Prostat kanseri etyolojisinde ırk önemli bir faktördür. İnsidansında etnik ve coğrafi olarak farklılıklar görülmektedir. Siyah ırkda beyaz ırka göre, beyaz ırkta da sarı ırka göre insidans ve mortalite daha yüksektir. Siyah ırkta prostat kanseri daha erken yaşta ve daha ileri evrede teşhis edilmektedir. Ayrıca, insidans ulusal sınırlar içindeki etnik alt gruplar arasında da farklılık göstermektedir. ABD'de en düşük insidans Amerikan Kızılderili/Alaska yerlileri ve Asyalı/Pasifik Adalarında gözlenirken, bunu beyaz ırk takip etmektedir. En yüksek insidans oranı ise Afrikalı-Amerikalı erkeklerde görülmektedir(40). Bu eşitsizliğin, öncelikle hormonal regülasyon ve prostat gelişimine katılan genlerdeki polimorfizmlerle bağlantılı olduğu görülmektedir.

Beyaz erkeklere kıyasla prostat kanseri olan veya olmayan siyah erkeklerde ise önemli ölçüde daha yüksek PSA seviyeleri görülmüştür(41). Epidemiyolojik kanıtlar, Asyalı erkeklerin daha düşük prostat kanseri insidansına ancak daha kötü patolojik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir(42).

2.2.2.3. Aile öyküsü

Aile öyküsü, epidemiyolojik çalışmalarda prostat kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir(43). Prostat kanserli hastaların yaklaşık %20'sinin, yalnızca paylaşılan genler nedeniyle değil, aynı zamanda belirli çevresel

kanserojenlere benzer bir maruziyet modeli ve yaygın yaşam tarzı alışkanlıkları nedeniyle de gelişebilen bir aile öyküsü bildirdiği görülmüştür(44). Pozitif aile prostat kanseri öyküsü, özellikle birinci derece bir akrabada teşhis edildiğinde, prostat kanseri riskinde yaklaşık iki ila üç kat artış ile ilişkilendirilmiştir(45).

Ayrıca prostat kanserinin, güçlü ailesel bileşenlere sahip olduğu bilinen iki malignite olan kolon ve meme kanserinden daha güçlü bir ailesel geçiş komponentine sahip olduğu bilinmektedir(46). Birinci dereceden veya ikinci dereceden etkilenen üçden fazla akrabaları olan erkeklerin prostat kanseri riskinin 11 kat daha fazla olduğu görülmüştür(43).

Ebeveyn yaşı ile prostat kanseri riski arasındaki olası ilişki de değerlendirilmiştir. Anne yaşı ile risk arasında kesin bir ilişki bulunmamakla birlikte, baba yaşı göz önüne alındığında, ileri ebeveyn yaşının prostat kanseri riskinin artmasında daha güçlü etkisi olduğu görülmüştür. Bu bulguların ileri yaş babalarda artan germ hücre mutasyon yoluyla olabileceği öne sürülmüştür(47).

2.2.2.4. Genetik geçiş

Prostat kanserinin, %40-50 olarak tahmin edilen önemli bir genetik bileşene sahip olduğu bilinmektedir(48). Hastalığın gelişmesinde, ilerlemesinde ve biyokimyasal nüks gelişmesinde genetik faktörlerin rolünün olduğu gösterilmiştir. 2007'den bu yana, yüksek penetrasyonlu birkaç genin yanı sıra, genom çapında ilişkilendirilen 100'den fazla genetik polimorfizm tanımlanmıştır. Prostat kanseri ile ilişkili tanımlanan bu 100'den fazla yaygın genetik varyantın keşfi, hastalığın genetik geçiş modelini de açıklamaktadır(49).

Genetik riske katkıda bulunan tanımlanmış, kalıtsal (germline) faktörler genin işlevini bozan patojenik varyantlar (mutasyonlar) ve genin düzenlenmesini veya işlevini doğrudan etkileyen diğer varyantlar olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Her ikisi de patojenik mutasyonlar olan BRCA1 ve BRCA2'nin kalıtsal meme ve /veya over kanseri ile bağlantılı olup, aynı zamanda, prostat kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(50). Ayrıca BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarının, metastatik

kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erkeklerde daha yaygın olduğu görülmüştür(51).

2.2.2.5. Hormonlar

Hormonal faktörlerinin prostat kanseri oluşumunda önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Prostatın normal gelişimi ve androjen reseptörü (AR) yoluyla etki eden androjene bağlıdır ve AR, prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde de önemli rol oynamaktadır. AR, normal prostat gelişimi ve fizyolojisinin anahtar düzenleyicisidir. Prostat kanser hücreleri androjen reseptörünü (AR) eksprese eder ve büyümeleri ve genişlemeleri için androjenlere bağlıdır, bu da androjen sinyalleşmesinin prostat tümörizasyonunda önemli bir rolü olduğunu gösterir(52).

Erkeklerde ana androjenik hormon ise testosterondur(53). Androjenler, prostat hücrelerini etkileyerek prostat kanserinin klinik öncesi formdan klinik olarak anlamlı formlara ilerlemesine neden olmaktadır. Uzun süre yüksek testosteron ve metaboliti dihidrotestosteron maruziyetinin prostat kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir(54).

2.2.2.6. Yaşlanma ve oksidatif stres

BPH, PIN ve prostat kanseri sıklıkları, orta yaşlı erkeklerde düşük sıklıklardan başlayarak ve 90 yaşında>%90'a ilerleyerek, yaşla birlikte çarpıcı biçimde artmaktadır(55). BPH ve prostat kanseri için farklı risk faktörleri tanımlanmış olsa da, her iki hastalıkta da yaygın olan baskın bir risk faktörü yaşlanmadır. Yaşa bağlı bu değişikliklerin, hücresel prooksidan-antioksidan durumundaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif strese kaynaklandığı düşünülmektedir. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS)

gibi hücrel oksidanlar, doğal metabolik süreçler sırasında üretilir. ROS, makromoleküllere ve organel fonksiyonlarına doğrudan zarar verdiği için oldukça reaktiftir ve hücrelere potansiyel olarak zarar verir(56). ROS'un DNA üzerindeki bu doğrudan ve dolaylı etkileri, mutajenez ve tümör başlangıcı için ideal bir ortam yaratır.

BPH'de normal prostat dokusuna göre daha yüksek DNA baz lezyonları seviyeleri ve daha düşük antioksidan enzim aktiviteleri vardır(57). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar yaşanan prostatta doğal olarak artabilen oksidatif stresin prostat kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

2.2.2.7. Diyet

Prostat kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde diyetin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere (düşük riskli bölgeler) sanayileşmiş ülkelere (yüksek risk) göç eden göçmenler üzerine yapılan ve “batılılaşmış” yaşam tarzı diyetle beslenenlerde Akdeniz tarzı diyetle beslenenlere göre prostat kanseri riskinin arttığı görülmüştür(58).

Prostat kanseri gelişiminde çok çeşitli diyet faktörleri rol oynamaktadır. Obezite ile gelişen metabolik sendrom, insülin direnci ve kronik sistemik inflamasyon prostat kanseri riskini artırmaktadır. Bu inflamasyon mediyatörlerinden tümör nekrozis faktör(TNF), interlökin-6(IL-6) ve leptinin neoplastik değişiklikleri tetiklediği gösterilmiştir(59).

A vitamini de dahil olmak üzere retinoidler, prostat kanseri riski ile pozitif bir ilişki ile epitel hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenlemeye yardımcı olmaktadır. Yüksek retinol düzeylerinin yüksek prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(60).

D vitamini eksikliği prostat kanseri için bir risk faktörü olabilir; hormonal form, 1-25-dihidroksivitamin D ve prostat kanseri üzerinde antiproliferatif bir etkiye sahiptir.

Domates bazlı ürünlerin bol bir bileşeni ve en etkili karotenoid antioksidan olan likopenin, önemli bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.(28).

Dolaşımdaki serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 'in yüksek konsantrasyonunun artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır(61).

2.2.3. Prostat kanseri patolojisi

Prostat kanserinin histopatolojik tanısı diğer kanser türlerinden birkaç yönden farklılık göstermektedir. Diğer organlar radyolojik tekniklerle, elle hissedilebilen veya kolayca görülebilen farklı tümörler barındırabilirken, prostat kanseri ise genellikle belirli bir hedefe yönelik olmayan çekirdek iğne biyopsileri ile teşhis edilmektedir(62).

Prostat kanserleri %98 oranında adenokarsinom şeklindedir. Çoğunlukla periferik zondan köken alırken daha az oranda santral ve transizyonel zondan köken almaktadırlar. Prostat adenokarsinomu benign bezlerle ayırımı zor olabilen iyi diferansiye bez yapılarından, prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen bir spekturumu içerir. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluktur(63). Prostat karsinomlarının büyük çoğunluğunu asiner adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Adenokarsinomların histopatolojik özellikleri normal prostat bezlerini çok iyi taklit eden iyi diferansiye tipten, prostat kaynaklı olduğunu bile güç ayırt edebileceğimiz çok az diferansiye tipe uzanan geniş bir yelpaze oluşturur.

1980 yılında Mostofi ve arkadaşları prostatın tümörlerini histolojik olarak sınıflamıştır. 2004'te Dünya Sağlık Örgütü bu sınıflamayı güncellemiş, 2016 yılında ise son halini almıştır. Prostatın intraduktal karsinomu, 2016 WHO sınıflandırmasında yeni tanınan bir antite olarak sınıflamaya dahil edilmiştir(64).



Tablo 1. Prostat kanserinin patolojik sınıflaması (WHO, 2016)

EPİTELYAL TÜMÖRLER 1-Glandüler Neoplaziler -Asiner Adenokarsinom • Atrofik • Psödohiperplastik • Köpüksü • Kolloid • Taşlı yüzük hücreli • Onkositik • Pleomorfik dev hücreli • Sarkomatoid -Prostatik intraepitelyal neoplazi-yüksek grade -İntraduktal karsinom -Duktal adenokarsinom • Kribriform • Papiller • Solid -Ürotelyal karsinom 2-Skuamöz Neoplaziler • Adenoskuamöz karsinom • Skuamöz hücreli karsinom 3-Bazal hücreli karsinom NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER 1-Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom 2-İyi diferansiye nöroendokrin tümör 3-Küçük hücreli nöroendokrin harsinom 4-Büyük hücreli nöroendokrin harsinom METASTATİK TÜMÖRLER	MEZENKİMAL TÜMÖRLER 1-Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör 2-Stromal sarkom 3-Leiomyosarkom 4-Rabdomyosarkom 5-Leiomyom 6-Anjiyosarkom 7-Sinovyal sarkom 8-Enflamatuar myofibroblastik tümör 9-Osteosarkom 10-Andiferansiye pleomorfik sarkom 11-Soliter fibröz tümör 12-Malign soliter fibröz tümör 13-Hemanjiyom 13-Granüler hücreli tümör HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER 1-Diffüz büyük B hücreli lenfoma 2-Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma 3-Foliküler lenfoma 4-Mantle hücreli lenfoma 5-Akut myeloid lösemi 6-B lenfoblastik lösemi/lenfoma DİĞER NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLER 1-Kistadenom 2-Nefroblastom 3-Rabdoid tümör 4-Germ hücreli tümörler 5-Şeffaf hücreli adenokarsinom 6-Melanom 7-Paragangliom 8-Nöroblastom
--	--

2.2.3.1 Prostat kanseri öncül lezyonları

Prostat intraepitelyal neoplazisi (PIN), atipik adenomatöz hiperplazi (AAH/adenosis olarak da adlandırılır), ve atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) prostat adenokarsinomunun varsayılan öncül lezyonları olarak kabul edilmektedir(65).

Prostatik intraepitelyal neoplazi

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) yapı itibariyle benign ancak sitolojik olarak atipik hücrelerle döşenmiş normal glandüler yapılardan oluşmaktadır. Prostatik duktusları ve asinusları kaplayan hücrelerin proliferasyonu ve anaplazisi ile karakterize edilen invaziv karsinomun öncü lezyonu olarak kabul edilir. İlk defa 1969 yılında tanımlanmış 1986 yılında ise Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri oluşturulmuştur(66).

Prostatik intraepitelyal neoplazi genellikle multifokaldır. Glandüler yapı kümelerini ya da tek bir bezi içerebilmektedir. PIN histolojik bir bulgudur ve teşhisi yalnızca prostat dokusunun patolojik incelemesi (çekirdek iğne biyopsisi, transüretral rezeksiyon, radikal prostatektomi örnekleri) ile konulabilir. Dijital rektal muayene, transrektal ultrasonografi veya diğer görüntüleme çalışmaları PIN'i saptamak için yararlı değildir(67).

PIN yaygın olarak düşük dereceli (PIN I) ve yüksek dereceli (PIN II ve PIN III) olmak üzere iki şekilde gruplanmaktadır. 1989 yılında Prostatik Displazi Çalıştayında, derece I 'in düşük dereceli PIN (LGPIN) olarak belirlenmesi ve derece II ve III'ün yüksek dereceli PIN (HGPIN) olarak birleştirilmesi kararlaştırılmıştır(68). PIN II, PIN I'den ince bir geçiştir ve PIN I'dekinden daha belirgin ve daha büyük olan daha büyük çekirdek ve nükleollere sahip hücrelerden oluşmaktadır(68).

Atipik adenomatöz hiperlazi

Adenosis histolojik benzerlikleri nedeniyle adenokarsinom ile karışabilen küçük asinusların proliferasyonu ile karakterize bir lezyondur(69). Adenosis tüm prostatta teşhis edilebilmektedir, ancak içinde prostatın genellikle prostat bezinin trasnsizyonel zonunda ve periüretral bölgede yer almaktadır(70). Atipik Adenomatöz Hiperplazi düşük dereceli prostat kanseri için bir öncü lezyon olarak varsayılmıştır(69).

Atipik küçük asiner proliferasyon

İlk olarak Bostwick tarafından tanımlanan atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) terimi, prostat adenokarsinomunun kesin tanısı için yeterli histolojik atipi olmayan şüpheli bezleri temsil etmektedir(71).

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), prostat biyopsilerinin yaklaşık %5'inde görülür. ASAP'lı hastaların yaklaşık %30-40'ında 5 yıllık bir süre içinde prostat kanseri (PCa) gelişebilmektedir(72). Atipik küçük asiner proloferasyon (ASAP) saptanmış olan bir hastaya ikinci biopsinin yapılması önerilmektedir(73).

Prostatik atrofi

Atrofi yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan genellikle periferik zonda izlenen prostatik bezlerin ve bezleri oluşturan hücrelerin küçüldüğü duruma verilen isimdir. Tamamen benign ve tedavi gerektirmeyen lezyonlardır.

2.2.4. Prostat kanseri klinik bulguları

Prostat kanseri çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Erken prostat kanseri genellikle asemptomatiktir. Lokal ileri evre veya metastatik hastalığı olan prostat kanserli erkekler genellikle birinci basamakta semptomatik olarak başvurumaktadırlar. Genel olarak prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülen semptomlar erektil disfonksiyon, hamatüri ve alt üriner sistem semptomlarını içermektedir(74).

Alt üriner sistem semptomları depolama (pollaküri, noktüri, sıkışma, sıkışma inkontinansı), işeme (zayıf idrar akımı, çatalı idrar yapma, kesik kesik idrar yapma, idrarı başlatmada gecikme, zorlanarak idrar boşaltma, terminal damlama) ve işeme sonrası (rezidü hissi, işeme sonrası damlama) semptomlar olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. Diğer genitoüriner semptomlar da teşhis edilmemiş bir prostat kanserinin varlığını gösterebilmektedir. Masif hematüri, prostat kanseri için yüksek riskli semptom olarak bilinmektedir(75). Erkeklerde çok yaygın olan ve yaşla birlikte prevalansı artan bir başka semptom olan erektil disfonksiyonun da prostat kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kavernöz sinirin invazyonuna bağlı olarak gelişmektedir(76). İlerlemiş hastalıkta perine ağrısı olabileceği gibi kilo kaybı, kaşeksi, kemik ağrısı ve nörolojik komplikasyonlar görülmekte ve metastazlarla ilişkilendirilmektedir(77).

Prostat kanserinin ilk semptomları metastazdan kaynaklanabilmektedir. Bölgesel pelvik lenf nodları ve kemikler, metastatik yayılımın en sık etkilendiği anatomik bölgelerdir. Lenf nodu metastazı sonucunda gelişen lenfatik ve venöz obstrüksiyona bağlı alt ekstremitelerde ödem görülebilmektedir. Prostat kanserinin kemik metastazları tipik olarak osteoblastik karakterde görülmektedir. Kemik metastazları başlangıçta sıklıkla asemptomatik olsa da, metastatik kemik lezyonları önemli semptomlar göstermekte ve bu nedenle hastalar metastatik lezyonların sebep olduğu bel ağrısı, göğüs, sırt, kalça, bacak ve omuz ağrısı ile başvurabilmektedirler. Özellikle vertebral metastazlar yaygın olmakla beraber bu tür metastazlar, omurilik basısı ve ciddi nörolojik defisit olasılığı ile ilişkilendirilmektedir. Ağrı genellikle omurilik basısının ilk belirtisidir ve bu genellikle diğer semptomların gelişmesinden

haftalar hatta aylar önce görülmektedir. Sırt ağrısı olan erkeklerde epidural omurilik basısından dolayı nörolojik defisit görülme ihtimali yüksektir. Daha sonra ortaya çıkan semptomlar arasında ise motor güçsüzlük, duyuşal bulgular, bağırsak-mesane disfonksiyonu ve ataksi sayılmaktadır. Nadiren de olsa kemiklerdeki metastatik lezyonlara bağılı patolojik kırıklar meydana gelmektedir.

Hastalarda tedavi gerektiren komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında radyoterapi gerektiren ağırlı kemik lezyonları, patolojik kırıklar, omurilik sıkışması, cerrahi müdahale gerektiren kemik lezyonları ve bazen de kalsiyum metabolizması anormallikleri yer almaktadır.

Metastatik prostat kansinomu ile ilişkili hematolojik anormallikler ise nadir görülmektedir ve anemi ve yaygın intravasküler koagülopatiyi içermektedir(78).

Rektum invazyonu bağılı olarak kabızlık, rektal kanama, tenesmus görülebilmektedir. Seminal vezikül invazyonuna bağılı hematospermi, corpus cavernozum invazyonuna bağılı priapizm, üreter ve mesane tutulumuna bağılı olarak ise hematüri, postrenal böbrek yetmezliğı görülebilmektedir(79).

2.2.5. Prostat kanseri taraması ve tanı yöntemleri

Kanser taraması, maligniteleri erken ve tedavi edilebilir bir aşamada tanımlamayı, dolayısıyla da başarılı tedavi şansını artırmayı ve aynı zamanda hastanın gelecekteki yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

Prostat kanseri taraması, herhangi bir semptom veya hastalık belirtisinin yokluğunda tanı testlerinin yapılması anlamına gelir. Bu testler, dijital rektal muayene (DRE) ve prostata özgü antijen (PSA) taramasını içermektedir. Prostat kanseri önemli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğundan, dijital rektal muayene (DRE), prostat spesifik antijen (PSA) testi veya her ikisi ile tarama klinik uygulamanın temel dayanağı haline gelmiştir(80).

Klinik uygulamada tarama amaçlı PSA bakısı, DRE testi veya her ikisini takiben tanıyı doğrulamak için transrektal ultrason (TRUS) ve TRUS kılavuzluğunda

iğne biyopsileri yapılmaktadır. Bu tarama teknikleri, prostat kanserini daha sık ve daha erken teşhis ederek morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır. Böylece prostat beziyle sınırlı kansere uygulandığında daha etkili olabilecek erken tedavi rejimlerinin uygulanması amaçlanmaktadır.

Günümüzde PSA, prostat kanseri taraması için kullanılan en yaygın onkolojik belirteçtir. Bununla birlikte, benign prostat hiperplazisi ve prostatitte de yüksek PSA seviyeleri görülmesi, bir kanser belirteci olarak PSA'nın özgüllüğünü azaltmaktadır(81). 40 yaş ve üzeri erkekler için PSA düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir(82).

Prostat kanseri tanısında görüntülemenin rolü, tümör lokalizasyonu, hastalığın evrenmesi ve nüks hastalığın tespiti(83). Tanı anında en uygun başlangıç tedavisini seçebilmek için doğru patolojik evreleme yapılması son derece önemlidir. TRUS, prostat bezinin biyopsisini yönlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lokalize hastalığın kapsamını belirlemek için, bilgisayarlı tomografi (BT) ise, lenfadenopati veya solid organ tutulumu (örneğin; karaciğer veya akciğer metastazları) olasılığını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2.2.5.1. Dijital rektal muayene

Prostat kanseri ve prostat volümünün değerlendirmesinin önemli bir parçası olan dijital rektal muayene (DRM) en eski ve en az invaziv testtir(84). Dijital rektal muayene, tarama ve klinik evreninin belirlenmesinde kolay uygulanabilir olması, düşük riskli olması, maliyetinin olmaması ve normal PSA değeri olan hastalarda da malignite tespit edebilme imkanları nedeniyle önemli bir basamaktır.

2.2.5.2. Prostat spesifik antijen

PSA, günümüzde en sık kullanılan tümör belirteçidir. Hastaların prostat kanseri için taranmasında, tanı esansında, tanı sonrası hastaların takibinde, nüks riskinin değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde kullanılabilen bir biyobelirteçtir(85).

Prostat kanseri sık görülen malignitelerden olmasının yanında tanı alan hastaların %30'unda ileri evre hastalık görülmesi ile de önemli bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi oldukça önemlidir. Prostat kanseri taramasında kullanılan PSA ile yapılan tarama çalışmalarıyla hastalığın erken evrede yakalanma ihtimalinin arttığı ve mortalitenin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir(86).

PSA taraması ile tespit edilen prostat kanserlerinin %90'ından fazlası lokalizedir ve bununla orantılı olarak tedavi edilebilme oranları yüksektir. Bununla beraber, geri kalan hasta grubu, PSA tarama kılavuzlarına bağlı kalınmasına rağmen sıklıkla ilerlemiş hastalık ile başvurmaktadır. PSA'nın rutin kullanımı ile beraber prostat kanserine daha erken evrelerde tanı koymak mümkün hale gelmiştir. PSA seviyesinin prostat kanserinin klinik evresi ile ilişkili olduğu ve artan seviyelerin daha ileri hastalık evreleri ile korele olduğu bulunmuştur(87).

PSA, prostat bezinin asinus ve kanal yapılarını döşeyen prostatik duktal epitel hücreleri tarafından sentezlenmektedir(88). Molekül ağırlığı 34 kDa olan kallikrein ailesine bağlı glikoprotein yapısında bir serin proteazdır. PSA, başlangıçta 261 amino asitten oluşan preproPSA şeklinde aktif olmayan bir ön form olarak sentezlenir. 17 amino asitten oluşan bir öncül dizi, 244 amino asitten oluşan proPSA'yı oluşturmak üzere ayrışır. Prostatik duktus epitel hücresinde sentezlenen proPSA egzozitoz yoluyla seminal lümeneye salgınır. Seminal lümen içerisinde ProPSA'dan, human kallikrein 2 (hK2) ve human kallikrein 4 (hK4) enzimleri tarafından 237 aminoasitli aktif PSA oluşturulur(89). PSA metabolizasyonu ise karaciğer ile olmaktadır ve ortalama yarı ömrü 2-3 gündür.

PSA düzeyleri bazal hücrelerin kaybolduğu, bazal membran bütünlüğünün bozulduğu ve normal lüminal yapının tahrip olduğu prostat hastalıkları (prostat kanseri, prostatit, benign prostat hiperplazisi) ya da prostat manipulasyonu (prostat masajı, prostat biyopsisi) varlığında ya da ejakulasyon ve egzersiz dahil olmak üzere

bir dizi iyi huylu durumda da yüksek bulunabilmektedir. Ayrıca PSA düzeyi, prostat maligniteli erkeklerin %25'i kadarında da normal aralıkta saptanabilmektedir(90).

Prostat kanserinde serum PSA değerinin normalden daha yüksek ölçülmesi, artmış PSA üretiminin değil, dolaşıma prostat yapısındaki tahribattan ötürü kan dolaşımına daha çok PSA salınmasının sonucudur(91). Dolaşıma karışan PSA serbest ve kompleks (proteaz inhibitörlerine bağlanmış) formlarda bulunur. Total serum PSA değerinin %65-95'ini kompleks PSA, %5-35'lik kısmını ise serbest PSA oluşturmaktadır. 1980'li yılların sonunda yapılan çalışmalarda, serum PSA değerinin referans aralığı 0-4,0 ng/mL olarak belirlenmiştir(92).

Klinikte PSA değerinin yaygın olarak kullanılması prostat kanseri teşhisini ve prostat kanseri insidansını arttırmış, prostat kanseri mortalitesindeki düşüşü sağlayan nedenlerin başında gelmiştir. Ancak total PSA ölçümlerindeki temel problem yalancı negatif sonuçlara sebep olması yanında daha da önemlisi yalancı pozitif sonuçlara neden olan düşük özgüllüğü olmuştur. Bu nedenle bu eksikliği gidermek, PSA'nın özgüllüğünü artırmak ve bu durumun önüne geçebilmek için "PSA türevleri" denilen 'yaşa özel PSA', 'PSA dansitesi', 'PSA hızı', 'serbest PSA yüzdesi' ve 'kompleks PSA' tanımlamaları kullanımına gidilmiştir(93). PSA dansitesi, yaşa göre PSA ve PSA hızı, PSA'nın prostat kanseri için özgüllüğünü arttıracak türevleridir.

PSA dansitesi, total PSA değerinin transrektal ultrasonografi ile tespit edilen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen değerdir(94).

PSA hızı, ölçümler arasında geçen süreye göre PSA ölçümlerindeki sapmadır ve serum PSA'sının değişiminin oranını anlatır. PSA hızı yüksekliği ancak birkaç serum PSA analizinin aynı laboratuarda en az 18 aydan fazla süreli bir periyot içinde yapıldığı zaman anlamlı sayılmaktadır(95).

Serbest/total PSA oranı serbest PSA'nın total PSA'ya bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu oran PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olup, DRM'de özellik olmayan hastalar için prostat kanseri riskini belirlemede özgüllüğü arttırmak için kullanılmaktadır. Prostat kanseri tanısında yardımcı rol oynamaktadır. 10 ng/ml'nin üzerindeki PSA değerlerinde veya bilinen prostat kanserli olguların takibinde

kullanılmamaktadır. Serbest/total PSA oranı %15'in altında olduğu zaman prostat kanseri olma ihtimali çok yükselirken bu oran % 25'in üzerinde olduğunda ise BPH olma ihtimalinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir(96).

PSA seviyeleri yaşam boyunca değişmektedir, ancak median PSA seviyesi, özellikle benign prostat hiperplazisi, prostatit ve prostat kanseri gibi hastalıkların daha yaygın hale geldiği 50 yaşından sonra zamanla artmaktadır.

PSA için yaşa özel referans aralıkları ilk olarak Oesterling ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(97). Ancak bu referans aralıklarının genel uygulanabilirliği konusunda coğrafi ve etnik farklılıkların etkisi nedeniyle farklı ırkların kendi referans aralıkları mevcuttur.

Yaşa göre PSA değerleri, genç hastalarda PSA'nın duyarlılığını, yaşlı hastalarda ise PSA'nın özgüllüğünü arttırmak amacı ile gündeme getirilmiştir. Böylelikle, genç hastalarda daha düşük PSA değerlerinde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Yaşlılarda PSA eşik değerin daha yüksek olması, genel sağkalıma etkisi olmayacak kanserlerin tanısına yönelik girişimleri azaltmayı amaçlamıştır(98).

Tablo 2. Yaşa Göre Değişen PSA Referans Aralıkları(100)

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

PSA tek başına kullanıldığında yalnızca sınırlı prognostik doğruluğa sahiptir. Klinikte prognostik doğruluğu iyileştirmek için, sonucu tahmin ederken PSA seviyeleri ile birlikte tümör histolojik ve klinik faktörler değerlendirilmelidir(99).

2.2.5.3. Transrektal USG

TRUS prostat bezinin değerlendirilmesinde, transperineal yaklaşım yoluyla iğne biyopsi rehberliğinde ve prostat brakiterapisi için tercih edilen yöntem olarak kabul edilmektedir. Prostat kanseri için günümüzde altın standart tanı metodu ise, transrektal (TRUS) veya ultrason rehberliğinde transperineal yaklaşım yoluyla yapılan prostat biyopsisidir(74). Ancak TRUS'un prostat kanseri tespiti için sınırlı duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir. Prostat kapsül bütünlüğünü, erken dönemdeki kapsül dışına yayılımı ya da seminal vezikül invazyonunu değerlendirmedeki güçlüğü TRUS'un negatif yönleri olarak değerlendirilmiştir. TRUS prostat kanserinin erken tanısında düşük prediktif değer olması, maliyetli oluşu, sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle tarama amaçlı kullanılmamaktadır.

2.2.5.4. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi (TRUS BX)

Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi ile patolojik olarak konulmaktadır. PSA değerinin yüksekliği ve/veya DRM'de malignite şüphesi görülmesi prostat biyopsisi endikasyonlarıdır.

Hodge ve arkadaşları tarafından 1980'lerin sonunda transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisinin (TRUS-Bx) tanımlanması ile bu yöntem rutin klinik kullanıma girmiştir. Prostat biyopsisi transperineal ve transrektal yolla yapılabilir(100). Hodge ve arkadaşlarının önerisiyle benimsenen altı odak biyopsi tekniği prostat biyopsisinde önemli bir aşama olmakla beraber, bu tekniğin zaman içinde yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Daha önce 6 kor biyopsi yapılırken sonradan 12 kor biyopsi yapılması için konsensus oluşturulmuştur(101).

2.2.5.5 Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ,1980'li yıllardan beri prostat bezi ve çevre yapılarının değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Başlarda, prostat MRG'si yalnızca T1 ağırlıklı(T1W) ve T2 ağırlıklı(T2W) sekanslar kullanılarak prostat bezinin morfolojik değerlendirilmesine dayanmaktaydı ve MRG'nin rolü malignitesi biyopsi ile kanıtlanmış hastalarda öncelikle bölgesel evreleme yapmaktı. MRG prostat malignitelerinin evrelemede, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahip olmuştur(102).

MRG, diğer görüntüleme yöntemlerine, prostat anatomisini yüksek çözünürlüğü ile göstermesi ve biyopsi için potansiyel hedef sağlaması ile üstünlük göstermektedir. Klinik gereklilik olarak ya da prostat biyopsisi endikasyonu sonucunda gelen negatif bir TRUS biyopsisi sonucu, prostat MRG ve MRG hedefli biyopsi için en geçerli ve kabul edilen endikasyondur. MRG hedefli biyopsinin tek başına standart TRUS biyopsisine göre klinik olarak anlamlı malignite saptamasını artırabileceğine dair artan kanıtlar vardır(103).

Teknolojideki ilerlemeler anatomik ve fonksiyonel sekans serilerini birleştirerek değerlendiren multiparametrik MRG'nin(mpMRI) geliştirilmesini sağlamıştır. mpMRI yönteminin gelişmesiyle MRG'nin prostat kanserindeki rolü, bölgesel evrelemeden çıkıp hastalığın tedavi edilebilir evrede saptanması ve lokalize edilmesini sağlamak olmuştur(104). Multiparametrik MR prostat bezini tümör lokalizasyonunu belirleme, gereksiz prostat biyopsilerini engellemek ve tümörün lokal evrelemesi amacıyla kullanılabilir(105).

2.2.5.6. Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT esas olarak radyoterapi tedavisinin planlaması, prostat bez boyutlarının tespiti ve pelvik nodal metastazların değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Prostat içi hastalık, kapsül dışına uzanım veya seminal vezikül invazyonunu tespit etmek için gerekli yumuşak doku çözünürlüğüne sahip değildir(106).

Santral ve periferik zon ayrımı yapılamamaktadır, çevre yapılarla ve komşu benzer dansitedeki oluşumlardan ayrımı zayıftır. Genellikle prostat içerisindeki

tümör de lokalize edilemez. Lokal evreleme ve nükslerin tespitinde de çoğu olguda yetersizdir(107).

2.2.5.7. Ga-68-PSMA PET/BT

PSMA ilk olarak 1987 yılında Horoszewicz, tarafından tanımlanmıştır(108). PSA'dan farklı olarak PSMA, üç alandan oluşan 750 amino asitli bir Tip-2 transmembran glikoproteini olup bir hücre içi, bir transmembran bölge ve molekülün büyük kısmını oluşturan büyük bir hücre dışı diziden oluşmaktadır(109). Proksimal renal tübüller, tükürük bezleri, ince bağırsak ve prostat bezindeki epitel hücreleri tarafından üretilmektedir ancak prostat kanser hücrelerinde 100 ile 1000 kat daha fazla üretilmektedir. Bu da prostat kanseri tespiti için ideal bir hedef sağlamaktadır(110).

PSMA'nın, prostat karsinomlarında aşırı eksprese edildiği ve ekspresyon seviyesinin, prostat karsinomunun agresif ilerlemesi, Gleason skoru ve serum PSA seviyesi ile korele olduğu görülmüştür(111). PSMA antijeninin transmembran lokalizasyonu ve ligand (örneğin antikör türevleri) bağlandığında hücre içerisine internalize olma özellikleri (enzim aktivitesinden dolayı) teşhis ve tedavi amaçlı kullanımda önemli bir hedef haline getirmiştir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) 'nde hedef organ Flor-18(F-18), Karbon-11 (C-11), Galyum-68 (Ga-68) gibi radyoizotoplar ile işaretlenerek kesitsel görüntüler alınmaktadır. Diğer ajanlar Ga-68 kadar kanser spesifik olmaması, düşük PSA değerlerinde Ga-68'den spesifikite ve sensitivitesinin düşük olması nedeniyle daha az kullanılmaktadır.

Galyum-68 işaretli PSMA ile yapılan PET uygulamaları; primer tümör odağının tespiti, lokorejyonel evreleme, kemik metastaz tespiti, biyokimyasal nüks sonrası sekonder evrelemede duyarlılığı çok yüksek olması ve bununla birlikte düşük

PSA değerlerinde dahi(<0.5 ng/ml) biyokimyasal nükste, nüks hastalığın diğer yöntemlere göre tespit edebilmesi nedeniyle günümüzde klinik pratikte önemli ölçüde kullanılmaktadır(112).

2.2.5.8. Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS)

Prostat kanserinde, komşu dokulara invazyon dışında en sık görülen uzak metastaz, kemik metastazlarıdır. Total vücut kemik sintigrafisi (TVKS), prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarını saptamak için dünya çapında en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir(113).

Tüm vücut kemik sintigrafisi sıklıkla Teknesyum-99m işaretli metilen difosfonat ile yapılmaktadır. Difosfonatların metastatik kemikte tutulum mekanizmaları temel olarak artmış osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Tc-99m, kemik mineral matriksindeki hidroksiapatit minerallere kemoadsorbsiyon ile tutunmaktadır. Teknesyum 99-m ile işaretlenmiş fosfatlar veya difosfonatlar kullanılarak yapılan kemik sintigrafisinin en önemli rolü, prostat kanserli hastalarda, iskeletin metastaz açısından değerlendirilmesidir(114).

Gleason >7 veya PSA >10 ng/ml ve cT2/T3 olan hastalarda kemik sintigrafisi önerilmektedir. Ancak semptomatik hastalarda ise PSA değeri, risk grubu ve evresine bakılmaksızın kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir(115).

Bu yöntem erken dönem metastazlarda görülebilen osteolitik evreyi tespit etmede aynı başarıyı göstermemektedir. Kemik sintigrafisinin post-travmatik, dejeneratif değişiklikler gibi malign olmayan süreçlerde de pozitif olabilmesi nedeniyle spesifitesi düşük olup, ayırıcı tanıya gidilemeyen, şüpheli radyoaktif madde tutulumlarının ileri değerlendirilmesi için BT veya MRG gibi görüntüleme modaliteleri ile ek değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle günümüzde prostata spesifik PET radyofarmasötikleri gündeme gelmiştir ve kullanımları yaygınlaşmıştır(116).

2.2.6. Prostat kanserinde evreleme

Prostat kanserinin evrelemesi ilk olarak 1956 yılında Whitmore-Jewett tarafından yapılmıştır. Evreleme yapılırken klinik ve patolojik evrelemeyi ayırt etmek önemlidir. TNM (tümör, lenf nodu ve metastaz) evreleme sistemi artık dünya çapında prostat kanseri için tümör evresini belirlemek için kullanılmaktadır. Tümör evresi, hastanın klinik değerlendirmesi (klinik evre) ve prostatın cerrahi olarak çıkarılmasından sonraki patolojik evrelemesi (patolojik evre) olarak esas iki durumda belirlenmektedir(117).

The American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen evreleme sistemi, yeni teşhis edilmiş prostat kanseri olan erkeklerde kullanılmaktadır(118). Bu evreleme sistemi, primer tümöre (T), bölgesel lenf düğümlerine (N) ve uzak metastazlara (M) dayalı olarak hastalığın anatomik yaygınlığını içermektedir. Evreleme sistemi ayrıca hastaları prognostik kategorilere ayırmak için tedavi öncesi serum PSA'sını ve Gleason skoruna dayalı histolojik derece grubunu da içermektedir. Prognostik kategorilerle ilgili bu bilgiler, bireysel bir hasta için en uygun tedaviye karar vermek için hastanın yaşı, yaşam beklentisi, genel tıbbi durumu (performans durumu ve komorbiditeler dahil), semptomların varlığı veya yokluğu ile hasta tercihleriyle birleştirilmektedir. Evrelendirmenin amacı organa sınırlı hastalık, lokal yayılım ve metastaz varlığını belirleyerek hastanın en uygun tedaviyi almasını sağlamaktır.

Klinik evrelemede hastalığın yaygınlığının tedavi öncesi parametreler (DRM, PSA, TRUS-Bx bulguları, radyolojik görüntüleme) kullanılarak değerlendirilmesi yapılırken, patolojik evrelemede prostatın cerrahi olarak çıkarılmasından sonra prostat, seminal veziküller ve lenfadenektomi yapıldıysa pelvik lenf nodlarının analizine göre değerlendirme yapılmaktadır.

Klinik TNM evrelemesi, PSA, DRE ve TRUS ile değerlendirilir ve kemik sintigrafisi, CT taraması/PET-CT taraması ve mpMRI ile desteklenir(119).

Klinik T evrelemesinde lokalize prostat kanseri, evre T1-T2 olan prostatla sınırlı karsinom olarak tanımlanırken, prostatın dışına yayılmış olan ekstraprostatik hastalık evre T3-T4 olarak tanımlanmıştır. Lokalize ve lokalize olmayan hastalık arasındaki ayrım klinik için çok önemlidir, çünkü bu ayrım tedavi kararlarını etkilemektedir. T evresini değerlendirmek için başlıca tanı yöntemleri DRE, TRUS ve biyopsi sonuçları ve mpMRI'dir.

N evrelemesi ise tedavi kararlarını doğrudan etkiliyorsa ve açık veya laparoskopik lenfadenektomi ile değerlendiriliyorsa mutlaka önerilmektedir. Hem klinik hem de patolojik evreleme, bölgesel lenf nodlarını değerlendirilmemiş (Nx), negatif (N0) veya pozitif (N1) olarak tanımlamaktadır. Bölgesel lenf nodları, common iliak arterlerin bifurkasyosunun altında bulunan gerçek pelvisin lenf nodlarıdır. Bunlar pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral lenf nodlarını içermektedir. Gerçek pelvis sınırlarının dışında kalan lenf düğümleri (paraaortik lomber, common iliak, yüzeysel ve derin inguinal, retroperitoneal ve daha uzak herhangi bir lenf nodu) uzak metastaz olarak kabul edilmektedir. Abdominal BT ve MRG, nodal evreleme için görüntüleme stratejileridir, nodal boyutu ve karsinom invazyonunun derecesini değerlendirmek için faydalıdır.

M evrelemesinde hastalar, uzak metastazı olmayanlar (M0) ve uzak metastaz bulunanlar (M1) olarak sınıflandırılırlar. Metastatik hastalar ise, hastalık bölgelerine göre alt sınıflara ayrılmaktadır. Metastatik hastalar, bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu olanlar (M1a), kemik metastazı olanlar (M1b) ve kemik tutulumu olan veya olmayan diğer bölgelerde metastazı olanlar (M1c) olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 3'te gösterilmiştir(120).

Tablo 3. Prostat Kanseri Klinik TNM evrelemesi AJCC/UICC 8. Baskı(125)

Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodu(N)	Uzak Metastaz(M)
cTx: Primer tümör değerlendirilemiyor	Nx: Bölgesel lenf nodu örneklenmemiş	M0: Uzak metastaz yok
cT0: Tümöre dair kanıt yok	N0: Pozitif bölgesel lenf nodu yok	M1: Uzak metastaz
cT1: Klinik açık olmayan tümör ,palpe edilemez , görüntüleme ile görülemez	N1: Bölgesel lenf nodunda metastaz	M1a: Bölgesel olmayan lenf nodunda metastaz
cT1a: Rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental histolojik tümör bulguları		M1b: Kemik(ler)
cT1b: Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental histolojik tümör bulguları		M1c: Kemik ile birlikte olan veya olmayan diğer bölge veya bölgelerde metastaz
cT1c: Tümör ince iğne biyopsisi ile tanımlanmış (örn:PSA yüksekliği nedeniyle)		
cT2 : Glandda sınırlı tümör		
cT2a: Bir lobun yarısı veya daha azını içeren tümör		
cT2b: Bir lobun yarısından fazlasını içeren tümör		
cT2c: Her iki lobu da içeren tümör		
cT3: Protat kapsülüne yayılmış tümör		
cT3a: Ekstrakapsüler yayılım gösteren tümör (bilateral veya tek taraflı)		

cT3b: Seminal vezikül invazyonu olan tümör		
cT4: Tümör rektum ,mesane ,levator kasları ve ve/veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışında komşu yapıları invaze eder		

The American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) patolojik sınıflandırma sistemi yeni teşhis edilen prostat kanserini patolojik olarak evrelemek için kullanılmaktadır ve bu sistemde T1 sınıflaması bulunmamaktadır.

Patolojik T evrelemesi, patolojik evrelemeye izin veren radikal prostatektomi geçiren hastalarda hastalığın yaygınlığının daha doğru değerlendirmesini sağlamaktadır. Patolojik T evrelemesinde T2 lezyonları prostatla sınırlıdır.

Bu lezyonlar, hastalığın tek taraflı mı yoksa çift taraflı mı olduğuna ve tutulum derecesine göre alt bölümlere ayrılmaktadır. T3 lezyonları ise ekstraprostatik yayılıma sahiptir. Patolojik T3a lezyonlarının mesane boynuna ekstraprostatik yayılımı veya mikroskobik invazyonu vardır. Seminal vezikül invazyonu olan lezyon patolojik T3b olarak sınıflandırır. T4 lezyonları sabittir veya seminal veziküller dışındaki komşu yapıları invaze etmektedir(118). Bu sınıflama Tablo 4'te gösterilmiştir(120).

Tablo 4. Prostat Kanseri Patolojik TNM evrelemesi AJCC/UICC 8. Baskı

Patolojik Evre (T)	Bölgesel Lenf Nodu (pN)	Uzak Metastaz
pT2: Prostata sınırlı	Nx : Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları	M0: Uzak metastaz yok
pT2a: Tek taraflı, bir tarafın yarısı veya daha azında	N0: Pozitif bölgesel lenf nodu yok	M1: Uzak metastaz
pT2b: Tek taraflı, bir tarafın yarısından fazlasını içeren ancak her iki tarafı da içermeyen	N1: Bölgesel lenf nodunda metastaz	M1a: Bölgesel olmayan lenf nodunda metastaz
pT2c: Bilateral hastalık		M1b: Kemik(ler)
pT3: Ekstraprostatik yayılım		M1c: Kemik ile birlikte olan veya olmayan diğer bölge veya bölgelerde metastaz
pT3a: Mesane boynunun mikroskopik invazyonu veya ektrakapsüler yayılım		
pT3b: Seminal vezikül invazyonu		
pT4: Rektum, levator kasları ve/ veya pelvik		

duvarın invazyonu		
-------------------	--	--

*Patolojik T1 sınıflaması bulunmamaktadır.

Prostat adenokarsinomu için en sık kullanılan derecelendirme sistemi Gleason skorudur. Gleason derecelendirme sistemi; mikroskop altında küçük büyütmede izlenen, glandüler diferansiyasyon ve büyüme paternleri temel alınarak yapılır ve hücrelerin sitolojik özellikleri tümör derecelendirme sisteminde kullanılmamaktadır.

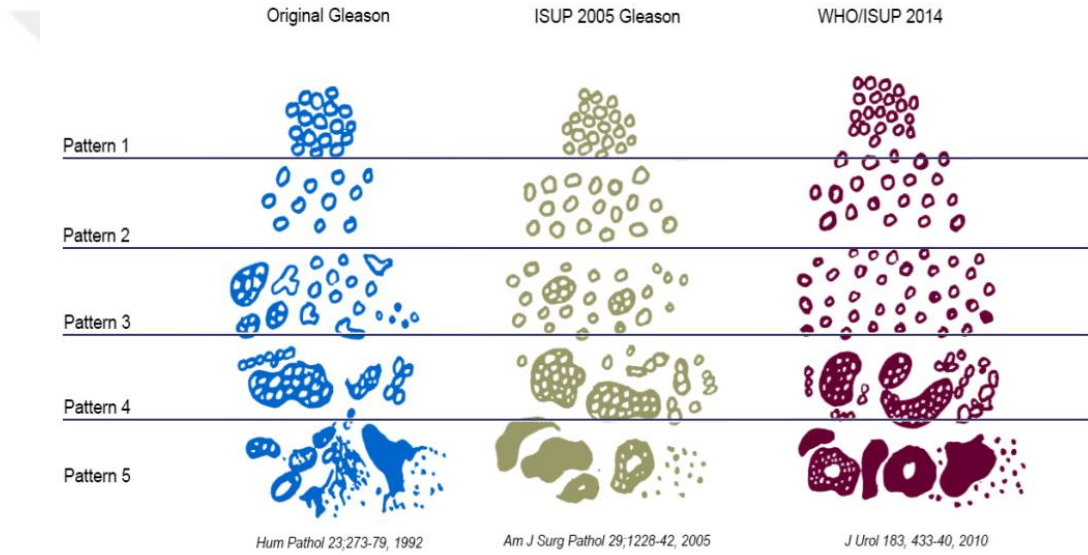
Günümüzde kullanılan prostat kanseri derecelendirme sistemi, 1966 ve 1974 yılları arasında Donald Gleason ve Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group tarafından geliştirilmiş olup bu derecelendirme sistemi, 2 ile 10 arasında değişen Gleason skorları ile en sık ve ikinci en yaygın paternleri ekleyerek 1'den 5'e kadar histolojik paternler şeklinde derecelendirme yapmıştır. Grade 1 en iyi diferansiyasyonu gösterirken (normal prostat dokusuna en fazla benzeyen), Grade 5 ise en kötü diferansiyasyonu (normal prostat dokusuna en az benzeyen) göstermektedir. Gleason puanı, en yaygın iki farklılaşma paterni için sayısal değerlerin toplanması ile elde edilmektedir(4).

Takip eden 40 yıl boyunca, tedavisi ile birlikte PCa'nın histolojik ve klinik teşhisi de revize edilmiştir. Gleason sistemi ilk olarak 2005'te ve daha yakın zamanda da 2014 yılında revize edilmiştir. Gleason skoru günümüzde klinik sonuç ve tedavi yanıtı için en güçlü prognostik faktördür. Günümüzde kullanılan puanlama sistemi, 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Modifiye Gleason Sistemine dayanmaktadır(121).

2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) konsensus konferansında, modifiye Gleason skorlarına dayalı yeni bir beş aşamalı derecelendirme sistemi ortaya konmuş ve benimsenmiştir. 2014 konsensus konferansı, kribriform, müsinöz, glomeruloid ve intraduktal paternlerle ilgili değişikliğe gitmiştir; bunların en önemlisi, kribriform paternin Gleason patern 3'ten çıkarılıp patern 4' e dahil edilmesidir. Gleason skor toplamı 7 olan hastalarda 3+4 ve

4+3 arasında prognoz ve tedavide belirgin farklılıklar mevcuttur, bu sınıflamada buna da açıklık getirilmiştir(122).

Şekil 9. Gleason Derecelendirme sisteminin yıllara göre değişimi



Gleason Patern 1: Nadir ve tanımlanması zordur. Prostat dokusuna infiltrasyon göstermeyen, iyi sınırlı, sıkıca bir araya gelmiş glandlardan oluşan nodüler yapıdadır. Orta büyüklükte, birbirleriyle benzer boyut ve şekillerde glandlardan oluşur. Bu patern genellikle Gleason skor 1+1= 2 olan olan transizyonel zon tümörlerinde görülmektedir.

Gleason patern 2: Gleason patern 1' e benzer olarak düzgün sınırları bulunan ancak Gleason Patern 1 kadar uniform şekil ve boyutta olmayan, infiltratif görünüm sergileyebilen, Gleason Patern 3'teki kadar da şekil ve boyut farklılığı göstermeyen yuvarlak ve oval şekilli gevşek biraraya gelmiş bezlerden oluşmaktadır.

Gleason patern 3: En sık izlenen paterndir. Çevre prostat dokusuna belirgin infiltrasyon gösterir. Değişken şekil ve boyutlarda, birbirinden ayrı duran, genellikle düzgün şekilli ancak düzgün sınırları olmayan ve yer yer infiltrasyon gösteren glandlardan oluşur. Tüm glandlar açık lümenlidir ve etrafında stroma bulundurmaktadır.

Gleason patern 4: En sık karşılaşılan ikinci paterndir ve heterojen yapıdadır. Karakteristik bulgusu bezlerin füzyonudur; birbiri ile birleşmiş mikroasiner bezler ve lümen yapısı zor tanınabilen bezler gözlenmektedir. 2014 WHO/ISUP'a göre tüm kribriiform yapı içeren glandlar patern 4 olarak tanımlanmıştır. Kribriiform yapının bir varyantı olan glomerüloid glandlar, düzensiz şekilli ve füzyon yapmış glandlar da patern 4 olarak derecelendirilmektedir.

Gleason patern 5: Tümör tabakalarından, tek tek infiltrasyon gösteren hücrelerden, kordonlardan ve solid hücre tabakalarından oluşmaktadır. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Ortalarında nekroz olan kribriiform yapılar gözlenebilmektedir. Lümen oluşturan gland yapısı tamamen ortadan kalkmıştır. İntraluminal nekrotik hücreler ya da merkezi nekrozlu papiller yapı ile çevrili komedokarsinom, kribriiform bezlerde mevcut olsa bile Gleason patern 5 olarak derecelendirilmektedir.

Tablo 5. International Society of Urological Pathology, ISUP Evreleri(127).

ISUP Evresi	Gleason Skorları
Evre 1	2-6
Evre 2	7 (3+4)
Evre 3	7 (4+3)
Evre 4	8 (4+4/3+5/5+3)

Evre 5	9-10 (4+5/5+4/5+5)
--------	--------------------

Gleason derecesi, klinik evre, metastatik hastalığa ilerleme ve hayatta kalma süresi dahil olmak üzere bir dizi klinik sonlanım noktası ile yakından ilişkilendirilmiştir. Genellikle radyoterapi veya cerrahi gibi belirli bir tedaviye yanıt tahmin etmek için de kullanılmaktadır. Gleason derecesi, hasta yönetimini planlamak için rutin olarak kullanılır ve sıklıkla yeni tedavileri test eden klinik denemeler için uygunluk kriterlerinden biridir. Gleason derecesi, tüm doku örneklerinde prostat adenokarsinomu için rutin olarak rapor edilmelidir. Günümüzde, rutin raporlama için önerilen kriterler prostat karsinomu için yerleşik prognostik faktörler, TNM evresi, cerrahi sınır durumu, serum prostata özgü antijen ve Gleason derecesidir(123).

T, N ve M sınıflandırmaları birleştirilerek kanserin klinik ve patolojik evresi belirlenmektedir. Bu evreleme ayrıca PSA değerini ve Gleason skorunu da içermektedir. TNM sistemini temel alan, AJCC tarafından yapılan anatomik evre/prognostik sınıflaması Tablo 6'da gösterilmiştir(120).

Tablo 6. Prostat Kanseri Stage (Prostate cancer TNM staging AJCC / UICC 8th edition(125))

Grup	T	N	M	PSA	Grade
Evre I	cT1a-c	N0	M0	PSA<10	1
	cT2a	N0	M0	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA<10	1
Evre IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA<20	1
	cT2c	N0	M0	PSA<20	1
Evre IIB	T1-2	N0	M0	PSA<20	2
Evre IIC	T1-2	N0	M0	PSA<20	3
	T1-2	N0	M0	PSA<20	4
Evre IIIA	T1-2	N0	M0	PSA $\geq$ 20	1-4
Evre IIIB	T3-4	N0	M0	Herhangi bir PSA	1-4
Evre IIIC	Herhangi bir T	N0	M0	Herhangi bir PSA	5
Evre IVA	Herhangi	N1	M0	Herhangi	Herhangi

	bir T			bir PSA	bir
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir PSA	Herhangi bir

2.3. Metastatik Prostat Kanseri

Prostatın malign transformasyonu, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) olarak başlayan ardından lokalize prostat kanseri ve ardından lokal ilerlemiş prostat karsinomu ve nihayetinde metastatik prostat kanseri ile sonuçlanan çok aşamalı bir süreci takip etmektedir(124). Metastatik prostat kanserinin klinik seyri ise kastrasyon duyarlı dönem ile başlayıp hastalığın kastrasyon dirençli döneme girmesiyle devam etmektedir. Metastatik hastalığın başlangıcından sonra, hastalığın mortalitesi yüksektir ve 5 yıllık sağkalım oranı sadece %30 olarak görülmüştür. Ayrıca, metastatik prostat kanseri insidansı son on yılda tüm ırklarda ve yaş gruplarında artmış görülmektedir(125).

Prostat kanseri lokal invazyon (örn.; mesane ve seminal veziküller), lenfatik (sırasıyla pelvik, paraaortik ve inguinal) veya hematogen yolla metastaz yapabilmektedir. En sık lenfatik ve kemik metastazları gözlenmekte olup özellikle kemik metastazı varlığı hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Kemik metastazlarından sonra en sık lenf nodları ve sonrasında akciğer, karaciğer, plevra, adrenal bezlerde metastaz görülmektedir(126). Karaciğer metastazı ise diğer metastatik bölgelere kıyasla en kötü prognoza sahiptir(127).

Androjenlerin prostat kanseri büyümesini stimüle etmedeki kritik rolü, 1941'de Charles Huggins tarafından belirlenmiştir(128). Testosteron ve Dihidrotestosteron (DHT), erkeklerde başlıca iki androjen olup, testosteron esas olarak dolaşımda ve DHT prostat dokusunda bulunmaktadır. Testosteronun çoğunluğu (%90-95) testisin Leydig hücrelerinde (hipotalamus ve ön hipofiz bezinin kontrolü altında) sentezlenir ve dolaşımdaki testosteronun geri kalan %5 ila %10'u adrenal bezlerde sentezlenmektedir(129). Testosteron dolaşımdan hücrelere alınır ve

hücre içi testosteron öncelikle doku seviyesinde 5-alfa redüktaz enzimi tarafından DHT'ye dönüştürülür ve androjen reseptörüne bağlanır.

Androjenler, normal prostat gelişimi ve farklılaşmasında ve prostat kanserinin gelişmesinde rol oynamaktadırlar. Bu nedenle, androjen reseptörü sinyalinin bloke eden androjen deprivasyon tedavisi (ADT), metastatik prostat kanseri tedavisi için standarttır(130). Androjen yoksunluğu prostatik neoplastik hücrelerde tümör yükünde azalmaya yol açan hücresel apoptozu indüklemektedir(130).

Metastatik prostat kanserindeki gelişmeler ilk olarak 1940'larda belgelenmiştir ve tedavi cerrahi kastrasyonla sağlanmıştır, daha sonra androjen yoksunluğu tedavisi tedavinin temeli haline gelmiştir(131).

Prostat kanserinde biyolojik, genetik, genomik instabilite ve epigenetiğin da aralarında olduğu etyolojik faktörlerin hastalığın gelişiminde etkisi olduğu bilinmektedir. Prostat kanseri riski belirlenmesinde, tedaviye uygunluğun belirlenmesinde ve tedavi kararında etkileyen germline ve somatik mutasyonların önemi giderek artmaktadır(132). Günümüzde, tümörün moleküler ve biyobelirteç analizi, moleküler tedaviler için uygunluk, genetik danışmanlık ve tedaviye karar vermede kullanılabilmektedir.

Prostat kanseri sıklıkla somatik mutasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. mCRPC'li hastaların yaklaşık %89'u mutasyon içermekte ve yaklaşık %9'u germline mutasyon olarak görülmektedir(133). Germline mutasyon analizinde, ilk tanı sırasında aile ve kanser öyküsü, bilinen germ mutasyonları göz önünde bulundurularak test yapılması önerilir. Metastatik hastalarda, aile öyküsü olan hastalarda, Aşkenaz Yahudi soya mensup olanlarda ve meme kanseri öyküsü olan hastalarda BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 germline mutasyonu bakılması önerilmektedir(134). Somatik mutasyonlar ise mCRPC tümörlerinin yaklaşık %23'ünde bulunmakta ve mutasyonların çoğu BRCA2 ile ATM içermektedir(135). Somatik mutasyon analizinde metastatik hastalıkta BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2 ve CDK12 gibi homolog repair DNA onarım genlerindeki değişiklikler için analiz önerilmektedir. MSI veya dMMR analizi ise mCRPC ve mCNP' de önerilmektedir(134).

Metastatik prostat kanseri kastrasyon duyarlı ve kastrasyon rezistan olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

2.3.1. Metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanseri

Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mCSPC), metastatik prostat kanseri tanısı olan ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) hiç almamış hasta grubunu tanımlamaktadır.

Prostat kanseri hücreleri, kanser büyümesini sağlamak için yüksek düzeyde androjenlere ihtiyaç duymaktadır. Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri tedavisinin temelinde ise bilateral orşiektomi gibi cerrahi yollarla veya androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile kastre testosteron seviyelerine ulaşmaktır(136).

2.3.2. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri

Vücuttaki androjen sentezi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'ın pulsatil salınımı ile kontrol edilir ve bu da hipofiz bezini uyararak luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) periferik dolaşıma salınmasını sağlar. Testislerde FSH, Sertoli hücrelerine bağlanarak spermatogenezin indüksiyonu ve sürdürülmesini sağlarken, LH ise Leyding hücrelerine bağlanır ve gonadal seks steroidlerinin salgılanmasını uyarır. Leydig hücre uyarısı testiste yüksek lokal testosteron konsantrasyonu yaratır. Aynı zamanda testosteron da dolaşıma salgılanarak hipotalamo-hipofizer aksının fizyolojik işleyişini kontrol eden ana feed back sinyali olarak işlev görür. Testosteron seviyeleri yeterli olduğunda, hipofiz bezi LH üretimini ve salınımını azaltır, bu da hipotalamustan GnRH salgılanmasını inhibe eder.

Testisler, androjen üretiminin tek kaynağı değildir ve dolaşımdaki toplam testosteronun %95'inden fazlasının üretimine katkıda bulunmalarına rağmen, adrenal bezler dolaşımdaki diğer seks steroidlerinin salınmasından sorumludur. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion, adrenal korteksin zona retikülatasında ve zona fasikülatasında üretilir ve kan dolaşımındaki DHEA seviyesi testosteron seviyesinden 100 kat daha yüksek bulunmaktadır. İnaktif öncü steroidler olarak salınan DHEA periferik dokulara ayırım gözetmeksizin dağıtılırlar. DHEA'nın androjenlere dönüşümü dokuya özgü olur ve prostat glandında yüksek seviyelere ulaşır, burada DHEA testosteron ve dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Adrenal kökenli androjenler prostat kanseri seyrinde önemli rol oynar. Kastre edilmiş prostat kanserli hastalarda bile prostat glandında önemli ölçüde androjenler bulunmuş ve prostat glandındaki DHEA'dan sentezlendiği gösterilmiştir(137).

Adrenal DHEA'nın vücuttaki toplam androjen düzeylerine katkısı en iyi kastrasyondan sonra prostat glandında kalan intraprostatik DHT ve androstenedion konsantrasyonuyla gösterilmiştir. Bu veriler, kastre edilmemiş erkeklerde ölçülen toplam DHT konsantrasyonunun, kastrasyondan sonra halen %50'ye kadar mevcut olduğunun önemli bir göstergesidir(137).

Kastrasyon direnci durumu, serum testosteronunun kastre seviyede kabul edildiği düzeylerde (<50 ng/dL veya <1.7 nmol/L) olması, biyokimyasal ilerlemenin (ardışık bakılan üç PSA değerinin ikisinde bazal PSA değeri üzerinde %50 artış görülmesi ve PSA'nın 2 ng/ml üzerinde olması) veya radyolojik ilerlemenin (Kemik taramasında iki veya daha fazla yeni kemik lezyonu veya Response Evaluation Criteria in solid tumours (RECIST) kriterlerine göre yeni lezyonların görülmesi) olmasından oluşur(5).

Metastatik CRPC (mCRPC) hastalığa moleküler açıdan bakıldığında ise, tedavilere ve tümör ilerlemesine dirençle sonuçlanan ve hastaların sağkalımını etkileyen birkaç tekrarlayan moleküler yol tanımlanmıştır. Bunlar, androjen reseptörü anormallikleri, PTEN kaybı, DNA onarım gen delesyonları, TP53 mutasyonları ve RB1 kaybını içeren genomik değişikliklerdir(138). Çoklu direnç mekanizmaları, kastrasyona dirençli hastalığa ilerlenmesine katkıda bulunur ve androjen reseptörü anormallikleri de bu ilerlemede

önemli faktördür. Bu mekanizmalar, AR amplifikasyonu ve aşırı duyarlılığını, AR mutasyonlarını, koaktivatörlerde/kosupresörlerde mutasyonları, androjen bağımsız AR aktivasyonunu ve intratümöral ve alternatif androjen üretimini içermektedir. Yakın zamanlarda, AR varyantlarının (ARV'ler) tanımlanması, CRPC'ye ilerlemenin başka bir mekanizması olarak ortaya konulmuştur.

CRPC, dolaşımdaki androjenlerin kastrasyon seviyelerinde olmasına rağmen gelişmektedir. Bununla birlikte, CRPC'li erkeklerde tümör içi androjen seviyelerinin ögonadal erkeklerle aynı veya hatta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir, bu da alternatif androjen üretiminin olduğunu düşündürmektedir. Bunun nedeni ise dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatlanmış formu (DHEA-S) gibi adrenal kaynaklı androjen öncüllerinin farklı bir yolak ile aktif DHT'ye dönüştürülebilmesidir(139).

Dolaşımdaki testosteronun kastrasyon seviyelerine baskılanmasına rağmen, yapılan bu kastrasyon prostat tümörü mikro-ortamından androjenleri tamamen ortadan kaldırmaz ve kalıntı androjen seviyeleri, androjen reseptörünü ve AR-aracılı gen ekspresyonunu aktive etme aralığı içindedir. Ayrıca, kalıntı doku androjenleri, AR aracılı sinyalleme hadım etmeye dirençli hastalığın gelişimine yol açtığı hemen hemen her mekanizmaya katılır, bunlara AR aşırı ekspresyonu, ligand bağlanmasını değiştiren AR mutasyonları ve AR ortak düzenleyicilerindeki değişiklikler dahildir.

İnatümöral androjenlerin idamesi ise adrenal androjenlerin alımı ve dönüştürülmesi yoluyla veya potansiyel olarak de novo steroidogenez yoluyla steroid hormonlarının intratümöral veya intrakrin biyosentezi ile açıklanmaktadır(140).

2.4. Prostat Kanseri Tedavi

Yeni teşhis edilmiş prostat kanseri olan erkekler için, ilk tedaviyi seçmedeki en önemli faktörler aşağıdakileri içerir:

- Hastalığın anatomik boyutu (tümör, lenf nodu, metastaz [TNM] evresi)

- Tümörün histolojik derecesi (Gleason skoru) ve moleküler özellikleri
- Serum PSA seviyesi
- Farklı tedavi seçenekleriyle tahmini sonuç
- Her tedavi yaklaşımıyla olası komplikasyonlar
- Hastanın genel tıbbi durumu, yaşı ve komorbiditesi ile bireysel tercihleri

Prostat kanserinin tedavisinde öncelikle yapılması gereken hastalığın risk analizinin yapılmasıdır. Prostat kanseri tedavisini belirleyen ana unsurlar yaşam beklentisi ve kanserin progresyon riskidir. Prostat kanserinde birçok tedavi seçeneği bulunmakla beraber tedavi planlaması yapılırken bahsedildiği gibi hastanın yaşı, ortalama yaşam beklentisi, tümör evresi, risk grubu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanın performans durumu ve eşlik eden sağlık sorunları da dikkate alınarak tedavi planı yapılmalıdır. Tedavi öncesi PSA değeri, Gleason Skoru, klinik T evresi ve kor biyopsi yüzdeleri kullanılarak bazı risk modelleri oluşturulmuştur ve bu risk sınıflamaları tedavi kararını vermede önemli rol oynamaktadır.

Prostat kanseri için klinikopatolojik özelliklere dayanan çok sayıda tedavi öncesi risk sınıflandırma aracı geliştirilmiştir. Prostat kanseri heterojen yapıda bir hastalık olması nedeniyle sadece tek kritere göre risk sınıflaması yapmak zordur ve yeterli konsensus sağlanamamıştır(141). Bu yüzden birden fazla risk faktörü birleştirilerek (PSA, PSA kinetiği, klinik evre, gleason skoru) risk grupları belirlenmiştir.

D'Amico ve arkadaşları 1998 yılında prostat kanserli hastalarda RP ve radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks riskini öngörmede kullanılabilecek; tanı anı PSA değeri, klinik T evresi ve biyopsideki total Gleason skoru kullanılarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandıran bir model ortaya koymuştur(142). Bu gruplama için D'Amico risk sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 7'de gösterilmiştir(5).

Tablo 7. D'Amico risk sınıflaması(5)

Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflaması			
	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk

Tanım	PSA<10 ng/ml ve Gleason skoru<7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya gleason skoru 7 veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya gleason skoru>7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm gleason skorları cT3- T4 veya cN+
	Lokalize			Lokal ileri

Avrupa Üroloji Derneği (EAU), lokal ve lokal ileri prostat kanserini biyokimyasal nüks riski açısından üç gruba ayırmıştır. Bu sınıflama Tablo 8’de gösterilmiştir(82).

Tablo 8. EAU 2020 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA >20 ng/ml	Herhangi PSA
ve gleason skoru<7 (ISUP derece 1)	veya Gleason 7 (ISUP derece 2/3)	veya Gleason ≥8 (ISUP derece 4/5)	herhangi bir GS (herhangi bir ISUP sınıfı)
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN +
Lokal Sınırlı			Lokal İleri

Tedavi seçiminde kullanılacak optimal risk sınıflandırma sistemi konusunda devam eden tartışmalar olmakla beraber yaygın olarak NCCN tarafından tanımlanan risk kategorileri kullanılmaktadır.

NCCN sınıflandırmasında düşük riskli tümörler, biyopsi sonuçlarına göre çok düşük ve düşük riskli gruplara ayrılmaktadır. cT2c tümörleri D’Amico risk

sınıflamasında yüksek riskli kabul edilmekte iken NCCN’ de orta riskli olarak kabul edilmektedir. Bu sınıflama Tablo 9’da gösterilmiştir(134).

Tablo 9. NCCN versiyon 2.2022 kılavuzuna göre risk sınıflaması

NCCN	Klinik Lokalize Çok Düşük Riskli	Klinik Lokalize Düşük Riskli	Klinik Lokalize Orta Riskli	Klinik Lokalize Yüksek Riskli	Lokal İleri	Metastatik
Klinik Evre	T1c	T1-T2a	T2b-T2c veya	T3a	T3b-T4	Herhangi bir T,N1 Herhangi bir T, N, M1
Gleason Skoru	≤ 6	≤ 6	=7 veya	8-10 veya		
PSA ng/ml	<10	<10	10-20	>20		
Biyopsi sonuçları	3 prostat biyopsisinden daha az pozitif, her birinde kanser %50’ den az					

PSAd ng/ml/g	<0.15					
-------------------------	-------	--	--	--	--	--

Prostat kanserinin terapötik ortamı, son on yılda yeni terapötikler, gelişmiş fonksiyonel görüntüleme, yeni nesil dizileme ve erken evre hastalıkta mevcut tedavilerin daha iyi kullanımı ile dönüştürülmüştür. 2004 yılına kadar, metastatik hastalık için androjen yoksunluğu tedavisindeki ilerleme, ikincil hormonal manipülasyon ilavesiyle tedavi edildi; son on yılda, kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisi için altı sistemik ajan onaylanmıştır(143).

2.4.1. Klinik lokalize hastalık

Klinik lokalize hastalık NCCN risk kalsifikasyonuna göre Klinik Lokalize Çok Düşük Riskli Hastalık, Klinik Lokalize Düşük Riskli Hastalık, Klinik Lokalize Orta Riskli Hastalık ve Klinik Lokalize Yüksek Riskli Hastalık olarak ayrılmaktadır. Tedavi seçeneklerinde ise aktif izlem, eksternal brakiterapi, brakiterapi, radikal prostatektomi, androjen deprivasyon tedavisi, dosetaksi ve abiraterone bulunmaktadır.

2.4.1.1. Klinik lokalize çok düşük riskli hastalık

T1c ve GS≤6 ve PSA<10, PSA dansitesi < 0,15 < 3 (+) kor biyopsi ve herbirinde < %50 kanser yükü ile tanımlanmıştır. Çok düşük riskli prostat kanseri, dijital rektal muayene veya görüntülemeye saptanabilir bir anormallik olmaksızın, yalnızca serum prostat spesifik antijene (PSA) yüksekliğine dayalı yapılan prostat biyopsisi ile saptanan hastalığı tanımlar. Tedavi seçenekleri;

Yaşam beklentisi <10 yıl ise İzlem

Yaşam beklentisi 10-20 yıl arası ise Aktif İzlem

Yaşam beklentisi ≥ 20 yıl ise;

A. Aktif İzlem

B. Eksternal Brakiterapi / Brakiterapi

C. Radikal Prostatektomi

(Cerrahi sınır pozitifliği, vezikula seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi olduğunda EBRT+/-ADT ya da Aktif İzlem yapılabilir.)

2.4.1.2. Klinik lokalize düşük riskli hastalık

T1-T2a, GS ≤ 6 , PSA<10 ile tanımlanmıştır. Tedavi seçenekleri;

Yaşam Beklentisi < 10 yıl ise İzlem

Yaşam Beklentisi ≥ 10 yıl ise;

A. Aktif İzlem

B. Eksternal Brakiterapi / Brakiterapi

C. Radikal Prostatektomi

(Cerrahi sınır pozitifliği, vezikula seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi olduğunda EBRT+/-ADT ya da Aktif İzlem yapılabilir.)

2.4.1.3. Klinik Lokalize Orta Riskli Hastalık

T2b- T2c, GS:7, PSA10-20 ile karakterizedir. Tedavi seçenekleri;

Yaşam Beklentisi < 10 yıl ise;

- A. Aktif izlem**
- B. Radyoterapi +/- Neoadjuvan / Eşzamanlı/Adjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi (4-6 ay)**
- C. Radyoterapi +/- Eksternal Brakiterapi**

Yaşam Beklentisi ≥ 10 yıl ise;

- A. Radikal Prostatektomi +/- Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (LN metastaz riski $> \% 2$)**
 - A1.** Cerrahi sınır pozitifliği, vezikula seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi varsa eksternal RT ya da Aktif izlem
 - A2.** Lenf nodu metastazı varsa Adjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi $\pm$ Eksternal Radyoterpi ya da Aktif izlem
- B. Eksternal Brakiterapi +/- Neoadjuvan / Eşzamanlı/Adjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi (4-6 ay)**

2.4.1.4. Klinik lokalize yüksek riskli hastalık

T3a veya GS 8-10 veya PSA > 20 ile karakterizedir. Tedavi seçenekleri;

Yaşam Beklentisi < 5 yıl (Aseptomatik)

- A. Aktif İzlem / Androjen Deprivasyon Tedavisi / Radyoterapi**
- B. Androjen Deprivasyon Tedavisi**
- C. Eksternal Brakiterapi**

Yaşam Beklentisi > 5 yıl (Semptomatik)

- A. A1. Eksternal Brakiterapi + Androjen Deprivasyon Tedavisi**
 - A2. Eksternal Brakiterapi + Brakiterapi + Androjen Deprivasyon Tedavisi**

A3. Eksternal Brakiterapi + Androjen Deprivasyon Tedavisi + Dosetaksel

A4. Eksternal Brakiterapi + Androjen Deprivasyon Tedavisi + Abiraterone

B. Radikal Prostatektomi + Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

B1. Cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi varsa ek olarak Eksternal Brakiterapi +/- Androjen Deprivasyon Tedavisi uygulanabilir.

B2. Lenf nodu metastazı varsa ADT $\pm$ eksternal RT ya da Aktif izlem yapılabilir.

2.4.2. Lokal ileri hastalık

T3b-T4 ile karakterizedir. Tedavi seçenekleri;

Yaşam Beklentisi <5 yıl (Aseptomatik) ise;

A. Aktif İzlem

B. Androjen Deprivasyon Tedavisi

Yaşam Beklentisi >5 yıl (Semptomatik)

A. . Eksternal Brakiterapi + Androjen Deprivasyon Tedavisi +/- Abiraterone

B. Androjen Deprivasyon Tedavisi +/- Abiraterone

C. Radikal Prostatektomi + Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

C1. Cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi varsa Eksternal Brakiterapi +/- Androjen Deprivasyon Tedavisi uygulanabilir.

C2. Lenf nodu metastazı varsa Androjen Deprivasyon Tedavisi $\pm$ Eksternal Radyoterpi ya da Aktif izlem önerilen tedavi yöntemleridir.

2.5. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

2.5.1. Androjen deprivasyon tedavisi

Androjen deprivasyon tedavisi cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) ve medikal kastrasyon (monoterapi ya da maksimal androjen blokajı) olarak iki şekilde sağlanabilmektedir. ADT alan hastalarda ilk zamanlarda bu tedavilere cevap oranları oldukça yüksek olsa da sonraki dönemlerde hastalık ilerler kastrasyon dirençli döneme girerler.

2.5.1.1. Cerrahi kastrasyon

Bilateral orşiektomi her iki testisin alındığı bir cerrahi prosedürdür ve metastatik prostat kanserinde androjen üretimini durdurmayı hedefleyen bir tedavi protokolüdür. Bilateral orşiektomi total veya tunika albuginea ve epididimlerin korunduğu subkapsüler orşiektomi şeklinde yapılabilmektedir(144). Orşiektomi sonrası kastrasyon seviyelerine genellikle 12 saatten daha az sürelerde ulaşılmaktadır(145).

1980’li yılların sonuna kadar androjen deprivasyon tedavisi yöntemleri içinde “altın standart” olarak kabul edilen bilateral orşiektominin yeri zamanla hormonoterapinin klinik kullanımının artması ve her iki yöntemin de testosteronu kastrasyon seviyelerine ulaştırmada eşit derecede etkili olduğunun gösterilmesiyle azalmıştır(146).

Orşiektomi operasyonunun kolay oluşu ve maliyetinin düşük olması avantajlarıdır. Dezavantajları ise; bazı hastalarda psikolojik etkilere yol açması, libido kaybı, ateş basması, erektil disfonksiyon, halsizlik, kas kitlesinde azalma, osteoporoz, anemi, işlemin geri dönüşümsüz oluşu ve intermittant tedaviye izin

vermemesidir. Orşiektomi uygulaması ile başlangıçta hastaların çoğunda hormonal cevap görülmesine rağmen zamanla büyük bir kısım hastada progresyon olması adrenal kökenli androjenlerin progresyonda etkin rol oynadığını göstermektedir(147).

2.5.1.2. Hormonoterapi

GnRH (LHRH) beynin hipotalamik bölgesinde üretilir. GnRH, pulsatil biçimde 60 ila 90 dakika aralığında salgılanır. GnRH üretildikten sonra, hipotalamik-hipofizer portal kan sistemine girer, ön hipofiz bezine gider ve hipofiz gonadotrop hücrelerindeki spesifik plazma membran reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, gonadotropinleri, LH ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılaması için uyarır. Aynı GnRH hem LH hem de FSH salınımını uyarır. LH genel dolaşıma girdikten sonra testislerdeki leyding hücrelerini androjen (testosteron ve dihidrotestosteron) üretmesi için uyarır.

Klasik bir negatif geri besleme döngüsünde, testosteron artışı, hipotalamusun GnRH salmasını engeller ve hipofiz bezi daha sonra LH salgısını "kapatır". Testosteron seviyeleri çok düştüğünde, GnRH ve sırayla LH salınımı ile geri bildirim döngüsü devreye girer. Sonuç olarak, testosteron üretimi, GnRH ve LH'nin düzenli, pulsatil salınımının kontrolü altındadır.

Androjenler, prostat içinde hücre proliferasyonu için önemli bir mitojenik faktördür. 1941'de Chicago Üniversitesi'nden Ürolog Charles Huggins, androjen yoksunluğunun (kastrasyon) prostat bezlerinin atrofisine ve prostat kanserinin gerilemesine neden olacağını keşfetmişti. Bu keşif prostat kanserinde kullanılan tüm hormonal (androjen yoksunluğuna dayalı) tedavilerin temelini oluşturmaktadır(148).

Testoteronu kastrasyon seviyelerine getirmek için başlarda bilateral orşiektomi kullanılırken günümüzde yaygın olarak hormonoterapi kullanılmaktadır. Androjen deprivasyon tedavisinin amacı, serum testosteron düzeyini en azından cerrahi orşiektomi ile elde edilenle aynı ölçüde düşürmek olup hedeflenen değer 1,7 nmol/L (<50 ng/dL) altına düşürmektir. Hormonoterapi, medikal kastrasyon olarak luteinizan

hormon-salgılatan hormon (LHRH) agonist veya antagonistleri) ya da anti-andojenler şeklinde uygulanabilir.

2.5.1.2.1 LHRH agonistleri

LHRH agonistleri hipofiz üzerinde etki eden gonadotropin salgılatıcı hormonun peptit olmayan analoglarıdır. Sürekli stimülasyon sağlayarak hipofizin pulsatil hormonal kontrolünü geçersiz kılar ve bu da sonunda hipofiz GnRH reseptörlerinin down regülasyonuna, LH ve FSH üretiminde azalmaya ve dolayısıyla testosteron seviyelerinin baskılanmasına yol açar(149).

LHRH agonistleri hipofizer LHRH reseptörlerini aktive ederek geçici bir süre testosteron düzeyini artırır. Tek başlarına kullanıldıklarında kemik ağrıları, üriner sistem obstrüksiyonu ve nörolojik bulgularla karakterize flaire fenomeni gelişir. Bunu önlemek amacıyla LHRH agonisti kullanımından 7 gün önce androjen reseptör blokerleri kullanılmalıdır(150).

GnRH agonistlerinin hipofiz bezini sürekli olarak uyarması, sonunda hipofiz bezinin GnRH reseptörlerinin sayısını azaltmasına neden olur. Sonuç olarak, LH'de bir azalma ve ardından Leydig hücre fonksiyonunda baskılanma meydana gelir. Leydig hücrelerinin baskılanması ise testis fonksiyonunun inhibisyonuna ve testosteronda ideal olarak kimyasal kastrasyon seviyelerine kadar bir azalmaya neden olmaktadır. Kimyasal kastrasyon seviyeleri 50 ng/dL'nin altındaki testosteron seviyeleri olarak tanımlanmaktadır(151). Leuprolide, Goserelin, Triptorelin ve Histrelin LHRH agonistleri olarak kabul edilir.

Leuprolid, östrojen ve androjen üretiminin inhibisyonuna neden olan prostat kanserini tedavisinde kullanılan parenteral olarak uygulanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistidir. Leuprolid günlük cilt altı enjeksiyonlar (1 mg) için çözelti içinde veya her 1ay (7,5 mg), 3 ay (22,5 mg), 4 ay (30 mg) veya 6 ay (45 mg)'da bir intramüsküler olarak uygulanan uzun etkili depo formlar halinde uygulanmaktadır(152).

Histrelin, testosteron (erkeklerde) ve östrojen (kadınlarda) üretiminin güçlü bir inhibitörü olan ve ağırlıklı olarak ilerlemiş prostat kanserini tedavi etmek için kullanılan bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistidir. Histrelin 12 aylık aralıklarla üst kolun iç kısmına deri altından yerleştirilen 50 mg'lık implantlar halinde uygulanır.

Goserelin, her 4 (3,6 mg) veya 12 (10,8 mg) haftada bir subkutan uygulanır.

Triptorelin 4 haftada bir (3,75 mg), 12 haftada bir (11,25 mg) veya 24 haftada bir (22,5 mg) intramüsküler depo uygulaması için enjekte edilebilir bir süspansiyon halinde mevcuttur.

GnRH analogları derin bir hipogonadizme neden olur ve ortak yan etkileri, sıcak basması, libido kaybı, erektil disfonksiyon, depresyon, mide bulantısı, ishal, kilo alımı ve sıvı tutulması dahil olmak üzere androjen yoksunluğunun tipik özelliğidir(153).

2.5.1.2.2 LHRH antagonistleri

GnRH antagonistleri doğrudan GnRH reseptörlerine bağlanarak GnRH'nin hipofiz üzerindeki etkisini bloke eder ve LH, FSH ve testosteronun baskılanmasını sağlar. LH olmadan, Leydig hücreleri testosteron üretmeyi tamamen durdurur. Ani etkinin başlaması nedeniyle, GnRH antagonistleri, başlangıçta veya GnRH antagonistlerinin tekrar tekrar uygulanması üzerine herhangi bir testosteron artışı olmaksızın testosteron seviyelerini hızla düşürmekredir(154).

İki lisanslı gonadotropin salgılatıcı hormon antagonisti, degarelix ve abarelix vardır. Bunlardan degarelix, daha kapsamlı olarak çalışılmış ve önemli ölçüde daha hızlı kastrasyon başlangıcı, prostata özgü antijenin daha hızlı baskılanması açısından etkili olduğu belgelenmiştir(154). Abarelix' in bir aylık depo formları bulunmaktadır.

Degarelix aylık olarak subcutan uygulanmaktadır. İlk ay 240 mg, sonraki aylar 80 mg uygulanmaktadır. Hastaların %95' inde üçünde testosteron seviyesi kastrasyon seviyesine inmektedir.

GnRH antagonistleri, agonistlerle ilişkili testosteron dalgalanmasını ve mikro dalgalanmaları önleyen bir alternatif sunar ve bu nedenle orijinal cerrahi kastasyon hedefine daha çok benzer(155).

2.5.1.2.3 Anti-androjenler

Antiandrojenler prostat hücre büyümesi ve gelişmesinden sorumlu intrasellüler androjen olan DHT'un reseptörüne yarışmalı olarak bağlanarak etki etmektedir(156). Bu oral uygulanan bileşikler kimyasal yapılarına göre steroidal (cyproterone acetate (CPA), megestrol acetate ve medroxyprogesterone acetate) ve non-steroidal veya saf (nilutamide, flutamide, bicalutamide) antiandrojenler olarak sınıflandırılır(157). Her iki sınıf bileşenleri de reseptör seviyesinde, androjen reseptörleri ile yarışmalı aktivite gösterirler. Bu aktivite non-steroidal antiandrojenlerin tek etki mekanizması iken, steroidal antiandrojenler ek olarak progestasyonel özelliklerinden dolayı hipofizde de merkezi inhibisyon oluştururlar(158).

2.5.1.2.3.1 Steroidal anti-androjenler

Siproteron asetat, megesterol asetat, medroksiprogesteron asetat bu grupta yer almaktadır. Steroidal anti-androjenler, hidroksiprogesteronun sentetik türevleridir. Periferde Androjen Reseptörünü bloke etmelerine ek olarak, hipofizin santral inhibisyonundan dolayı, testosteron düşürücü etkileri vardır. Gonadotropin salınımını inhibe ederler ve adrenal aktiviteyi de baskırlarlar(159). Santral sinir sistemi bariyerini geçerek LH inhibisyonu yaparlar. Başlıca yan etkileri ise, serum testosteron düşüklüğüne bağlı olarak erektil disfonksiyon ve libido kaybı görülmesidir. Nadiren de jinekomasti gelişebilmektedir.

2.5.1.2.3.2 Non-steroidal anti-androjenler

Nilutamid, Flutamid, Bikalutamid bu grupta yer almaktadır. Testosteron seviyesini düşürmedikleri için daha iyi yaşam kalitesi ve uyuma sahiptirler. Libido, fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğu korunur. Ortak yan etkiler; jinekomasti, göğüs ağrısı, hepatotoksitesidir(160).

2.5.1.2.3.3. İkinci nesil non-steroidal anti-androjenler

2.5.1.2.3.3.1. Abiraterone

Abirateron asetat, ekstragonadal ve testiküler androjen sentezinde kritik enzimi olan Sitokrom p450'nin (CYP17A1) geri dönüşümsüz inhibitörü olarak işlev gören bir moleküldür. CYP17A1, çeşitli moleküllerin oksidasyonu için katalizör görevi gören sitokrom p450 enzim sınıfının bir üyesidir. Steroidogenez yolunda pregnenolonun DHT'ye dönüşümüne katkıda bulunan iki ardışık enzimatik fonksiyona sahiptir. CYP17A1 aktivitesinin kaybı, periferik organlarda, özellikle adrenal androjenlerde önemli androjen üretimi kaybına neden olur.

Abirateron asetat, steroidogenez yolundaki bu kritik enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder ve adrenal androjenlerin üretimini önleyerek tümör içi androjen seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olur. Abirateron asetat dual fonksiyon ile hem 17 α -hidroksilazı hem de C17-20- liyazı inhibe ettiğinden testis, tümör içi ve adrenal androjen sentezini engellemektedir. Böylece testosteron üretimi sadece testis veya adrenal bezde değil, prostat kanser hücrelerinde de engellenmiş olur. Abirateron asetat ile kolesterolden seks steroidlerine ve kortikosteroidlere giden üretim zinciri, mineralokortikoidlere doğru kayar. İlacın yan etkileri de artan mineralokortikoid düzeyleriyle ilişkilidir. Bu yan etkiler; hipokalemi, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesidir. ACTH bağımlı pozitif feedback azaltmak için tedaviye düşük doz glukokortikoid eklenerek bu yan etkilerin önüne geçilir.

2.5.1.2.3.3.2. Enzalutamid

Enzalutamid, MDV3100 olarak isimlendirilen nonsteroidal antiandrojen, androjen reseptör sinyal inhibitörüdür. Androjen reseptöründe agonistik etki oluşturmada androjen reseptörüne seçici olarak güçlü etki gösterir(161). Diğer antiandrojenlerden farklı olarak reseptör afinitesi yüksektir. Etki mekanizması 3 basamakta gerçekleşir: 1. Androjen reseptörünün hücre çekirdeğine transportunu engeller, 2. Bu kompleksin DNA bağlanmasını bloke eder, 3. Koaktivator bağlanmasını engeller.

2.5.2. Sitotoksik kemoterapi

2.5.2.1. Dosetaksel

Dosetaksel, çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan iyi bilinen ve üzerinde çalışılmış bir kemoterapötik ajandır. Mikrotübüllerdeki tübülünin β alt birimlerini bağlayarak, onları stabilize eden, apoptozu indükleyen, apoptoz için gerekli depolimerizasyonu önleyerek çalışan bir anti-mitotik kemoterapötik ajandır(162). Dosetaksel, mCRPC'li hastalarda sağkalımı iyileştiren ilk sistemik tedavidir(163).

2.5.2.2. Kabazitaksel

Kabazitaksel ise tübüline bağlı bir şekilde mikrotübül stabilizasyonu yapma görevine sahip bir taksan türevidir ve çeşitli *Taxus* türlerinin iğnelerinde bulunan başlıca doğal taksan olan 10-deasetil bakatin III'ten tek bir diastereomer halinde kısmen sentezlenmektedir(164).

Kabazitaksel, dosetaksel gibi beta-tubulini bağlayarak ve mikrotübüllerin depolimerizasyonunu önleyerek işlev gören yeni nesil bir taksandır(165).

Dosetaksele dirençli hastalarda kabazitaksel toplam sağkalımı artırdığı görülmüştür(5).

2.6. Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanseri hücreleri, kanser büyümesini sağlamak için yüksek düzeyde androjenlere ihtiyaç duymaktadır. Androjen deprivasyon tedavisi yani, serum testosteron düzeyini kastrasyon seviyelerine düşürmek, kastrasyona duyarlı metastatik prostat kanseri olan erkeklerin ilk tedavisinin ayrılmaz bir bileşeni olmakla beraber tedavinin temelini oluşturmaktadır. Çünkü prostat kanserinin büyümesinin devam etmesi androjenik uyarıya bağlıdır. Androjenin testislerdeki üretimi hipotalamik-hipofiz eksenini tarafından düzenlenir ve adrenal bezler de dolaşımdaki androjenlerin geri kalanını üretir.

ADT, bilateral orşiektomi (cerrahi kastrasyon) veya hormonoterpi ile gerçekleştirilebilir. Kastrasyonun amacı, testosteron seviyelerini 50 ng/dL'nin altına düşürmektir(166). Semptomatik metastazı olan hastalarda hem semptomları hafifletmek hem de ciddi komplikasyonları (örn. patolojik kırıklar, omurilik kompresyonu) önlemek için ADT ivedilikle başlatılmalıdır.

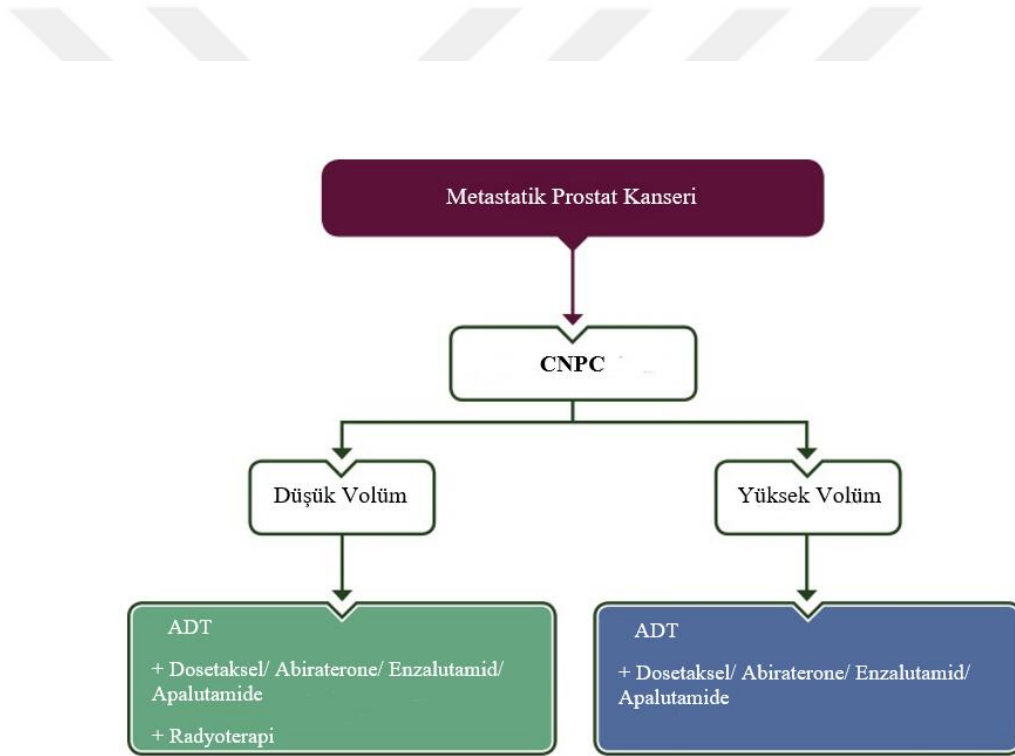
mCNPC'li hastalar için temel tedavi ADT'dir. Günümüzde ek etkili sistemik tedavilerin geliştirilmesi, bunların ADT ile kombinasyon halinde kullanılması ve bu kombine yaklaşımlar metastatik CSPC'si olan erkekler için tercih edilen yaklaşımlar haline gelmiştir. ADT başlangıçta monoterapi olarak verilse de son zamanlarda metastatik mCSPC'si olan erkekler için apalutamid, dosetaksel, enzalutamid, abiraterone ile kombinasyon tedavileri tercih edilen bir yaklaşımlardır.

mCNPC'li hastalar metastaz sayısı ve yerine göre düşük ve yüksek volümlü olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Yüksek volümlü hastalık visceral metastaz ve/veya pelvis ve vertebral kolonda en az bir metastatik lezyonu olan, toplamda dört ya da daha fazla kemik metastazı olan hastaları tanımlamaktadır(167). Yüksek volümlü mCNPC'li hastalarda tedavi seçenekleri ADT ve kombine yaklaşımlar

şeklinde iken radyoterapinin genel sağkalıma yararının olmadığı gösterilmiştir. Bu sebeple palyatif amaçlı olmadıkça yapılması önerilmemektedir(168).

Düşük volümlü mCNPC'li hastalarda ise başlıca tedavi seçeneği ADT ve kombinasyon tedavileri olmakla beraber radyoterapi, ADT ve diğer kombinasyon tedavilerinin yanında önerilmektedir. Düşük volümlü hastalığı olan hastalar, ADT ve dosetaksel kombinasyonu ile erken tedaviden daha az fayda görmekte iken yüksek volümlü hastalar daha fazla fayda görmektedir(134).

Şekil 10. Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanserinde tedavi algoritması(172)



STAMPEDE randomize kontrollü çalışması, metastatik (M1), yüksek riskli lokalize (N0) veya nod pozitif (N+) olup birinci basamak uzun ADT başlayan yüksek riskli, lokal olarak ilerlemiş, metastatik prostat kanserli hasta grubunda yapılmıştır. STAMPEDE çalışmasında kontrol ADT monoterapi grubunda 1184 hasta varken, diğer iki grubu dosetaksel + ADT (n=593) ve dosetaksel+zoledronik asit (n=593) oluşturmuştur. 2962 hasta tek başına standart tedavi (ADT), standart tedavi +

zolendronik asit, standart tedavi + dosetaksel ve standart tedavi + zolendronik asit + dosetaksel kollarına 2:1:1:1 oranlarında randomize edilmiştir. 593 hastaya dosetaksel 75 mg/m² dozunda günlük 10 mg prednizolonla beraber üç haftada bir olmak üzere toplam 6 siklus şeklinde verilmiştir. Median takip süresi 43 ay olmuştur. ADT + dosetaksel ve günlük 10 mg prednizon tedavisi alan kohortta genel sağkalım (81 vs. 71 ay) ve hastalıksız sağkalım (37 vs. 20 ay) tek başına olmak üzere ADT alan hastalara göre daha uzun bulunmuştur. Her iki kolun %61'ini oluşturan metastatik hastalarda genel sağkalım belirgin olarak daha iyi bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda standart tedaviye dosetaksel eklenmesinin tek başına standart tedaviye göre genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir(169).

CHAARTED çalışmasında ADT'ye ek olarak dosetaksel alan, yeni tanı mCSPC'li hastalarda, tedavinin genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür. Bu faz III çalışmasında, metastatik hormona duyarlı prostat kanseri olan 790 hasta, altı kür 75 mg/m² dosetaksel ile kombinasyon halinde ADT ya da tek başına ADT almak üzere eşit şekilde randomize olarak atanmıştır ve çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım (OS) olmuştur. Hastaların medyan 53,7 aylık takibinde, median OS, kemohormonal tedavi kolu için 57,6 ay, tek başına ADT kolu için 47,2 ay olarak görülmüştür (hazard ratio [HR], 0.72; 95% CI, 0.59 to 0.89; $P = .0018$)(170).

Benzer şekilde LATITUDE çalışmasında ADT'ye ek olarak abirateron alan metastatik hormona duyarlı prostat kanseri olanlar hastalarda genel sağkalımın iyileştiği görülmüştür. Bu çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmasında hastalar, ADT + abirateron asetat (günde 1000 mg, günde bir kez dört 250 mg tablet olarak verilir) artı prednizon (5 mg günlük) (abirateron grubu) ve ADT + ikili plasebo (plasebo grubu) olmak üzere gruplandırılmıştır. Çalışmanın iki birincil sonlanım noktası, genel sağkalım ve radyografik progresyonsuz sağkalımdır. Çalışmanın ara analizinde medyan 30,4 aylık bir takipten sonra, medyan genel sağkalımın abirateron grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür (hazard ratio for death, 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.51 to 0.76; $P < 0.001$)(171).

ENZAMET çalışması çok uluslu, randomize, faz III çalışması olup birincil amacı, metastatik hormona duyarlı prostat kanserli erkeklerde erken enzalutamid tedavisinin genel sağkalım üzerindeki etkilerini belirlemektir. Çalışmada 1125 hasta enzalutamid (563 hasta) grubu veya standart bakım (562 hasta) grubu olmak üzere atanmıştır. Median takip süresi 34 ay olan çalışmada enzalutamid grubunda 102 ölüm ve standart bakım grubunda 143 ölüm görülmüştür. (hazard ratio, 0.67; 95% confidence interval [CI], 0.52 to 0.86; $P = 0.002$)(172).

ARCHES çalışması mCSPC'li 1.150 hastaya rastgele 1:1 oranında enzalutamid (160 mg/gün) veya plasebo artı ADT verildiği çok uluslu, çift kör, faz III çalışmasıdır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası radyografik progresyonsuz sağkalımdır. 14 Ekim 2018 itibarıyla, plasebo + ADT'ye karşı enzalutamid + ADT ile tedavi edilen hastarda radyografik progresyonun ve ölüm riski önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. (hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.30 to 0.50; $P < .001$; median not reached v 19.0 months)(173).

Apalutamid, androjen reseptörünün ligand bağlama alanının bir inhibitörüdür. TITAN çalışmasında Apalutamidin ADT'ye eklenmesinin, mCSPC 'li hastalarda plasebo artı ADT alan grup ile karşılaştırıldığında radyografik progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığı belirlenmiştir. Bu çift kör, faz III çalışmasında, androjen deprivasyon tedavisine eklenen apalutamid (günde 240 mg) veya plasebo olmak üzere mCSPC 'li hastalar rastgele seçilmiştir. Apalutamid + ADT tedavisi alacak toplam 525 hasta ve plasebo + ADT alacak 527 hasta atandı. Median yaş 68 idi. Median 22,7 aylık takip sonrası ilk ara analizde, 24 ayda radyografik progresyonsuz sağkalım oranı apalutamid grubunda %68.2, plasebo grubunda %47.5 olarak görüldü (radyografik progresyonsuz sağkalım için hazard ratio 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.39 to 0.60; $P < 0.001$). Genel sağkalımın ise 24 aylık sürede plaseboya göre apalutamid kolunda daha fazla olduğu görüldü (apalutamide grubunda %82.4' karşılık plasebo grubunda %73.5; hazard ratio for death, 0.67; 95% CI, 0.51 / 0.89; $P = 0.005$)(174).

2.7. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi

Androjenlerin prostat kanseri büyümesini stimüle etmedeki kritik rolünün bilinmesiyle prostat kanserli hastaların tedavisinde androjen deprivasyon tedavisi geliştirilmiştir. Androjen yoksunluğu tedavisi, ileri prostat kanseri olan hastalar için birinci basamak tedavi seçeneğidir, ancak büyük çoğunluğu ADT altında iken hastalık progrese olur ve bu durum da kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC)'ni ortaya çıkarmaktadır.

ADT alan hastaların hemen hemen hepsinde önemli biyokimyasal yanıt elde edilir, ancak yanıtlar yalnızca geçici olabilmektedir. Hastaların kastrasyona dirençli hastalık geliştirecekleri medyan süre ortalama 18 ay olarak hesaplanmıştır(175).

Androjene bağımlı veya kastrasyona duyarlı prostat kanserinden CRPC'ye ilerlemeyi sağlayan mekanizmalar hala büyük ölçüde belirsizdir, ancak dolaşımdaki androjenlerin tükenmesine ve androjen reseptör blokajına rağmen devam eden androjen reseptör sinyalinin gelişimin merkezinde olduğu düşünülmektedir(176).

Kastrasyona dirençli hastalık geliştikten sonra da androjen blokajını sürdürmenin sağkalımı artırmada ve prognostik faktörleri düzeltmekte yararlı olduğu gösterilmiştir(177).

2004 yılından önce, mCRPC için sistemik tedaviler oldukça sınırlıydı. 1996 yılında FDA tarafından onaylanan mitoksantron semptomatik mCRPC'de sağ kalımı uzatmak için değil palyasyon için standart olarak kabul edilmiştir.

Mitoksantron, mCPRC tedavisi için ABD FDA tarafından onaylanan ilk kemoterapi ajanıydı. İki randomize faz III çalışmasında prednizon ile kombinasyon halinde uygulanan mitoksantronun, tek başına prednizon ile karşılaştırıldığında, iyileştirilmiş bir palyatif yanıt oranı ve daha uzun bir yanıt süresi ürettiği, ancak genel sağkalımda (OS) fayda olmadığı gösterilmiştir(178).

Tannock ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılan ilk çalışmada semptomatik 161 adet mCRPC'li hasta mitoksantron + prednizon veya tek başına prednizon (günde 10 mg) alacak şekilde randomize edilmiş. Mitoksantron + prednizon alan hastalarda palyasyon süresinin daha uzun olduğu (median, 43 vs 18

weeks; $P < .0001$, log-rank), genel sağ kalım açısından ise iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür(178).

2002 yılında William Berry ve arkadaşları tarafından yapılan Faz III çalışmasında ise mitoksantron + prednizon ile tek başına prednizon ile tedavi edilen asemptomatik, mCRPC'li hastaların tedavi başarısızlığına kadar geçen median süre karşılaştırılmıştır. Mitoksantron + prednizon grubunda tedavi başarısızlığına ve progresyona kadar geçen süre 8,1 ay, tek başına prednizon grubunda 4,1 ay ($p = 0.017$ 'ye karşı $p = 0.018$) olarak tespit edilmiştir. Mitoksantron + prednizon ile tedavi edilen hastalarda (%27 veya %48), sadece prednizon alanlara (%15 veya %24, $p = 0,007$) kıyasla PSA düzeylerinde %50 veya daha fazla azalma sağlamıştır. Median sağ kalım açısından sırasıyla 23 ay ve 19 ay olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir fark görülemediği(179).

Dosetaksel, mCRPC'de sağkalımı iyileştirdiği gösterilen ilk ajandır ve 2004 yılında mCRPC için onay almıştır. 2004 yılında, iki randomize faz III çalışmasına; TAX327 ve SWOG 99-16' ya dayalı olarak, dosetaksel mCRPC'li hastalarda önemli bir sağkalım yararı gösteren ilk tedavi olmuştur. 2004'ten sonra dosetaksel, mCRPC tedavisinde standart kemoterapi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. 2010 yılına kadar ise mCRPC için ilk ve tek yaşam uzatan ajan olarak kullanılmıştır.

mCRPC'li hastalar önceki dönemlerde çok az tedavi seçeneğine sahipti ve öncelikli olarak palyatif tedavi verilmekteydi. Ancak 2004 yılında Tannock ve arkadaşlarının Dosetaksel'in hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceğini ve mCRPC hastaların sağkalımını uzatabileceğini göstermesiyle tedavi yeniden şekillenmiştir(163).

TAX327 çalışmasında Mart 2000'den Haziran 2002'ye kadar, mCRPC'li 1006 hasta prednizon ve dosetaksel (haftada 30 mg/m² veya 3 haftada bir 75 mg/m²) ya da mitoksantron 12 mg/m² almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, genel sağkalım (OS) idi. İkincil sonlanım noktası ise ağrı, PSA seviyeleri ve yaşam kalitesiydi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalar mitoksantrona karşı yapılmıştır. Ortalama sağkalım sürelerinin mitoksantron grubunda 16,5 ay, her 3 haftada bir dosetaksel verilen grupta 18,9 ay ve haftalık dosetaksel verilen grupta 17,4 ay olduğu görülmüştür. Bu üç grup arasında, hastaların sırasıyla %32'si, %45'i

ve %48'inde serum PSA düzeyinde en az %50'lik bir düşüşe sahip olduğu (mitoksantron ile her iki karşılaştırma için $P<0,001$) ve yine sırasıyla %22, %35 ($p=0,01$) ve %31 ($p=0,08$)'inde ağrıda önceden tanımlanmış azalmalara sahip olduğu; %13, %22'si ($p=0,009$) ve %23($p=0,005$)'ünde yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak TAX327 çalışmasında üç haftada bir dosetaksel ile tedavinin, mitoksantron + prednizon tedavisi ile karşılaştırıldığında ağrı, serum PSA düzeyi ve yaşam kalitesi açısından daha üstün sağkalım ve yanıt oranlarında iyileşme sağladığı görülmüştür(163).

SWOG 99-16 çalışmasında ise mCRPC'li hastalar mitoksantron ve prednizona karşı estramustin ve dosetaksel almak üzere randomize edilmiştir. 674 hasta ile yapılan çalışmada hastalardan 338'i dosetaksel ve estramustin, 336'sı mitoksantron ve prednizon almak üzere gruplara ayrılmıştır. Dosetaksel ve estramustin verilen kolda (17,5 ay) median sağkalımın mitoksantron ve prednizon verilen kola (15,6 ay) göre daha uzun olduğu görülmüştür. (sırası ile 17,5 ay ve 15,6 ay, log-rank testi ile $p=0,02$). Progresyona kadar geçen medyan sürenin ise, dosetaksel ve estramustin verilen grupta 6,3 ay, mitoksantron ve prednizon verilen grupta 3,2 ay (log-rank testi ile $p<0,001$) olduğu görülmüştür. Çalışma neticesinde dosetaksel mCRPC'li hastaların genel sağkalımında önemli bir fayda ile ilişkilendirilmiştir(180).

mCRPC'de spesifik olarak, dosetaksel, in vivo ve in vitro olarak kaspaz aktivasyonuna ve apoptoza neden olan bcl-2'nin fosforilasyonuna yol açarak etki göstermektedir(181). Ayrıca Docetaxel ile tedavi edilen mCRPC'i hücrelerinde AR ekspresyonunun azaldığı ve bunun AR nükleer sinyalinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir(182).

Son on yılda, mCRPC terapötiklerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler olmuştur. Daha yakın zamanda yeni tedavi seçeneği olarak ortaya çıkan kapsamlı etki mekanizmalarını içeren çeşitli tedavi seçenekleri sunulmuştur. Abirateron asetat, enzalutamid, kabazitaksel, sipuleucel-T ile immünoterapi, radyonüklid tedavisi ve kemik hedefli tedaviler (zoledronik asit, denosumab) başlıca tedavi seçenekleridir(183).

Haziran 2010'da, yeni nesil bir taksan olan kabazitaksel, dosetaksel tedavisinden sonra progresyon gösteren mCRPC'nin tedavisi için ABD FDA tarafından onaylanmıştır. Daha önce Docetaxel ile tedavi edilen mCRPC hastalarında yürütülen TROPIC çalışması, Kabazitaksel'in bu hasta popülasyonunda hayatta kalma avantajı sağladığını göstermiştir(184). TROPIC çalışması, Kabazitaksel için istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım yararı gösteren ilk çalışmadır. Dolayısıyla bu çalışma, Dosetaksel tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren mCRPC'li hastalarda tedavi standartlarının değişmesine öncülük etmiştir(185).

Kabazitakselin kullanımının onaylanması da temel olarak, genel medyan sağkalım yararının olduğunu gösteren büyük (n = 755) bir randomize Faz III çalışması olan TROPIC çalışmasına dayanmaktadır. Daha önce hormonoterapi almış ve dosetaksel içeren bir rejimle tedavi sırasında veya sonrasında progrese olan 755 mCRPC'li hastadan 377 hastaya mitoksantron ve 378 hastaya kabazitaksel verilmek üzere tedavi gruplarına ayrılmış ve yapılan analizde median sağkalımın kabazitaksel grubunda 15,1 ay (95% CI 14,1-16,3) ve mitoksantron grubunda 12,7 ay (11,6-13,7) olduğu görülmüştür. Median progresyonsuz sağkalımın ise kabazitaksel grubunda 2,8 ay (95% CI 2,4-3,0), mitoksantron grubunda ise 1,4 ay (1,4-1,7) olduğu görülmüştür (HR 0.74, 0.64-0.86, p<0.0001). Dosetaksel-refrakter mCRPC'li 755 hastadan oluşan bu kohort çalışmasında kabazitaksel + prednizon tedavisinin mitoksantron + prednizon tedavisi ile karşılaştırıldığında sağkalım avantajını ortaya koymuştur(186).

FIRSTANA çalışmasında ise daha önce kemoterapi almamış mCRPC'li hastalarda kabazitaksel 20 mg/m² (C20) veya 25 mg/m² (C25)'nin, dosetaksel 75 mg/m² (D75) 'ye göre daha üstün olup olmadığını değerlendirilmiştir. Median sağkalımın, C20 ile 24,5 ay, C25 ile 25,2 ay ve D75 ile 24,3 ay olduğu, median progresyonsuz sağkalımın C20 ile 4,4 ay, C25 ile 5.1 ay ve D75 ile 5.3 ay olduğu ve tedavi kolları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Çalışma neticesinde çalışmada grupları arasında hem progresyonsuz sağ kalım hem de genel sağ kalım açısından arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür(187).

Prostat kanserinde kastrasyon direnci gelişse de androjen reseptör sinyal yolağı ana role sahiptir. Abirateron asetat sitokrom p450'nin (CYP17A1) geri

dönüşümsüz bir inhibitörü olarak işlev görmekte, periferik organlarda ve özellikle adrenal androjen üretiminde önemli inhibitör rol oynamaktadır.

COU-AA-301 çalışması çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışması olup 1195 dosetaksel tedavisinden sonra progresyon gösteren mCRPC'li hastadan 797'si rasgele abirateron asetat + prednizon (abirateron grubu) ve 398'i plasebo + prednizon (plasebo grubu) alacak şekilde atanmıştır. 20,2 aylık median takipte (IQR 18,4-22,1), abirateron grubu için median genel sağkalımın 15,8 ay (95% CI 14,8-17,0), plasebo grubunda ise 11,2 ay (10,4-13,1) olduğu görülmüştür (hazard ratio [HR] 0.74, 95% CI 0.64-0.86; $p < 0.0001$). COU-AA-301 çalışmasının sonucunda Abirateron asetatın, Dosetaksel tedavisinden sonra progresyon gösteren mCRPC'li hastalarda genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığı görülmüştür(188).

Plasebo kontrollü, çift kör, randomize faz 3 çalışması olan COU-AA-302 çalışmasında ise kemoterapi almamış mCRPC'li 1088 asemptomatik veya hafif semptomatik hasta abirateron asetat (günde bir kez 1000 mg) + prednizon (günde iki kez 5 mg); abirateron asetat grubu ve plasebo + prednizon (plasebo grubu) grubu olmak üzere 1:1 oranında atanmıştır. Abirateron asetat grubunda median genel sağkalımın, plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde daha uzun olduğu görülmüştür (34,7 ay [95% CI 32,7-36,8] ve 30,3 ay [28,7-33,3]; hazard ratio 0,81 [95% CI 0,70-0,93]; $p=0.0033$)(189). COU-AA-302 çalışması sonucunda asemptomatik ya da minimal semptomatik daha önce kemoterapi almamış hastalarda hastalarda abirateron asetat kullanımının radyolojik prpgresyonsuz sağ kalımı ve genel sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığı görülmüştür.

mCRPC gelişimine yol açan birçok AR aracılı direnç mekanizmasına karşılık yeni nesil androjen reseptör sinyal inhibitörlerinin geliştirilmiştir. Bu sınıftaki ana ajan, testosteronun AR'ye bağlanmasını, AR nükleer translokasyonunu, DNA'ya AR bağlanmasını ve ortak aktivatör alımını önleyen çok yönlü bir yaklaşıma sahip olduğu gösterilen enzalutamid'dir(162). Enzalutamid oral bir androjen reseptörü inhibitörüdür. Enzalutamid aynı zamanda reseptör için daha büyük bir afiniteye sahiptir ve tümör küçülmesini indükler.Bilinen hiçbir agonistik etkisi yoktur(190).

AFFIRM, mCRPC'li erkeklerde dosetaksel tedavisini takiben enzalutamidin etkinliğini plaseboya karşı karşılaştıran uluslararası, randomize, çift kör, plasebo

kontrollü bir faz 3 çalışmasıdır(191). AFFIRM çalışması, ECOG performans skoruna ve ağrı yoğunluğuna göre mCRPC'li 1199 hastayı dosetaksel kemoterapisini takiben 2:1 oranında rastgele sınıflandırmıştır. 800 hasta günde 160 mg oral enzalutamid veya 399 hasta plasebo alanlar olmak üzere gruplanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, genel sağkalım (OS) olmuştur. Median genel sağkalımın, enzalutamid grubunda 18,4 ay (95% [CI], 17,3 to not yet reached) ve plasebo grubunda 13,6 ay (95% CI, 11,3 to 15,8) olduğu görülmüştür (hazard ratio for death in the enzalutamide group, 0,63; 95% CI, 0,53 to 0,75; $p<0.001$). Çalışmanın ikincil sonlanım noktalarında; PSA seviyesinde %50 veya daha fazla azalma olan hastaların oranı (%54'e karşı %2, $p<0,001$) , yumuşak doku yanıt oranı (%29'a karşı %4, $p<0,001$), yaşam kalitesi yanıt oranı (%43'e karşı %18, $p<0,001$), PSA progresyonuna kadar geçen süre (8,3'e karşı 3,0 ay; hazard ratio, 0.25; $p<0.001$), radyografik progresyonsuz sağkalım (8,3'e karşı 2,9 ay; hazard ratio, 0.40; $p<0.001$) ve iskeletle ilgili ilk olaya kadar geçen sürede (16,7'ye karşı 13,3 ay; hazard ratio, 0.69; $p<0.001$) enzalutamidin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda enzalutamidin plaseboya göre genel sağkalım üstünlüğünün olduğu görülmüştür(161).

PREVAIL çalışması sitotoksik kemoterapi görmemiş, mCRPC'li hastalar ile yapılan çok uluslu, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmasıdır. Bu çalışma daha önce kemoterapi almamış ve standart hormonal tedavide başarısız olmuş mCRPC'li 1717 hastanın kaydedildiği bir çalışmadır. Çalışmada 872 hasta enzalutamid grubu; 845 hasta plasebo grubu olmak üzere atanmış, çalışmanın koprimer sonlanım noktaları, radyografik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Genel sağkalımın ara analizinde, sağ kalım için median takip süresi yaklaşık 22 aydı. Enzalutamid grubunda plasebo grubuna göre daha az ölümün meydana geldiği görüldü (872 hastanın 241'i [%28] ve 845 hastanın 299'u [%35]). Plasebo ile karşılaştırıldığında enzalutamid ile tedavinin, ölüm riskinde %29'luk bir azalma ile sonuçlandığı görüldü (hazard ratio, 0.71; %95 GA, 0.60 ila 0.84; $p<0.001$). Enzalutamid ile tedavinin, radyografik progresyon veya ölüm riskini plaseboya kıyasla %68 oranında azalttığı görülmüştür (hazard ratio [HR] 0.32, 95% confidence interval [CI] 0.28-0.37; $p<0.0001$). Median genel sağkalımın ise enzalutamid grubunda 35,3 ay (95% CI 32,2–not yet reached), plasebo grubunda

31,3 ay (95% CI 28.8–34.2) olduğu ve enzalutamidin genel sağkalım üzerindeki tedavi edici etkisinin, tüm alt gruplarda tutarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Enzalutamidin plaseboya üstünlüğü, tüm ikincil son noktalarına göre de gösterilmiştir. Sitotoksik kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen median süre, enzalutamid grubunda 28,0 ay iken, plasebo grubunda 10,8 ay (hazard ratio, 0.35; $p < 0.001$) olduğu görülmüştür. Enzalutamid ile tedavi iskeletle ilgili meydana gelen olay riskinde de azalma ile sonuçlanmıştır. Enzalutamid grubunda 278 hastada (%32) ve plasebo grubunda 309 hastada (%37) iskeletle ilgili olay meydana geldiği görülmüştür. (hazard ratio, 0.72; $P < 0.001$) (192). PREVAIL çalışmasının sonucunda Enzalutamid'in kemoterapi görmemiş metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli erkeklerde radyografik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür (192).

Lu-177-PSMA tedavisi selektif olarak metastatik tümör odaklarını hedefleyen, sağlam dokuya etkisi daha az olan internal radyoterapi uygulamasıdır. PSMA eksprese eden metastatik odakların hücre zarındaki reseptörüne bağlandıktan sonra internalize olup hücre ışınlayıcı etkisini göstermektedir. Lu-177, β ve γ ışını yayan, ortalama 6-7 günlük fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklit olup prostat spesifik membran antijenine (PSMA) yüksek afinite ile bağlanan küçük moleküllü bir inhibitördür. Lu-177 tarafından yayılan beta partikülünün kısa menzilli 1 mm yol uzunluğu, çevredeki normal dokulara verilen zararı en aza indirirken radyasyonun tümörlere etkili bir şekilde iletilmesini sağlar (193).

Folat Hidrolaz I ya da Glutamat karboksipeptidaz II olarak da bilinen PSMA, N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate'in (NAAG) N-acetyl-L-aspartate (NAA) ve L-glutamate'a hidrolizasyonunu katalize eden bir transmembran glikoproteinidir. Folatın hücre içine alınmasında rolü olduğu gibi hücre migrasyonu, hücre sağkalım ve proliferasyonunda da görev alır. Fizyolojik olarak prostat sekretuar asiner epitel hücrelerinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir sisteminde astrosit ve schwann hücrelerinde, ince bağırsakta jejunal fırça hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir. Prostat hücrelerinde 100 ila 1000 kat daha fazla eksprese edilmektedir ve mCRPC'de ekspresyon daha da artmış olarak görülür (194).

PSMA hedefli radyoligand tedavisi (RLT), m CRPC’de giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yaklaşık beş yıl önce, Lu-177 PSMA -radyo ligand tedavisi mCRPC hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak tedavi rejimine eklenmiştir. Yapılmış olan 22 adet retrospektif ve bir adet faz 2 çalışmanın metanalizinde hastaların %46 sında yarıdan fazla olmak üzere toplam %75’inde PSA düşüşü, %37’sinde radyografik parsiyel remisyon 11,8 aylık OS ve 11 aylık PFS bildirilmiştir(195).

VISION çalışması, daha önce taksan türevi kemoteropetik ile tedavi görmüş ve yeni nesil anti-androjen (abirateron, enzalutamid, vb.) ile tedavi gören PSMA pozitif mCRPC’li erkeklerde tedaviye 177Lu-PSMA-617 eklenmesini değerlendiren uluslararası, randomize, açık etiketli bir faz III çalışmasıdır. 2021 yılı ASCO (American Society of Clinical Oncology) toplantısındaki genel sunumda Dr. Morris, mCRPC’li hastalarda Lutesyum-177-PSMA-617’yi değerlendiren bir faz III çalışması olan VISION çalışmasının ilk sonuçlarını açıklamıştır. Lu-PSMA-617 ve standart tedavi, standart tedavi grubuyla karşılaştırıldığında hem radyografik progresyonsuz sağkalımın (median, 8,7’ye karşılık 3,4 ay; hazard ratio for progression or death, 0.40; 99.2% confidence interval [CI], 0.29 to 0.57; $p < 0.001$) hem de genel sağkalımın (median, 15,3’e karşılık 11,3 ay; hazard ratio for death, 0.62; 95% CI, 0.52 to 0.74; $P < 0.001$) uzadığı görülmüştür. Çalışmanın birincil sonlanım noktalarında hastalarda genel sağkalımı (OS) ve radyografik progresyonsuz sağkalımı (rPFS) önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür(196).

Dendritik hücreler, insan vücudundaki en güçlü antijen sunan hücrelerdir ve vücudun bağışıklık tepkilerini modüle etmek için B ve T-lenfositleri uyarmaktadırlar(197). Prostatik asit fosfataz (PAP), prostat dokusu tarafından üretilen prostata özgü bir enzimdir ve ilk olarak 1930’larda prostat kanseri ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Diğer doku veya organlarda çok az ekspresyonla prostat kanserlerinde aşırı eksprese edilmektedir(198). Sipuleucel-T , prostatik asit fosfataza (PAP) karşı bağışıklık T hücresi yanıtını geliştirmek için tasarlanmış bir otolog dendritik hücreli immunoterpi ajanıdır. Sipuleucel-T, lökoferez ile elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinden hazırlanır. Bu hücreler ex vivo olarak insan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktöre (GM-CSF) kaynaşmış PAP’tan oluşan yeni bir rekombinant protein immünojene (PA2024) maruz bırakılır. Bu süreç,

sitotoksik T-lenfosit aracılı immun yanıtı başlatmak için kritik olan antijen sunan hücreleri aktive eder. Bu aktive edilmiş hücreler yaklaşık üç gün sonra hastaya geri verilir. Dendritik hücre infüzyonları, iki haftalık aralıklarla toplam üç tedavi için tekrarlanır. 2010 yılında Sipuleucel-T tedavisi mCRPC'li hastalar için ABD FDA tarafından onaylanan ilk antijene özgü immunoterapidir(199). Sipuleucel-T, üç Faz III çalışması ile değerlendirilmiştir.127 hastayı kapsayan D9901 çalışması, kontrole kıyasla Sipuleucel-T grubunda 4,5 aylık önemli bir sağkalım avantajı göstermiştir(200). 98 hastayı kapsayan D9902A çalışmasında ise, 3,3 aylık genel sağkalım (OS) yönünde bir eğilim göstermiş ancak çalışma erken sonlandırılmıştır.

Ajanın onayına yol açan en önemli çalışma, 512 deneği tedavi veya kontrole 2: 1 oranında kaydeden IMPACT çalışmasıdır.512 hasta her 2 haftada bir intravenöz olarak uygulanan sipuleucel-T (341 hasta) olanlar ve plasebo (171 hasta) grubu olmak üzere 2:1 oranında atanmıştır. Median sağkalımın sipuleucel-T grubunda 25,8 ay plasebo grubunda 21.7 ay olduğu görülmüştür. Faz III IMPACT çalışmasının sonucunda ise Sipuleucel-T kullanımının, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli erkeklerde genel sağkalımı uzattığı görülmüştür(201).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda; Ocak 2014 ile Mart 2022 tarihleri arasında 07.02.2022 tarihli ve 2020/20 karar nolu etik kurul onayı ile Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanısı alarak, tedavi ve takip edilen 59 hasta ile yapıldı. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezinin elektronik kayıt ve verileri kullanılarak hormonoterapi, dosetaksel, abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerinin etkinlikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda genel sağkalım; yaşayan hastalar için ilk metastaz tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen süre, ölen hastalar için ilk metastaz tarihinden ölüme kadar geçen süre, progresyonsuz geçen süre (PFS); hastaların tanı aldıkları tarihten itibaren progresyona kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Çalışmadaki ölçüm değişkenlerine ait temel istatistikler, ortalama, median, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekans (yüzdelikler) olarak ifade edildi. Sağ-kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Log-Rank testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak, ikili grup karşılaştırmaları için Independent Samples t test, Mann-Whitney U test veya Durbin-Conover testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testlerinden yararlanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya 2014-2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanısı alarak, tedavi ve takip edilen 59 hasta dahil edildi.

Dahil edilen hastaların %17'si <65 yaş, %83'ü ≥ 65 yaş ve üzeri, tanı yaşı ortalaması 72,22±7,63, tanı anı ortanca PSA değeri 100 ng/ml (24 ng/ml-149 ng/ml) olarak bulundu.

Hastaların tanı anı Gleason değerleri incelendiğinde sıklık sırası ile 22(%38) hastada Gleason 9, 15(%26) hastada Gleason 7, 12(%21) hastada Gleason 8, 5(%8) hastada Gleason 10, 3(%5) hastada Gleason 6, 2(%4) hastada Gleason 5 paterni tespit edildi. Tanı anı ortanca Gleason değeri 8 (7 - 9) olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Tanı Anı Gleason Değerleri

Gleason Değeri	Hasta n: 59
2+3=5	1(%2)
3+2=5	1(%2)
3+3=6	3(%5)
3+4=7	8(%14)
4+3=7	7(%12)
3+5=8	1(%2)
4+4=8	11(%19)
4+5=9	14(%24)
5+4=9	8(%14)
5+5=10	5(%8)

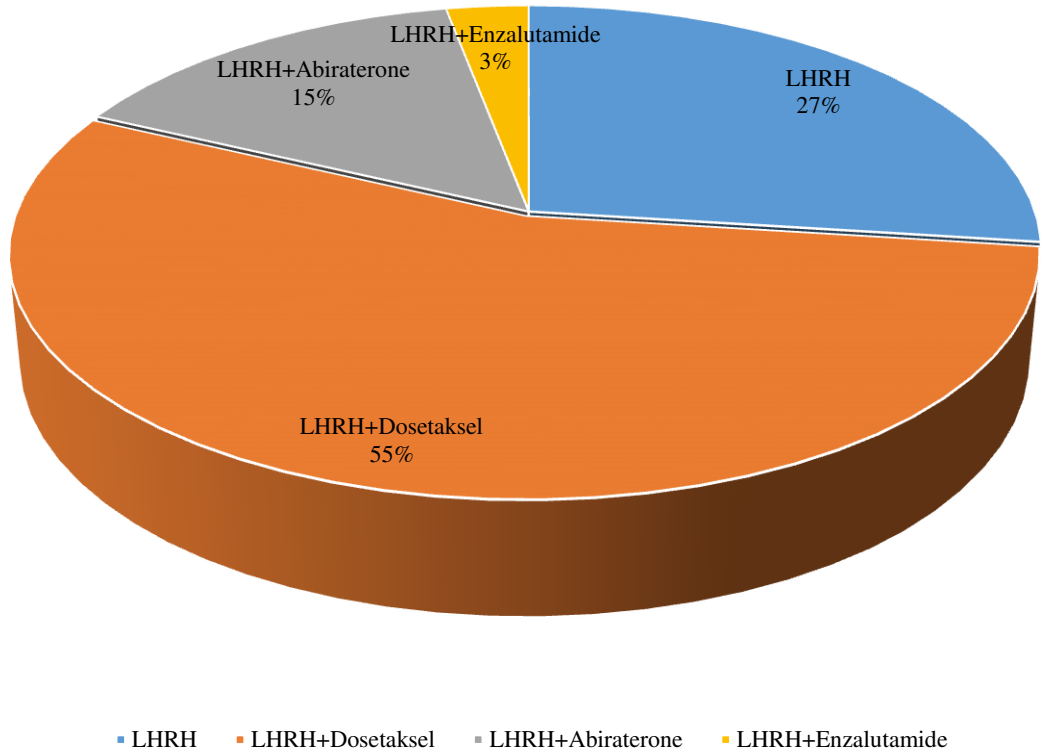
Hastalar tanı anı metastaz bölgelerine göre incelendiğinde sıklık sırası ile 41(%69) hastada kemik metastazı, 16(%27) hastada kemik + lenf nodu metastazı, 2(%3) hastada kemik + lenf nodu + karaciğer metastazı tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Tanı Anındaki Metastatik Lezyon Bölgeleri

Metastaz Bölgesi	Hasta n:59 (%)
Kemik	41(%69)
Kemik + Lenf Nodu	16(%27)
Kemik + Lenf Nodu + Karaciğer	2(%3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların birinci sıra tedavisinde tedavi rejimine göre hasta dağılımı incelendiğinde; 16(%27) hastanın LHRH, 32(%55) hastanın LHRH + dosetaksel, 9(%16) hastanın LHRH + abiraterone, 2 (%3) hastanın LHRH + enzalutamid tedavisi aldığı görüldü (Tablo 12) (Şekil 11).

Şekil 11. Birinci Sıra Tedavi Rejimleri Dağılımı Diyagramı



Tablo 12. Hastaların Birinci Sıra Tedavi Rejimleri Dağılımı

Birinci sıra aldığı tedavi	Hasta n:59 (%)
LHRH	16(%27)
LHRH + Dosetaksel	32(%55)
LHRH + Abiraterone	9(%16)
LHRH + Enzalutamid	2(%3)

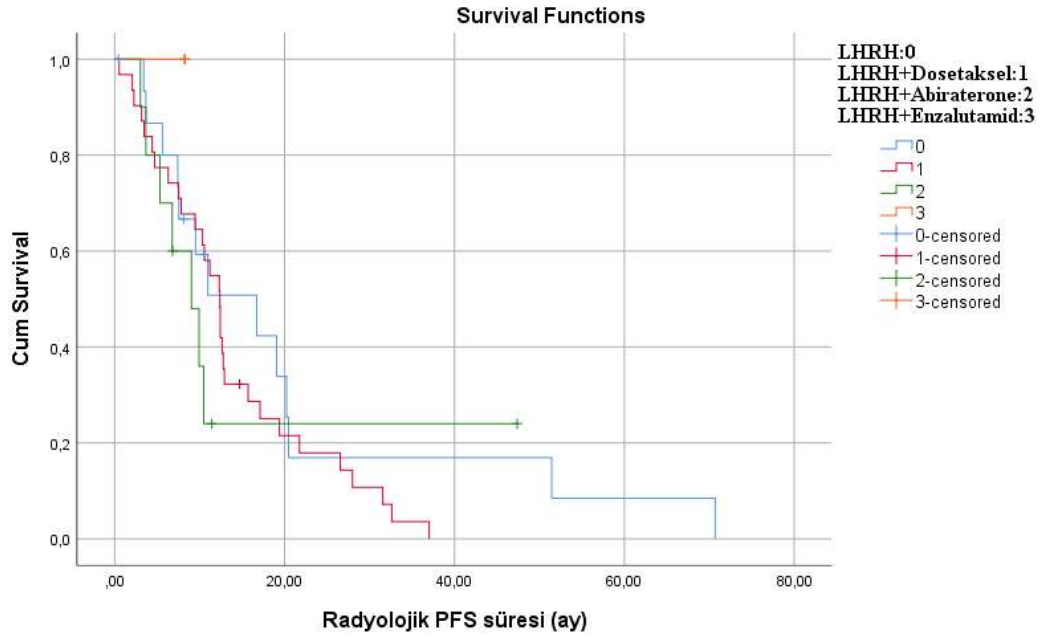
Çalışmamızda; birinci sıra tedaviye başlanan 59 hastanın 50'sinde radyolojik ve PSA progresyonu görüldü. Bu 50 hastanın ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım süresi $11,2 \pm 0,927$ ay olarak saptandı.

Hastaların birinci sıra tedavi rejimine göre ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında LHRH tedavisi alanlarda 10,04 ay, LHRH + dosetaksel alanlarda 12,39 ay, LHRH + abiraterone alanlarda 7,92 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 8,25 ay olarak bulundu. Birinci sıra tedavide tedavi grupları arasında radyolojik progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, en uzun ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım LHRH + dosetaksel grubunda görüldü ($p>0,05$) (Tablo 13) (Şekil 12).

Tablo 13. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

Birinci Sıra Tedavi Rejimi	Median Radyolojik PFS Süresi (min-max) ay	P Değeri
LHRH	10,04 (0,46-70,70)	0,531
LHRH + Dosetaksel	12,39 (0,53-37,03)	
LHRH + Abiraterone	7,92 (3,02-47,38)	
LHRH + Enzalutamid	8,25 (8,18-8,38)	

Şekil 12. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

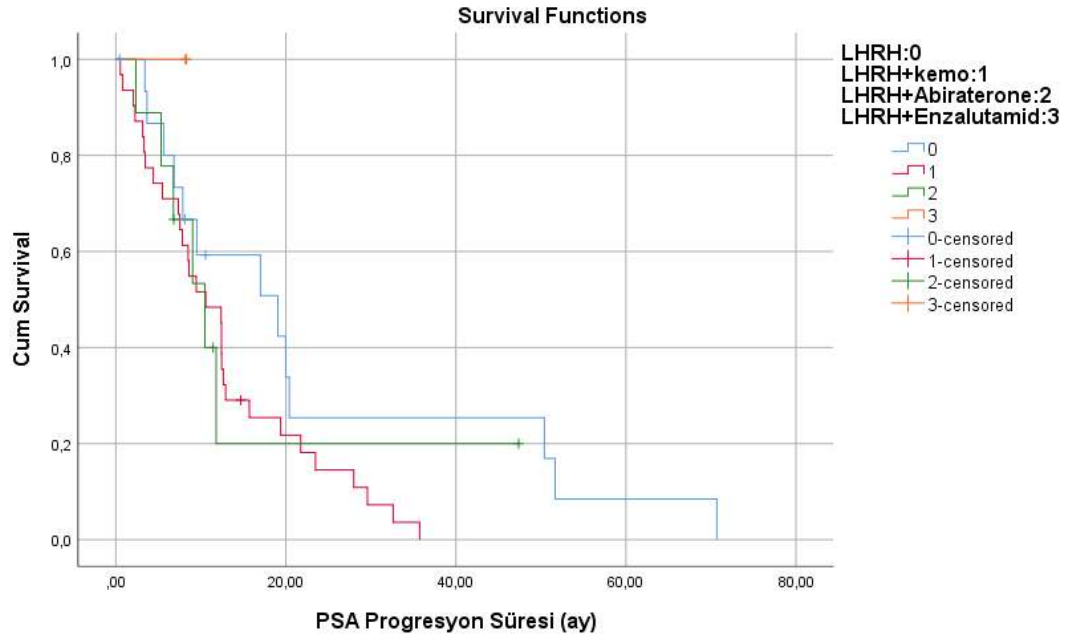


Çalışmaya alınan hastaların birinci sıra tedavide, ortalama PSA progresyonsuz sağkalım süresi $11,7 \pm 1,414$ ay olarak bulundu. Birinci sıra tedavide, tedavi rejimine göre ortalama PSA progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; LHRH alanlarda 10,04 ay, LHRH + dosetaksel alanlarda 10,58 ay, LHRH + abiraterone alanlarda 7,92 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 8,25 ay olarak bulundu. Birinci sıra tedavide tedavi rejimine göre ortalama PSA progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en uzun ortalama PSA PFS LHRH + dosetaksel grubunda, en kısa ortalama PSA PFS ise LHRH + enzalutamid grubunda saptandı ($p>0.05$) (Tablo 14) (Şekil 13).

Tablo 14. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca PSA Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

Birinci Sıra Tedavi Rejimi	Median PSA PFS Süresi (min-max) ay	P Değeri
LHRH	10,04 (0,46-70,70)	0,626
LHRH + Dosetaksel	10,58 (0,53-35,75)	
LHRH + Abiraterone	7,92 (1,15-47,38)	
LHRH + Enzalutamid	8,25 (8,18-8,31)	

Şekil 13. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca PSA Progresyonsuz Sağkalım Süreleri



Çalışmamızdaki hastaların ortalama genel sağkalım süresi $26,5 \pm 2,4$ ay olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Ortanca Genel Sağkalım Süresi

Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
35,487	4,930	25,824	45,150	26,546	2,413	21,816	31,276

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

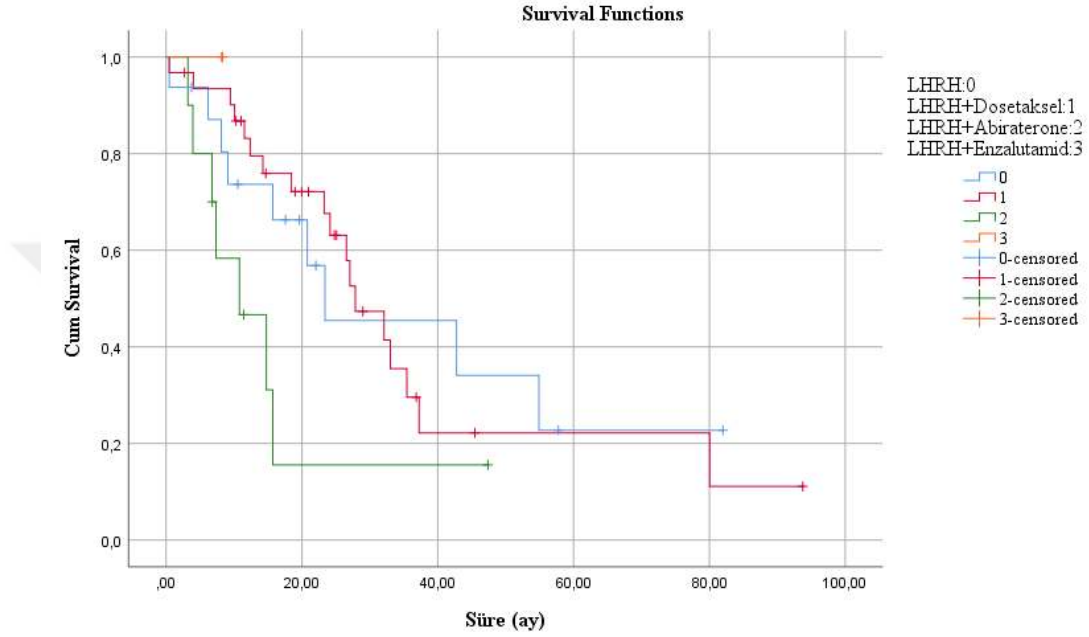
Hastaların birinci sıra tedavisinde tedavi rejimine göre ortalama genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, LHRH alanlarda 18,6 ay, LHRH + dosetaksel alanlarda 23,26 ay, LHRH + abiraterone alanlarda 9,08 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 8,25 ay olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte LHRH + dosetaksel alan hastalarda daha uzun ortalama genel sağkalım düzeyine ulaşıldığı görüldü (p:0,56) (Tablo 16) (Şekil 14).

Tablo 16. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri

Birinci Sıra Tedavi Rejimi	Ortanca Genel Sağkalım Süresi (min-max) ay	P Değeri
LHRH	18,60 (0,46-82,0)	0,56
LHRH + Dosetaksel	23,26 (0,46-93,7)	

LHRH + Abiraterone	9,08 (3,22-47,38)	
LHRH + Enzalutamid	8,25 (8,18-8,38)	

Şekil 14. Birinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri



Birinci sıra tedavide dosetaksel alan 32 hastanın 13(%40)'ünün on kür dosetaksel, 15(%47)'inin altı kür dosetaksel, 4(%13)'ünün 4 kür dosetaksel aldığı tespit edildi.

Birinci sıra tedavide dosetaksel alan hastaların kür sayılarına göre median radyolojik ve PSA PFS süreleri incelendiğinde sıra ile on kür dosetaksel alanların 12,75 ay/12,65 ay, altı kür dosetaksel alanların 9,46 ay/8,51 ay, dört kür dosetaksel alanların 6,75 ay/2,69 ay olduğu görüldü. Dosetaksel kür sayılarına göre, median radyolojik ve PSA PFS süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte en uzun median radyolojik ve PSA PFS on kür dosetaksel alan grupta, en kısa median radyolojik ve PSA PFS dört kür dosetaksel alan grupta saptandı. Kür sayısı arttıkça median PFS'nin uzadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 17).

Birinci sıra tedavide dosetaksel alan hasta grubunda, dosetaksel kür sayılarına göre median genel sağkalımlar incelendiğinde; on kür dosetaksel alanların 27,86 ay,

altı kür dosetaksel alanların 12,75 ay, dört kür dosetaksel alanların 12,65 ay olduğu görüldü. Alınan kür sayılarına göre genel sağkalımlar incelendiğinde en uzun median genel sağkalım süresi on kür dosetaksel alan grupta, en kısa median genel sağkalım süresi dört kür dosetaksel alan grupta saptandı. İstatistiksel anlamlılığa ulaşamamakla birlikte dosetaksel kür sayısı arttıkça genel sağkalım sürelerinin uzadığı görüldü ($p>0.05$)(Tablo 17).

Tablo 17. Birinci Sıra Tedavide Kemoterapi Alan Hastaların Kür Sayılarına Göre Ortanca PFS ve Genel Sağkalım Süreleri

Birinci sıra tedavi Dosetaksel Kür Sayısı	10 Kür Hasta n:13(%40)	6 Kür Hasta n:15(%47)	4 Kür Hasta n:4(%13)
Ortanca Radyolojik PFS(ay)	12,75	9,46	6,75
Ortanca PSA PFS(ay)	12,65	8,51	2,69
Ortanca Genel Sağkalım (ay)	27,86	18,99	7,06

Birinci sıra tedavi sonunda hastaların tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; bir(%2) hastada tam yanıt, üç(%5) hastada parsiyel yanıt, beş (%8) hastada stabil yanıt, elli (%85) hastada progrese hastalık olduğu görüldü (Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların Birinci Sıra Tedavi Yanıtları

Birinci sıra tedavi yanıtı	n:59 (%)
CR (Tam Yanıt)	1(%2)
PR (Parsiyel Yanıt)	3(%5)
Stabil Yanıt	5(%8)

Progrese Hastalık	50(%85)
-------------------	---------

Hastaların birinci sıra aldıkları tedavilere göre yanıt durumları incelendiğinde LHRH tedavisi alan 16 hastanın 2'sinde (%13) parsiyel yanıt, 1'inde (%6) stabil yanıt ve 13'ünde (%81) progresyon cevabı görüldü. LHRH + dosetaksel tedavisi alan 32 hastanın 1'inde (%3) tam yanıt, 31'inde (%97) progresyon cevabı görüldü. LHRH + abiraterone tedavisi alan 9 hastanın 1'inde (%11) parsiyel yanıt, 2'sinde (%22) stabil yanıt ve 6'sında (%67) progresyon cevabı görüldü. LHRH + enzalutamid alan 2 hastanın 2'sinde de stabil tedavi cevabı alındı (Tablo 19).

Tablo 19. Birinci Sıra Tedavi Rejimine Göre Tedavi Yanıtları

Tedavi Rejimi	n:59	CR n:1(%)	PR n:3(%)	Stabil n:5(%)	Progresyon n:50(%)
LHRH	16	0(%0)	2(%13)	1(%6)	13(%81)
LHRH + Dosetaksel	32	1(%3)	0(%0)	0(%0)	31(%97)
LHRH + Abiraterone	9	0(%0)	1(%11)	2(%22)	6(%67)
LHRH + Enzalutamid	2	0(%0)	0(%0)	2(%100)	0(%0)

Birinci sıra tedavi sonrası progresyon gösteren 50 hastanın 38'inin ikinci sıra tedavi aldığı görüldü. Progresyon gösteren ancak ikinci sıra tedaviye geçmeden ölen 12 hasta bulunmaktaydı. İkinci sıra tedavide hastaların 7(%18)'si LHRH + dosetaksel, 20 (%52)'si LHRH + abiraterone, 11 (%30)'i LHRH + enzalutamid tedavisi aldı (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların İkinci Sıra Tedavi Rejimleri

İkinci Sıra Tedavi Rejimi	n:38 (%)
LHRH + Dosetaksel	7 (%18)
LHRH + Abiraterone	20 (%52)
LHRH + Enzalutamid	11 (%30)

İkinci sıra tedaviye alınan hastaların ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım süresi $4,6 \pm 1,01$ ay olarak bulundu. Hastaların ikinci sıra tedavide aldıkları tedavi rejimine göre ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında LHRH + dosetaksel alanlarda 4,8 ay, LHRH + abiraterone alanlarda 5,4 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 3,98 ay olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılmamakla birlikte ikinci sıra tedavide gruplar arası median radyolojik PFS karşılaştırdığında en uzun süre LHRH + abiraterone grubunda saptandı (p: 0,394) (Tablo 21).

Tablo 21. İkinci Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

İkinci Sıra Tedavi Rejimi	Median Radyolojik PFS (min-max) ay	P
LHRH + Dosetaksel	4.80 (0,36-6,87)	0,394
LHRH + Abiraterone	5,40 (0,62-37,42)	
LHRH + Enzalutamid	3.98 (1,02-14,72)	

Üçüncü sıra tedaviye geçen 11 hastadan 8(%71)'i LHRH + dosetaksel, 2(%18)'si LHRH + abiraterone, 1(%9)'i LHRH + enzalutamid tedavisi aldı (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların Üçüncü Sıra Tedavi Rejimleri

Üçüncü Sıra Tedavi Rejimi	n:11(%)
LHRH + Dosetaksel	8(%71)
LHRH + Abiraterone	2(%18)
LHRH + Enzalutamid	1(%9)

Hastaların üçüncü sıra tedavide ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım süresi $3,48(2,11-6,36)$ ay olarak bulundu. Tedavi rejimine göre ortalama radyolojik progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında LHRH + dosetaksel alanlarda

6,0 ay, LHRH + abiraterone alanlarda 2,58 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 5,03 ay olarak bulundu. Üçüncü sıra tedavide tedavi grupları arasında ortalama PSA progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte LHRH + Dosetaksel grubunda ortalama PSA progresyonsuz sağkalım süresi daha uzun saptandı (p:0.249) (Tablo 23).

Tablo 23. Üçüncü Sıra Tedavide Tedavi Rejimine Göre Ortanca Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

Üçüncü Sıra Tedavi Rejimi	Ortanca Radyolojik PFS (min-max) ay	P Değeri
LHRH + Dosetaksel	6,00 (1,48-22,64)	0,249
LHRH + Abiraterone	2,58 (2,04-3,12)	
LHRH + Enzalutamid	5,03 (5,03-5,03)	

Çalışmaya alınan hastaların Gleason değerine göre ortalama genel sağkalım sürelerine bakıldığında Gleason 5 olanların 29,78(33,02-26,55) ay, Gleason 6 olanların 10,81(49,38-8,11) ay, Gleason 7 olanların 14,6(82,00 – 0,46) ay, Gleason 8 olanların 19,3 (93,7 – 2,69) ay, Gleason 9 olanların 15,2 (45,47 – 0,46) ay, Gleason 10 olanların 23,26 (80,03 – 7,36) ay olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılammakla birlikte tanı anı Gleason 5 olan hastaların daha uzun ortalama genel sağkalım süresine sahip olduğu görüldü (p>0,05)(Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların Tanı Anı Gleason Değerlerine Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri

Gleason Derecesi	Hasta n:59(%)	Median genel sağkalım süresi (ay)
5	2(%4)	29,78 (33,02-26,55)
6	3(%5)	10,81 (49,38-8,11)
7	15(%26)	14,6 (82,00 – 0,46)
8	12(%21)	19,3 (93,7 – 2,69)
9	22(%38)	15,2 (45,47 – 0,46)
10	5(%8)	23,26 (80,03 – 7,36)

Hastaların son durumuna bakıldığında 34(%58) hastanın öldüğü, 25(%42) hastanın hayatta olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Prostat kanseri, dünya çapında erkekler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm kanserler göz önüne alındığında erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignite ve kanserden ölümlerinin beşinci önde gelen nedenidir(2). Ülkemizde de global verilere benzer şekilde erkeklerde birinci sırada akciğer maligniteleri görülmekte iken, prostat kanseri ikinci en sık görülen malignite olmuştur(3). Prostat kanseri insidansının yaşla birlikte arttığı görülmüştür(29). 65 yaş üstü erkeklerde insidans oranı yaklaşık %60 olarak saptanmıştır(40). İleri yaş hastalığı olarak kabul gören prostat kanseri, yaşlı nüfusun artmakta olduğu gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir(202). Metastatik prostat kanseri insidansının ise son on yılda tüm yaş gruplarında artmış olduğu görülmektedir(125).

Lagacé F. ve arkadaşlarının çalışmasında prostat kanserinde tanı anı yaş ortalaması $68,5 \pm 9,16$ olarak saptanmıştır(203). Klotz L. ve arkadaşlarının çalışmasında prostat kanserli hastaların tanı yaşı ortalaması 67,8 (min-max: 41-89 yıl) olarak hesaplanmıştır(204). Smith ve arkadaşlarının 201 CRPC'li hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada tanı yaşı ortalaması 73 (min-max: 66-80 yıl) olarak saptanmıştır(205). Berruti ve arkadaşlarının 200 mCRPC'li hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada tanı yaşı ortalaması 73(min-max: 52–92 yıl) olarak saptanmıştır(206). Bizim araştırmamıza dahil edilen hastaların tanı anı yaş ortalaması $72,22 \pm 7,63$ olarak saptandı. Hastaların %17'si 65 yaş altında iken %83'ü 65 yaş ve üzeri idi. Bu veriler literatür çalışmaları ile benzerlik göstermekle beraber metastatik prostat kanseri insidansının 65 yaş ve üzeri erkeklerde artmış olduğunu destekler niteliktedir.

Prostat adenokarsinomu için en sık kullanılan derecelendirme sistemi Gleason skorudur. Gleason skoru prostat kanseri hücrelerinin histopatolojik özelliklerine dayanmaktadır ve klinik davranışla yakından ilişkilidir. Daha yüksek gleason paterni,

metastatik hastalık olma ihtimalinin yüksek olduğunun ve prognozun iyi olmadığını göstergesidir(4). Gleason skoru yüksek olan prostat kanserleri daha agresif seyretmektedir(63).

Daniej J. ve arkadaşlarının 2559 hasta ile yapmış olduğu çok merkezli çalışmada, hastaların %45'inin tanı anında Gleason skoru hastaların skoru >7 iken(207), Dana E. Rathkopf ve arkadaşlarının 1088 mCRPC'li hasta ile yaptığı klinik çalışmada hastaların >50 'sinde tanı anı Gleason skoru ≥ 8 olarak saptanmıştır(208). Toni K. Choueiri ve arkadaşlarının 179 hasta ile yaptığı çalışmada Gleason skoru ≥ 7 olan hastaların daha kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(209). Mari Nakabayashi ve arkadaşlarının 622 mCRPC'li hasta ile yaptığı çalışmada Gleason 6 paterni olan hastaların Gleason ≥ 7 olan hastalara kıyasla daha uzun median OS'ye sahip olduğunu gösterilmiş, çalışmanın sonucunda gleason skorunun prognozu belirlemede yol gösterici bir faktör olduğunun ve Gleason ≥ 7 olan hastalarda hastalığın daha agresif seyirli olduğunun üzerinde durulmuştur(210). Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak COU-AA-301 ve COU-AA-302 çalışmalarının yapılan alt grup analizlerinde mCRPC'li hastalarda abiraterone asetatin OS ve PFS'sinin tanıdaki Gleason skorundan bağımsız olduğunu gösterilmiştir(211). Çalışmamızda hastaların tanı anı Gleason değerleri incelendiğinde en fazla Gleason 9(%38), en az Gleason 5(%4) paterni tespit edildi. Hastalarımızın genel olarak bakıldığında %91'inde Gleason paterninin ≥ 7 olduğu görüldü. Tanı anı ortanca Gleason değeri ise 8 (7-9) olarak bulundu. Bu bulgular literatür çalışmaları ile örtüşmekle beraber, yüksek gleason paternine sahip hasta grubunda, metastatik hastalık görülme ihtimalinin fazla olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunda gleason ≥ 7 görülmesi, prostat kanserinin gleason derecesi yükseldikçe daha agresif seyir gösterebileceğini düşündürmektedir. Hastalarımızın Gleason değerine göre ortanca genel sağkalım sürelerine bakıldığında Gleason 5 olanların 29,78 ay, Gleason 6 olanların 10,81 ay, Gleason 7 olanların 14,6 ay, Gleason 8 olanların 19,3 ay, Gleason 9 olanların 15,2 ay, Gleason 10 olanların 23,26 ay olduğu görüldü. Gleason paternleri arası ortanca genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte en uzun genel sağkalım süresi gleason 5 paternine sahip hastalarda olduğu

tespit edildi. Bu veri, Gleason değeri yükseldikçe prognozun kötüleştiğini ve genel sağkalımın kısaldığını gösteren literatür verileri ile uyumlu görünmektedir.

1980’li yılların sonlarından itibaren PSA’nın tarama testi olarak kullanılmaya başlamasıyla birlikte erken evrede teşhis edilen prostat kanseri olgularında büyük bir artış meydana gelmiştir(212). Serum PSA’sı için normal değer aralığı 0-4 ng/ml olarak kabul edilmektedir(97). Serum PSA düzeyleri prostat kanserinde normale düzeyine göre 10-30 kat artış göstermektedir. Bu artışın da tümör hücrelerinin bazal membranı yıkan proteolitik aktiviteleri sebebiyle, dokudan dolaşıma PSA geçişine bağlı olduğu bildirilmektedir(213) Yapılan çalışmalarda prostat karsinomunun agresifliğinin serum PSA seviyesi ile korele olduğu görülmüştür(111). Philip A. Fontenot Jr. ve arkadaşlarının 160 hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastaların tanı anı PSA değeri ortalaması PSA 427 ng/ml olarak saptanmıştır(214). Mann Ang ve arkadaşlarının 94 hasta ile yaptığı çalışmada tanı anı PSA ≥ 100 ng/ml ve PSA <100 ng/ml olan hasta gruplarının ortanca genel sağkalım süreleri karşılaştırılmış, tanı anı PSA ≥ 100 ng/ml olan hasta grubunda ortanca genel sağkalım süresi daha kısa saptanmıştır(215). Miyamoto ve arkadaşlarının 5716 hasta ile yaptığı kohort çalışmasında tanı anı PSA ≥ 100 ng/ml ve PSA <100 ng/ml olan hasta gruplarının ortanca genel sağkalım süreleri karşılaştırılmış. Tanı anı PSA ≥ 100 ng/ml olan hasta grubunda ortanca genel sağkalımın önemli ölçüde kısaldığı saptanmıştır(216). Rishi Nayyar ve arkadaşlarının 412 hasta ile yaptığı çalışmada tanı anındaki yüksek PSA düzeyleri genel sağkalım süresinin kısılması ile ilişkilendirilmiştir(217). Koramadaï Karuppusamy Kamaleshwaran ve arkadaşlarının 322 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada PSA yüksekliği ile metastaz olasılığı korelasyonu üzerinde durulmuş, PSA > 20 ng/ml olan hastaların %95.5’inde hastada kemik metastazı olduğu görülmüştür(218). J. Valero ve arkadaşlarının 314 hasta ile yapmış olduğu retrospektif çalışmada Gleason ≥ 8 olan hastalarda median OS 34 ay, GS<8 olan hastalarda 46 ay olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda yüksek Gleason skorları (≥ 8) ve yüksek PSA düzeyleri (≥ 50 ng/mL) kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(219). Bizim çalışmamıza dahil edilen metastatik prostat kanseri tanıli hastalar değerlendirildiğinde, hastaların tanı anı PSA düzeyleri ortalaması 100 ng/ ml (24 ng/ml ve 149 ng/ml) olarak bulundu. Bu verilerler değerlendirildiğinde metastatik prostat kanseri tanıli hastalarda tanı anı serum PSA seviyesi anlamlı

derecede yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu sonuç beklenen bir durum olmakla beraber tanı anı PSA değeri yüksekliğinin metastatik prostat kanseri için yüksek prediktif değerde olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızın sonunda ölen hastalar ile hayatta olan hastaların tanı anındaki PSA değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde ölen hastaların median PSA değeri hayatta kalan hastaların median PSA değeriyle daha yüksek saptandı. Bu veriler yüksek PSA düzeylerinin daha kötü genel sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu ve tanı anı $PSA \geq 100$ olan hastalarda daha kısa yaşam beklentisi olduğunu, metastatik hastalıktaki yüksek PSA değeriyle tedavi yanıtının azalmış olduğunu desteklemektedir. Çalışmamız, yapılan klinik çalışmalar ve literatür taramaları ile uyumluluk göstermektedir.

Prostat bezinin normal gelişimi androjen reseptörü yoluyla etki eden androjenlere bağlıdır. Prostat kanserinin oluşumunda da androjen hormonların önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Erkeklerde ana androjenik hormon ise testosterondur(53). Testosteron başlıca testislerden sentezlenmekte olup adrenal bezlerde de periferik dönüşüm ile sentezlenebilmektedir(220). Testosteron dolaşımdan prostat hücresine girdikten sonra serbest testosteron 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşmektedir. DHT, beş kat daha yüksek afiniteyle androjen reseptörüne bağlanmaktadır(220). Androjenlerin prostat üzerindeki etkisine esas olarak hem prostatik stromal hem de prostatik epitel hücrelerinde eksprese edilen androjen reseptörü aracılılık etmektedir(7). Prostatın malign transformasyonu, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) olarak başlayan ardından lokalize prostat kanseri ve ardından lokal ilerlemiş prostat karsinomu ve nihayetinde metastatik prostat kanseri ile sonuçlanan çok aşamalı bir süreci takip etmektedir(124). Metastatik prostat kanserinde en sık kemik metastazları gözlenmekte olup özellikle kemik metastazı varlığı hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Kemik metastazlarından sonra en sık lenf nodları, akciğer, karaciğer, plevra ve adrenal bezlerde metastaz görülmektedir(126).

Elio Mazzone ve arkadaşlarının 18.404 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %63,6'sında sadece kemik metastazı tespit edilmiştir(221). Giorgio Gandaglia ve arkadaşlarının 3857 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %80,2'sinde kemik metastazı, %2,8'inde kemik + lenf nodu metastazı, %17'sinde kemik + lenf nodu +

karaciğer metastazı tespit edilmiştir(222). Colette A. Whitney ve arkadaşlarının 236 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %84'ünde kemik metastazı görülürken, %16'sında kemik + lenf + karaciğer metastazı tespit edilmiştir(223). Jae Young Joung ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %78,9'unda kemik metastazı, %15,8'inde kemik + lenf nodu metastazı, %5,3'ünde kemik + lenf nodu + karaciğer metastazı tespit edilmiştir(224). Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak hastaların %69'unda kemik metastazı görülmekte iken %27'sinde kemik + lenf nodu, %3'ünde ise kemik + lenf nodu + karaciğer metastazı görülmüştür.

Prostat kanser hücrelerinde androjen reseptörü eksprese edilmektedir. Bu da androjen reseptörlerinin prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir(156). Bu nedenle, androjen reseptörü (AR) sinyalinin bloke eden androjen deprivasyon tedavisi (ADT), metastatik prostat kanseri tedavisi için standart tedavi haline gelmiştir(225). Androjen deprivasyon tedavisi metastatik prostat kanserinin birinci basamak tedavisidir. Cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) ve medikal kastrasyon (hormonoterapi) olarak iki şekilde sağlanabilmektedir. ADT alan hastalarda ilk zamanlarda bu tedavilere cevap oranları oldukça yüksektir. Ancak hastaların çoğunda ADT tedavisi altında iken progresyon görülmektedir ve bu durum da metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) olarak adlandırılmaktadır.

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) tedavisinde 1996 yılında mitoksantron-prednizon tedavisinin palyasyon sağlama konusunda yararı gösterilmiş ve mitoksantron kullanıma girmiştir(178). Sonrasında yapılan çalışmalarda (TAX327 ve SWOG99-16) dosetaksel tedavisinin mitoksantrona kıyasla sağkalım üstünlüğü olduğu gösterilmiştir(163)(180). Dosetaksel mCRPC'li hastalarda anlamlı sağkalım yararı gösteren ilk tedavi olmuştur. 2004'ten sonra dosetaksel, mCRPC tedavisinde standart kemoterapi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. 2010 yılına kadar ise mCRPC için ilk ve tek yaşam uzatan ajan olarak kullanılmıştır. Sonraki yıllarda ise mCRPC tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yakın zamanda yeni tedavi seçeneği olarak ortaya çıkan kapsamlı etki mekanizmalarını içeren çeşitli tedavi seçenekleri sunulmuştur. Abirateron asetat, enzalutamid, kabazitaksel, sipuleucel-T

ile immünoterapi, radyonüklid tedavisi sağkalım üzerine etkisi olan başlıca tedavi seçenekleri olmuştur(183).

TAX327 çalışmasında Mart 2000'den Haziran 2002'ye kadar, mCRPC'li 1006 hasta prednizon + dosetaksel (haftada 30 mg/ m^2 veya 3 haftada bir 75 mg/ m^2) ya da mitoksantron 12 mg/ m^2 almak üzere randomize edilmiş, istatistiksel karşılaştırmalar mitoksantrona karşı yapılmıştır. Ortalama sağkalım sürelerinin mitoksantron grubunda 16,5 ay, her üç haftada bir dosetaksel verilen grupta 18,9 ay ve haftalık dosetaksel verilen grupta 17,4 ay olduğu görülmüştür. Bu üç grup arasında, hastaların sırasıyla %32'si, %45'i ve %48'inde serum PSA düzeyinde en az %50'lik bir düşüşe sahip olduğu (mitoksantron ile her iki karşılaştırma için $p<0,001$) ve yine sırasıyla %22, %35($p=0,01$) ve %31($p=0,08$)'inin ağrı şikayetinde azalma olduğu; %13, %22'si ($p=0,009$) ve %23'ü ($p=0,005$)'nde yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak TAX327 çalışmasında üç haftada bir dosetaksel ile tedavinin, mitoksantron + prednizon tedavisi ile karşılaştırıldığında ağrı, serum psa düzeyi ve yaşam kalitesi açısından daha üstün sağkalım ve yanıt oranları sağladığı gösterilmiştir(163).

SWOG99-16 çalışmasında ise mCRPC'li hastalar mitoksantron ve prednizona karşı estramustin ve dosetaksel almak üzere randomize edilmiştir. 674 hasta ile yapılan çalışmada hastalardan 338'i dosetaksel ve estramustin, 336'sı mitoksantron ve prednizon almak üzere randomize edilmiştir. Dosetaksel ve estramustin verilen kolda ortalama sağkalımın mitoksantron ve prednizon verilen kola göre 17,5 aya 15,6 ay olmak üzere daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0.02$). Progresyona kadar geçen median sürenin ise, dosetaksel ve estramustin verilen grupta 6,3 ay, mitoksantron ve prednizon verilen grupta 3,2 ay ($p<0.001$) olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda mCRPC'li hastalarda dosetaksel ile tedavinin genel sağkalıma anlamlı düzeyde fayda gösterdiği saptanmıştır(180).

Tanaka ve arkadaşlarının 76 hasta ile yapmış olduğu çalışmada birinci basamak tedavide mCRPC'li hastalarda dosetaksel ile tedavide genel sağkalım süresi 12,7 ay olarak bulunmuştur(226). Yasuhide Miyoshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mCRPC'li hastalarda birinci basamak tedavide dosetaksel ile median PFS 7.9 ay, median genel sağkalım süresi 8,5 ay (5,3 -16,7 ay), bulunmuştur(227). P.J.

Olbert ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamak tedavide dosetaksel ile hastaların median genel sağkalım süresi 16 ay(3-60 ay) bulunmuştur(228). Jean-Christophe Eymard ve arkadaşlarının 148 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada ise birinci basamak tedavide dosetaksel ile hastaların median genel sağkalım süresi 16 ay (13-20) olarak bulunmuştur(229). Myong Kim ve arkadaşlarının 102 hasta ile yaptığı, birinci basamak tedavide Docetaksel alan hastaların değerlendirildiği çalışmada median genel sağkalım süresi 28.0 ay olarak saptanmıştır(230). D. Schallier'in 41 hasta ile yaptığı tek merkezli gözlemsel çalışmada ise birinci basamak tedavide dosetaksel alan hastaların median genel sağkalım süresi 18,7 ay olarak saptanmıştır(231). Jae Young Joung ve arkadaşlarının 47 mCRPC'li hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada dosetakselin birinci ve ikinci basamak tedavide etkinlik profili araştırılmış. Median PFS'ler karşılaştırıldığında birinci basamak tedavide 4 ay, ikinci basamak tedavide 2 ay bulunmuştur. Birinci basamakta dosetaksel ile median genel sağkalım süresi 17 ay, ikinci basamak tedavide ise 12,0 olarak saptanmıştır(224). Giuseppe Di Lorenzo ve arkadaşlarının 45 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, birinci basamak tedavide progresyon gösteren ve ikinci basamak tedavide dosetaksel alan hastaların median PFS'si 5 ay, median OS 13 ay olarak saptanmıştır(232). Yasuhide Miyoshi ve arkadaşlarının çalışmasında ikinci basamak tedavide dosetaksel alan hastaların median PFS'si 7,9 aydı median genel sağkalım süresi 8,5 ay bulunmuştur(227). Bizim çalışmamızda birinci sıra tedavide hasta grubunun %55'inin dosetaksel tedavisi aldığı görüldü. Birinci sıra tedavide tedavi rejimine göre ortanca genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, LHRH alanlarda 18,6 ay, LHRH + dosetaksel alanlarda 23,26 ay, LHRH + abiraterone alanlarda 9,08 ay, LHRH + enzalutamid alanlarda 8,25 ay olarak bulundu. Gruplar arasında ortanca genel sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel anlamlığa ulaşmamakla birlikte LHRH + dosetaksel alan hastalarda daha uzun ortanca genel sağkalım düzeyine ulaşıldığı görüldü (p:0,56). Birinci sıra tedavide radyolojik ve PSA PFS incelendiğinde LHRH+Dosetaksel alan grubun LHRH, LHRH+Enzalutamid ve LHRH+Abiraterone alan gruptan daha uzun radyolojik ve PSA PFS'ye sahip olduğu görüldü. Bu veriler göz önüne alındığında mCRPC'li hastalarda dosetakselin birinci basamak tedavide etkinlik ve sağkalım yararının daha fazla olduğu görüldü.

Nayyar ve arkadaşlarının 44 hasta ile yaptığı çalışmada 4 kürden daha fazla dosetaksel alan mCRPC'li hastaların genel sağkalımlarının ve PSA düşüş oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir(233). Yasushi Nakai ve arkadaşlarının 83 hasta ile yaptığı çalışmada mCRPC'li hastalarda ≥ 8 kür dosetaksel alanların < 8 kür dosetaksel alan hastalara göre önemli ölçüde daha fazla genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir ($p < 0.05$)(234). Koichi Miyamae ve arkadaşlarının 51 mCRPC'li hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada ≥ 10 kür dosetaksel alan hastalarda genel sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır(235). Per Kongsted ve arkadaşlarının çalışmasında 421 mCRPC'li hasta birinci basamak tedavide < 9 kür ve ≥ 9 kür dosetaksel alanlar olmak üzere iki grup analiz edilmiş; ≥ 9 kür dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur (21,9 ay vs. 17,2 ay; $p < .0001$)(236). Takashi Kawahara ve arkadaşlarının 52 mCRPC'li hasta ile yapmış olduğu çalışmada birinci basamakta < 10 kür dosetaksel tedavisi ile median genel sağkalım süresi 11,2 ay, ≥ 10 kür dosetaksel alan hastalarda 28,5 ay olarak bulunmuştur ($P < 0,001$)(237). Ellen S. de Morr  e ve arkadaşlarının 1059 mCRPC'li hasta ile yapmış olduğu çok merkezli çalışmada dosetaksel kür sayısının genel sağkalım için prognostik faktör olup olmadığı araştırılmış; ≥ 8 kür dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda median genel sağkalım süresi 26,9 ay, < 8 kür dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda median genel sağkalım süresi 22,8 ay olarak saptanmıştır ($p < 0.01$). Çalışma sonucunda dosetaksel kemoterapisinin sürdürülmesinin sağkalım yararına katkıda bulunduğunu gösterilmiştir(238). Bizim çalışmamızda ise birinci sıra tedavide sitotoksik kemoterapi alan hasta grubunda dosetaksel kür sayılarına göre median genel sağkalım süreleri incelendiğinde on k  r dosetaksel alanlarda 27,86 ay, altı k  r dosetaksel alanlarda 12,75 ay, dört k  r dosetaksel alanlarda 12,65 ay olduğu görüldü. Gruplar arası genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamda fark olmamakla beraber on k  r dosetaksel alan hasta grubunda median genel sağkalım süresi altı ve dört k  r alanlara göre daha uzun olduğu saptandı. Bu veriler ele alındığında dosetaksel k  r sayısının artmasının genel sağkalım yararına olduğu göstermektedir.

Sağkalım üzerinde etkinliğe sahip diğ  r ajanlar, androjen sentez blokajıyla etkili olan abireteron ve androjen reseptör blokajı yapan enzalutamiddir. COU-AA-301 çalışması çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışması olup dosetaksel

tedavisinden sonra progresyon gösteren 1195 mCRPC'li hastadan 797'si rasgele abirateron + prednizon (abirateron grubu) ve 398'i plasebo + prednizon (plasebo grubu) alacak şekilde atanmıştır. 20,2 aylık median takipte (IQR 18,4-22,1), abirateron grubu için median genel sağkalımın 15,8 ay (95% CI 14,8-17,0), plasebo grubunda ise 11,2 ay (10,4-13,1) olduğu görülmüştür (hazard ratio [HR] 0.74, 95% CI 0.64-0.86; $p < 0.0001$). Median PSA progresyon süresinin ve radyolojik progresyonsuz sağkalım süresinin abirateron grubunda plaseboya kıyasla daha uzun olduğu görülmüştür. COU-AA-301 çalışmasının sonucunda abirateron asetatın, dosetaksel tedavisinden sonra progresyon gösteren mCRPC'li hastalarda genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığı görülmüştür(188). COU-AA-302 çalışmasında ise kemoterapi almamış 1088 mCRPC'li hastada abirateron asetat grubunda median genel sağkalım süresi, plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde daha uzun (34,7 ve 30,3 ay) bulunmuş ve abirateron asetat kullanımının genel sağkalıma yararı olduğu gösterilmiştir(189).

Darren MC Poon ve arkadaşlarının 110 hasta ile yaptığı çalışmada ise birinci basamak tedavide abiraterone alan hastaların median genel sağkalım süresi 18,1 ay, median PFS 6,7 ay olarak bulunmuş, COU-AA-302 çalışmasında (34,7 ay) bildirilen OS'den önemli ölçüde daha kısa olduğu saptanmıştır(239). Cindolo ve arkadaşlarının 145 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada birinci basamak tedavide abiraterone alan mCRPC'li hastalarda median PFS 17 ay, median genel sağkalım süresi 26,5 ay olarak bulunmuş ve bu iki sonuç PSA başlangıç düzeyi ve PSA düşüşü ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir(240). Cheol Kwak ve arkadaşlarının 82 mCRPC'li hasta ile yaptığı çalışmada birinci basamak dosetaksel tedavisi sonrası progrese olan hastaların abirateron tedavisi sonrası median PSA PFS 4,7 ay (95% CI 3,7-8,3), median genel sağkalım süresi 11,8 ay olarak saptanmıştır(241). Y. Lorient ve arkadaşlarının 38 mCRPC'li hasta ile yaptığı klinik çalışmada, ikinci basamak tedavide abiraterone ile tedavi edilen hastaların median PFS'si 2,7 ay (95% CI 2,3-4,1) olarak bulunmuştur(242). Anders Bjartell ve arkadaşlarının 754 hasta ile yaptığı çalışmada, ikinci basamak tedavide abiraterone alan hastalarda median PFS 5,8 ay, median OS tüm hastalar için 23,4 ay olarak bulunmuştur(243). Thomas Höfner ve arkadaşlarının mCRPC'li 33 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada ikinci basamak tedavide abiraterone alan hastaların median PFS'si 9 ay (95 % CI 3–21.8)

bulunmuştur(244). Bizim çalışmamızda birinci sıra tedavide abiraterone alan hastaların median OS'si dosetaksel ve LHRH grubundan daha kısa, enzalutamide grubundan daha uzun saptandı. Median radyolojik ve PSA PFS'ler karşılaştırdığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ancak abiraterone grubu birinci basamak tedavide en kısa OS ve PSF 'ye sahipti. İkinci sıra tedavide ise en uzun radyolojik PFS'nin abiraterone grubunda olduğu saptandı. Hasta sayılarının azlığından dolayı birinci ve ikinci sıra tedavi süreleri ile ilgili net bir yorum yapılamamıştır.

PREVAIL çalışmasında mCRPC'li 1717 hastanın birinci basamak tedavisinde enzalutamidin radyografik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkinliği araştırılmış; enzalutamid grubunda plasebo grubuna göre daha az ölümün meydana geldiği, enzalutamid ile tedavinin, radyografik progresyon ve genel sağkalım üzerinde fayda sağladığı gösterilmiştir(192). AFFIRM çalışmasında mCRPC'li 1199 hastanın dosetaksel kemoterapisini takiben enzalutamid tedavisi ile OS ve PFS analizi yapılmış. Median genel sağkalım 18,4 ay, PSA PFS 8,3 ay, radyografik PFS 8,3 ay bulunmuş, enzalutamidin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda enzalutamidin plaseboya göre genel sağkalım yararına olduğu görülmüştür(161). Simon Chowdhury ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada birinci basamak tedavide abirateron, enzalutamid ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların median PFS 'leri sırasıyla 9,6, 10,3 ve 7,6 ay ve median OS'leri sırasıyla 27,1, 27,1 ve 27,9 ay olarak bulunmuş, gruplar arasında median OS ve PFS'de anlamlı fark saptanmamakla beraber dosetakselin PFS yararı enzalutamid ve abirateron tedavisine göre daha kısa bulunmuştur(245). Akhil Chopra ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamak tedavide enzalutamid ve abirateron asetat arasında karşılaştırmalı bir etkinlik analizi yapılmış, enzalutamidin radyografik PFS ve PSA PFS'de abiraterone asetata göre daha fazla sağkalım yararı gösterdiği saptanmıştır(246). Ayşe Demirci ve arkadaşlarının 250 hasta ile yaptığı çalışmada birinci basamak tedavide abirateron ve enzalutamide alan hastaların etkinlik profili analiz edilmiş, abirateron ve enzalutamide gruplarında median radyolojik PFS sırası ile 12 ay ve 17 ay, median OS sırasıyla 24 ay ve 29 ay olarak bulunmuştur. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber enzalutamid tedavisinde median radyolojik PFS ve median OS daha uzun bulunmuştur(247). Pui S. Tan ve

arkadaşlarının çalışmasında mCRPC'li hastalarda ikinci basamak tedavide enzalutamid ve abirateron asetatın genel sağkalım, PSA progresyonuna kadar geçen süre, radyografik progresyonsuz sağkalım ve PSA yanıtı karşılaştırmaları yapılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır(248). Li-Wen Chang ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli çalışmada ikinci basamak tedavide abiraterone asetat ve enzalutamidin etkinliği karşılaştırılmış iki tedavi rejiminin PFS veya OS açısından anlamlı fark görülmemiştir(249). Dimitrios Papazoglou ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ikinci basamak tedavide enzalutamid ile tedavide median PFS 3,0 ay, median OS 6,3 ay olarak bulunmuştur(250). Daniel J. Khalaf ve arkadaşlarının yaptığı faz 2 çalışması mCRPC'li hastalarda abiraterone asetat ve enzalutamid kullanımında PSA progresyonuna kadar geçen sürede anlamlı fark olmadığını göstermiştir(251). Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavide abirateron, enzalutamid ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların OS ve PFS'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır ($p>0.05$). Bununla beraber birinci line tedavide enzalutamid alan hastaların radyografik PFS ve PSA PFS'leri abiraterone alan hastalara göre daha uzun saptanmıştır. İkinci basamak tedavide ise en kısa PFS'ye sahip olan grup enzalutamid ile tedavi edilen grup olarak tespit edilmiştir. Hasta sayılarının kısıtlı olması nedeniyle iki tedavi rejimi arasında net yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, Ocak 2014 ile Mart 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanısı alan ve tedavisi uygulanan 59 hastanın hastane kayıtları retrospektif incelendi. Olguların demografik özelliklerinin, tedavi modalitelerinin ve prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkinliğini araştırıldı.

Hastaların %17'si <65 yaş, %83'ü ≥ 65 yaş ve üzeri iken, tanı yaşı ortalaması $72,22 \pm 7,63$ bulundu.

Hastaların tanı anı Gleason değerleri incelendiğinde en sık 22(%38) hastada Gleason 9 görüldü. Hastaların %91'inin gleason skoru >7 idi. Tanı anı median Gleason değeri 8 (7 - 9) olarak bulundu. Metastatik prostat kanserinde Gleson değeri ile hastalığın agresifliğinin korelasyon gösterebileceği görüldü.

Hastalarda en sık 41(%69) kemik metastazı, sonrasında 16(%27) hastada kemik + lenf nodu metastazı (%27), 2(%3) hastada kemik + lenf nodu + karaciğer metastazı (%3) tespit edildi.

Tedavi modalitelerine göre OS ve PFS ler değerlendirildiğinde birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi modalitelerinin OS ve PSF 'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak dosetaksel tedavisinin birinci ve üçüncü line tedavide OS ve PSF'ye diğer tedavilere göre daha fazla katkı sağladığı, dosetaksel kür sayısı arttıkça genel sağkalım süresinin uzadığı tespit edildi.

Abiraterone ile tedavinin ise daha önce dosetaksel ile tedavi almış hastalarda PSF'ye daha fazla katkı yaptığı, birinci basamak tedavide ise dosetakselden daha kısa sağkalım yararı sağladığı görüldü ancak hasta sayısı yetersizdi.

Enzalutamid tedavisinin birinci ve ikinci basamakta genel sağkalım yararı en düşük idi ancak hasta sayısının düşüklüğü nedeniyle net yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızın tek merkezde takipli olan, tedavi yaklaşımlarının değişmediği ve laboratuvar verileri için belirli referans değerleri olan hastalardan oluşması kısmen bir avantaj olsa da hasta sayısının az olması ve tedavi grupları arasındaki sayısal farklılığın dezavantaj olabileceğini düşünüyoruz. Farklı klinik sonuçlar elde edilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. J.Adams. Adams: The case of scirrhus of the prostate gland. *Lancet* 1.1 (1853): 393-393.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1;71(3):209–49.
3. 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>
4. Gleason DF, Mellinger GT, Ardring LJ. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* [Internet]. 1974;111(1):58–64.
5. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr 1;71(4):630–42.
6. T.W Sadler, Paulina De leon. *Embriologia Medica*.
7. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol* ;2014.
8. Kellokumpu- Lehtinen P, Santti R, Pelliniemi LJ. Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and leydig cells. *Anat Rec*. 1980 Mar 1;196(3):263–73.
9. Seçkiner İ, Bayrak Ö. Güncel Üroloji; TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 9. 2017.
10. L. R. Lind. *The Eptome of Andreas Vesalius* (1949): 452.
11. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. 1946.
12. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug 1.
13. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol Metab Clin*. 2011 Sep 1;40(3):565–75.
14. Singh O, Bolla SR. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2021.

15. Joseph C, Presti CJ. Neoplasms of the prostate gland. Smith's General Urology (Tanagho EA, ed). 16 edition. East Norwalk, Prentice-Hall International Inc. 2004. 367 p.
16. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
17. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968;49(3):347–57.
18. Liji Thomas. Prostate Gland Anatomy. 2019.
19. Clinically Oriented Anatomy.
20. Batson O V. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Mar;112(312):4–9.
21. Dermer, G.B. Cancer,Basal cell proliferation in benign prostatic hyperplasia. 1978. 1857–1862 p.
22. El-Alfy M. Localization of Type 5 17 -Hydroxysteroid Dehydrogenase, 3 -Hydroxysteroid Dehydrogenase, and Androgen Receptor in the Human Prostate by in Situ Hybridization and Immunocytochemistry. *Endocrinology*. 1999 Mar 1;140(3):1481–91.
23. Litvinov I V., De Marzo AM, Isaacs JT. Is the Achilles' Heel for Prostate Cancer Therapy a Gain of Function in Androgen Receptor Signaling? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul 1;88(7):2972–82.
24. Balbay, M.D. Prostat. Güneş Kitapevi, Ankara. 2008. 1–4 p.
25. Goodpasture JC, Zavos PM, Cohen MR, Zaneveld LJD. Effects of various conditions of semen storage on the acrosin system of human spermatozoa. *J Reprod Fertil*. 1981;63(2):397–405.
26. Thomas LN, Douglas RC. Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. 2008.
27. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
28. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004 Nov 15;101(S10):2371–490.
29. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–53.

30. Browse the Tables and Figures - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013.
31. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7–33.
32. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 2002;90(2):162–73.
33. Özen H, Akdoğan H, Akdoğan L. Üroonkoloji kitabı: Üroonkoloji Derneği. 2017th ed. 2017.
34. Campbell Walsh Wein Urology - 9780323546423: <https://www.us.elsevierhealth.com/campbell-walsh-wein-urology-9780323546423.html>
35. Rawla P, Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* ; 2019 Apr 20;10(2):63–89.
36. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):524–48.
37. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int.* 2004 May;93(8):1139–50.
38. ProstateCancer;CancerStat
Facts:<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
39. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424.
40. Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics. 2016: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
41. Kyle C, Ewing T, Wu XC, Mercante D, Lifsey D, Meunier C, et al. Statewide analysis of serum prostate specific antigen levels in Louisiana men without prostate cancer. *J La State Med Soc.* 2004;156(6):319–23.
42. Lin SS, Clarke CA, Prehn AW, Glaser SL, West DW, O'Malley CD. Survival differences among Asian subpopulations in the United States after prostate, colorectal, breast, and cervical carcinomas. *Cancer.* 2002 Feb 15;94(4):1175–

82.

43. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337–47.
44. Carroll PR, Grossfeld GD, American Cancer Society. Prostate cancer. 2002;402.
45. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Nov 4;6(10).
46. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993;150(3):797–802.
47. Teras LR, Gaudet MM, Blase JL, Gapstur SM. Parental Age at Birth and Risk of Hematological Malignancies in Older Adults. *Am J Epidemiol*. 2015 Jul 1;182(1):41.
48. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, Skytthe A, Penney KL, Graff RE, et al. The Heritability of Prostate Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Nov 1;23(11):2303–10.
49. Teerlink CC, Thibodeau SN, McDonnell SK, Schaid DJ, Rinckleb A, Maier C, et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. *Hum Genet*. 2014 Mar;133(3):347–56.
50. Li D, Kumaraswamy E, Harlan-Williams LM, Jensen RA. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013 Jun 1;18(4):1445–59.
51. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3763–72.
52. Fujita K, Nonomura N. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *World J Mens Health*. 2018 Sep 10;37(3):288–95.
53. Nomura AMY, Kolonel LN. Prostate Cancer: A Current Perspective. *Epidemiol Rev*. 1991 Jan 1;13(1):200–27.
54. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res*. 1982 Aug 1;42(8):3232–9.

55. Carter HB, Isaacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *Prostate*. 1990;16(3).
56. Warner HR. Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Radic Biol Med*. 1994 Sep 1;17(3):249–58.
57. Olinski R, Zastawny TH, Foksinski M, Barecki A, Dizdaroglu M. DNA base modifications and antioxidant enzyme activities in human benign prostatic hyperplasia. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(4):807–13.
58. Kenfield SA, Dupre N, Richman EL, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci EL. Mediterranean Diet and Prostate Cancer Risk and Mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol*. 2014 May 1;65(5):887–94.
59. Kaiser A, Haskins C, Siddiqui MM, Hussain A, Adamo C D'. The Evolving Role of Diet in Prostate Cancer Risk and Progression. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(3):222–9.
60. Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Vitamins, Metabolomics and Prostate Cancer. *World J Urol*. 2017 Jun 1;35(6):883.
61. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Sep 1;11(9):852–61.
62. Egevad L, Delahunt B, Furusato B, Tsuzuki T, Yaxley J, Samaratunga H. Benign mimics of prostate cancer. *Pathology* 2021 Jan 1;53(1):26–35.
63. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004.
64. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106–19.
65. Qian J, Bostwick DG. The Extent and Zonal Location of Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Adenomatous Hyperplasia: Relationship with Carcinoma in Radical Prostatectomy Specimens. *Pathol - Res Pract*. 1995 Sep 1;191(9):860–7.
66. Mcneal JE. ORIGIN AND DEVELOPMENT OF CARCINOMA I N T H E PROSTATE. 1969.
67. Bastarós J, Placer J, Celma A, Planas J, Morote J. Significado actual del hallazgo de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado en la biopsia prostática. *Actas Urológicas Españolas*. 2014 May 1;38(4):270–5.

68. Pradhan S, Sharan P. Prostatic intraepithelial neoplasia- the story evolves. *J Pathol Nepal*. 2016;6(12):1028–33.
69. Grignon DJ, Sakr WA. Atypical Adenomatous Hyperplasia of the Prostate: A Critical Review. *Eur Urol*. 1996;30(2):206–11.
70. Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(5):506–18.
71. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F. Atypical Foci Suspicious but not Diagnostic of Malignancy in Prostate Needle Biopsies: (Also Referred to as “Atypical Small Acinar Proliferation Suspicious for but not Diagnostic of Malignancy”). *Eur Urol*. 2006 Oct 1;50(4):666–74.
72. Leone A, Rotker K, Butler C, Mega A, Li J, Amin A, et al. Atypical Small Acinar Proliferation: Repeat Biopsy and Detection of High Grade Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2015;2015:810159.
73. Helpap B, Köllermann J. Atypical Acinar Proliferations of the Prostate. *Pathol - Res Pract*. 1999 Jan 1;195(12):795–9.
74. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018 Sep 1;35(9):1285–94.
75. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br J Gen Pract*. 2003;53(486).
76. Lin W-Y, Chang Y-H, Lin C-L, Kao C-H, Wu H-C, Lin W-Y, et al. Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Apr 13;8(32):52690–8.
77. Mazhar D, Waxman J. Prostate cancer. *Postgrad Med J*. 2002 Oct 1;78(924):590–5.
78. Humphrey PA, Andriole GL. Prostate cancer diagnosis. *Mo Med*. 2010 Mar 1;107(2):107–12.
79. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984 Dec 1;54(12):3078–84.
80. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar 1;16(2):149–54.

81. Ayyildiz SN, Ayyildiz A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turkish J Urol*. 2014;40(2):82–8.
82. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr 1;71(4):618–29.
83. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol* 2009 64. 2009 Apr;6(4):191–203.
84. Hoogendam A, Buntinx F, De Vet HCW. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16(6):621–6.
85. Meehan J, Gray M, Martínez-Pérez C, Kay C, McLaren D, Turnbull AK. Liquid-Based Biomarkers in Prostate Cancer Precision Medicine’, *Journal of personalized medicine*. *J Pers Med*. 2021;11:664.
86. Akınsal E, Sofikerim Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi M, Anabilim Dalı Ü. Prostate Cancer and Chemotherapy. 2010; 11
87. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
88. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *J Urol*. 2017 Feb 1;197(2):S148–52.
89. Lilja H, Abrahamsson P - A. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate*. 1988 Jan 1;12(1):29–38.
90. Schmid HP, Prikler L, Sturgeon CM, Semjonow A. Diagnosis of prostate cancer - The clinical use of prostate specific antigen. *EAU Updat Ser*. 2003;1(1):3–8.
91. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):383–91.
92. Acar O, Sanli O. PSA: History, Biochemical and Clinical Features and Isoforms. *Türk Üroloji Semin Urol Semin*. 2013 Jan 21;3(3):49–54.
93. Brawer MK, Bartsch G, Epstein JL, Glodé LM, Sakr WA. Assays for Complexed Prostate-Specific Antigen and Other Advances in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2003;5(Suppl 6):S10.
94. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA Density (PSAD): Role In Patient Evaluation And Management. *Urol Clin*

North Am. 1993 Nov 1;20(4):653–63.

95. John R, McLaughlin, Dagny Dryer. National Cancer Institute of Canada: Canadian Cancer Statistics 2000: ISSN 0835-2976. Toronto, Canada. 2000.
96. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000 Aug;56(2):255–60.
97. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum prostate- specific antigen in a community- based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol*. 1995;75(3):347–53.
98. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men.. 1996. p. 304–10.
99. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: Prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 1;58(3):326–39.
100. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71–4.
101. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419–26.
102. Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, Rifkin MD, Quint LE, Piccoli CW, et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. <https://doi.org/10.1148/radiology19218208963>. 1994 Jul 1;192(1):47–54.
103. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 25;(4).
104. Hegde J V., Mulkern R V., Panych LP, Fennessy FM, Fedorov A, Maier SE, et al. Multiparametric MRI of prostate cancer: An update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2013 May 1;37(5):1035–54.
105. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer:

Histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1818–24.

106. Montagut C, Albanell J, Bellmunt J. Prostate cancer: Multidisciplinary approach: a key to success. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Oct 1;68(1):S32–6.
107. Rørvik J, Halvorsen OJ, Espeland A, Haukaas S. Inability of refined CT to assess local extent of prostatic cancer. *Acta radiol*. 1993 Aug 30;34(1):39–42.
108. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987 Sep 1;7(5B):927–35.
109. Lukes M, Urban M, Zálesky M, Zachoval R, Heráček J, Žďárský E. Prostate-specific antigen: Current status. *CA Cancer J Clin*. 1999 Sep 1;49(5):264–81.
110. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81–5.
111. Liu J, Li Y, Yang D, Yang C, Mao L. Current state of biomarkers for the diagnosis and assessment of treatment efficacy of prostate cancer. *Discov Med*. 2019 Jun 1;27(150):235–43.
112. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr 1;77(4):403–17.
113. Lin Y, Mao Q, Chen B, Wang L, Liu B, Zheng X, et al. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study. *BMC Urol*. 2017 Jun 12;17(1).
114. Donohoe KJ, Cohen EJ, Giammarile F, Grady E, Greenspan BS, Henkin RE, et al. Appropriate Use Criteria for Bone Scintigraphy in Prostate and Breast Cancer: Summary and Excerpts. *J Nucl Med*. 2017;58(4).
115. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. *Eur Urol*. 2010 Apr 1;57(4):551–8.
116. Montilla-Soler JL, Mankanji R. Skeletal scintigraphy. *Cancer Control*. 2017

Apr 1;24(2):137–46.

117. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech*. 2000 Dec 1;51(5):423–9.
118. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6;67(3):245–53.
119. L.H. Sobin, M. Gospodariwicz, C. Wittekind (Eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2009.
120. *TNM Classification of Malignant Tumours | UICC*: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
121. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 29(9):1228–42.
122. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
123. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 173. 2004 Feb 13;17(3):292–306.
124. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018 Sep 1;32(17–18):1105.
125. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan 1;71(1):7–33.
126. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578–83.
127. Ma B, Wells A, Wei L, Zheng J. Prostate cancer liver metastasis: Dormancy and resistance to therapy. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jun 1;71:2–9.
128. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 15;38(17):1963–96.
129. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med*. 2004

Nov 5;22(4):299–309.

130. Huggins C, Hodges C V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972 Jul 1;22(4):232–40.
131. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293–7.
132. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(5):515–21.
133. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2015 Jul 18;162(2):454.
134. Freedman-Cass D, Berardi R, Shead DA, Schaeffer EM, ω C, Armstrong AJ, et al. *NCCN Guidelines Version 2.2022 Prostate Cancer.* 2021.
135. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, et al. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015 Nov 5;163(4):1011–25.
136. Ng Shievon Smith Jonathan Shamash K, Ng Á Smith Á J Shamash KS, Ther O. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther* 2020 82. 2020 Jun 15;8(2):209–30.
137. Labrie F DAA. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. 1985. p. 193–217.
138. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015 May 30;161(5):1215–28.
139. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3):365–80.
140. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res.* 2008 Jun 1;68(11):4447–54.
141. Eastham JA, Evans CP, Zietman A. What is the optimal management of high

- risk, clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2010 Sep;28(5):557–67.
142. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic Validation of the D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1354–61.
 143. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>. 2019 Jan 28;70:479–99.
 144. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular Orchiectomy under Local Anaesthesia Technique, Results and Implications. *Br J Urol* 1988 Feb 1;61(2):143–5.
 145. Lin BJT, Chen KK, Chen MT, Chang LS. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology.* 1994 Jun 1;43(6):834–7.
 146. Parmar H, Edwards L, Phillips R. H., Allen L, Lightman S. L. Orchiectomy versus Long-acting D-Trp-6-LHRH in Advanced Prostatic Cancer. *Br J Urol* 1987 Mar 1;59(3):248–54.
 147. Huggins C, Scott WW. Bilateral Adrenalectomy in Prostatic Cancer: Clinical Features and Urinary Excretion of 17-Ketosteroids and Estrogen. *Ann Surg.* 1945;122(6):1031.
 148. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev.* 2021 Jun 1;42(3):354.
 149. Limonta P, Marelli MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: Pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10(4):709–20.
 150. Şimşir A, Çal Ç. Androjen baskılama tedavisinin prostat kanserli hastalardaki yan etkileri. *Üroonkoloji Bülteni.* 2006.
 151. Gomella LG. Effective Testosterone Suppression for Prostate Cancer: Is There a Best Castration Therapy? *Rev Urol.* 2009;11(2):52.
 152. Dallas V. Swayzer, Valerie Gerriets. Leuprolide. *Litt's Drug Eruptions React Man* 2022 Dec 23;253–253.
 153. Bethesda. LiverTox. LiverTox Clin Res Inf Drug-Induced Liver Inj. 2012;ID: NBK547852.
 154. Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: An update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol.* 2012 Jul 1;19(7):594–601.
 155. Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther*

Adv Urol. 2013 Feb;5(1):11–24.

156. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Mar 1;91(5):455–61.
157. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Mar 1;22(1):24.
158. Anderson J. Treatment of Prostate Cancer—The Role of Primary Hormonal Therapy. *EAU Updat Ser*. 2003 Mar 1;1(1):32–9.
159. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical Pharmacokinetics of the Antiandrogens and Their Efficacy in Prostate Cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998 345. 2012 Sep 13;34(5):405–17.
160. Han M, Nelson JB. Non-steroidal anti-androgens in prostate cancer - current treatment practice. <http://dx.doi.org/101517/1465656613443>. 2005;1(3):443–9.
161. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
162. Sternberg CN, Petrylak DP, Madan RA, Parker C. Progress in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2014 May 15;(34):117–31.
163. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa040720>. 2009 Oct 8;351(15):1502–12.
164. Beer TM, El-Geneidi M, Eilers KM. Docetaxel (taxotere) in the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(3):261–8.
165. Cheetham P, Petrylak DP. Tubulin-targeted agents including docetaxel and cabazitaxel. *Cancer J (United States)*. 2013 Jan;19(1):59–65.
166. Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol*. 2019 Apr 1;6(2):162–8.
167. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep 1;31(9):1119–34.
168. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes

- WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019 Mar 1;75(3):410–8.
169. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2016 Mar 19 [cited 2022 Feb 26];387(10024):1163–77.
 170. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080–7.
 171. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352–60.
 172. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121–31.
 173. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974.
 174. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *J Urol*. 2019 Oct 1;202(4):661.
 175. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 1;132(7):566–77.
 176. Sena LA, Wang H, Lim ScM SJ, Rifkind I, Ngomba N, Isaacs JT, et al. Bipolar androgen therapy sensitizes castration-resistant prostate cancer to subsequent androgen receptor ablative therapy. *Eur J Cancer*. 2021 Feb 1;144:302–9.
 177. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*.

1993;11(11):2167–72.

178. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. <https://doi.org/101200/JCO19961461756>. 2016 Sep 21;14(6):1756–64.
179. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 2002 Dec 1;168(6):2439–43.
180. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PNJ, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa041318>. 2009 Oct 8;351(15):1513–20.
181. Fabbri F, Amadori D, Carloni S, Brigliadori G, Tesei A, Ulivi P, et al. Mitotic catastrophe and apoptosis induced by docetaxel in hormone-refractory prostate cancer cells. *J Cell Physiol*. 2008 Nov 1;217(2):494–501.
182. Kuroda K, Liu H, Kim S, Guo M, Navarro V, Bander NH. Docetaxel down-regulates the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen but not prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cell lines: Implications for PSA surrogacy. *Prostate*. 2009 Oct 1;69(14):1579–85.
183. Acar Ö, Esen T, Lack NA. New therapeutics to treat castrate-resistant prostate cancer. *Sci World J*. 2013;2013.
184. Mita AC, Figlin R, Mita MM. Cabazitaxel: More than a new taxane for metastatic castrate-resistant prostate cancer? *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 15;18(24):6574–9.
185. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. <http://dx.doi.org/102217/fon1123>. 2011 Apr 4;7(4):497–506.
186. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147–54.
187. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial - FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3189–97.

188. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct 1;13(10):983–92.
189. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb 1;16(2):152–60.
190. Jung ME, Ouk S, Yoo D, Sawyers CL, Chen C, Tran C, et al. Structure–Activity Relationship for Thiohydantoin Androgen Receptor Antagonists for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). *J Med Chem* 2010 Apr 8;53(7):2779–96.
191. Lortot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer.* 2017 Jan 15;123(2):253–62.
192. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Lortot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017 Feb 1;71(2):151–4.
193. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Ping Thang S, Akhurst T, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jun 1;19(6):825–33.
194. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 2007 Mar 1;50(4):472–83.
195. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/102214/AJR1820845>. 2019 Apr 17;213(2):275–85.
196. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.

- N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091–103.
197. Nair-Gupta P, Blander JM. An Updated View of the Intracellular Mechanisms Regulating Cross-Presentation. *Front Immunol*. 2013;4(NOV).
 198. Gutman EB, Sproul EE, Gutman AB. Significance of Increased Phosphatase Activity of Bone at the Site of Osteoplastic Metastases Secondary to Carcinoma of the Prostate Gland. *Am J Cancer*. 1936 Nov 1;28(3):485–95.
 199. PROVENGE (sipuleucel-T) | FDA: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t>
 200. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3089–94.
 201. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411–22.
 202. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003 Jan 1;97(8):1894–903.
 203. Lagacé F, Ghazawi FM, Le M, Savin E, Zubarev A, Powell M, et al. Incidence and Mortality of Prostate Cancer in Canada during 1992–2010. *Curr Oncol* 2021, Vol 28, Pages 978-990. 2021 Feb 21;28(1):978–90.
 204. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272–7.
 205. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918–25.
 206. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, Nakamura E, Nishiyama H, et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009 May;73(5):1104–9.
 207. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug 1;18(4):284–94.
 208. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, De Souza P, et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone

Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014 Nov 1 66(5):815.

209. Choueiri TK, Xie W, D'Amico A V., Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2009 Mar 1;115(5):981–7.
210. Nakabayashi M, Hayes J, Taplin ME, Lefebvre P, Lafeuille MH, Pomerantz M, et al. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer: evidence that Gleason score 6 cancer can evolve to lethal disease. *Cancer*. 2013 Aug 15;119(16):2990–8.
211. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, Scher HI, de Bono JS, Rathkopf DE, et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Apr 1;27(4):699–705.
212. Woolf SH, Rothemich SF. Screening for prostate cancer: the roles of science, policy, and opinion in determining what is best for patients. *Annu Rev Med*. 1999;50:207–21.
213. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(2):83–93.
214. Fontenot PA, Nehra A, Parker W, Wyre H, Mirza M, Duchene DA, et al. Metastatic prostate cancer in the modern era of PSA screening. *Int Brazilian J Urol Off J Brazilian Soc Urol*. 2017 May 1;43(3):416.
215. Ang M, Rajcic B, Foreman D, Moretti K, O'Callaghan ME. Men presenting with prostate-specific antigen (PSA) values of over 100 ng/mL. *BJU Int*. 2016 Apr 1;117:68–75.
216. Miyamoto S, Ito K, Miyakubo M, Suzuki R, Yamamoto T, Suzuki K, et al. Impact of pretreatment factors, biopsy Gleason grade volume indices and post-treatment nadir PSA on overall survival in patients with metastatic prostate cancer treated with step-up hormonal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):75–86.
217. Nayyar R, Sharma N, Gupta NP. Prognostic Factors Affecting Progression and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *Urol Int*. 2010 Mar;84(2):159–63.
218. Kamaleshwaran KK, Mittal BR, Harisankar CNB, Bhattacharya A, Singh SK, Mandal AK. Predictive value of serum prostate specific antigen in detecting bone metastasis in prostate cancer patients using bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med*. 2012 Apr 1;27(2):81–4.

219. Valero J, Peleteiro P, Henríquez I, Conde A, Piquer T, Lozano A, et al. Age, Gleason Score, and PSA are important prognostic factors for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. Results of The Uroncor Group (Uro-Oncological Tumors) of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR). *Clin Transl Oncol*. 2020 Aug 1;22(8):1378–89.
220. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001 11. 2001;1(1):34–45.
221. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Tian Z, Bandini M, Gandaglia G, et al. Location of Metastases in Contemporary Prostate Cancer Patients Affects Cancer-Specific Mortality. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Oct 1 16(5):376–384.e1.
222. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug 1;68(2):325–34.
223. Whitney CA, Howard LE, Posadas EM, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, et al. In Men with Castration-Resistant Prostate Cancer, Visceral Metastases Predict Shorter Overall Survival: What Predicts Visceral Metastases? *Eur Urol Focus*. 2017 Oct 1;3(4–5):480–6.
224. Joung JY, Jeong IG, Han KS, Kim TS, Yang SO, Seo HK, et al. Docetaxel Chemotherapy of Korean Patients with Hormone-refractory Prostate Cancer : Comparative Analysis between 1st-line and 2nd-line Docetaxel. *Yonsei Med J*. 2008 Oct 10;49(5):775.
225. Huggins C, Clark PJ. Quantitative Studies Of Prostatic Secretion : II. The Effect Of Castration And Of Estrogen Injection On The Normal And On The Hyperplastic Prostate Glands Of Dogs. *J Exp Med*. 1940 Dec 1;72(6):747.
226. Tanaka N, Nishimura K, Okajima E, Ina K, Ogawa O, Nagata H, et al. Docetaxel-based chemotherapy combined with dexamethasone 1 mg daily oral administration for castration-resistant prostate cancer: Long-term outcomes. *Int J Urol*. 2019;26(8):797–803.
227. Miyoshi Y, Uemura H, Nakamura M, Hasumi H, Sugiura S, Makiyama K, et al. Treatment of androgen-independent, hormone-refractory prostate cancer with docetaxel in Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2005 Jun;10(3):182–6.
228. Olbert PJ, Weil C, Hegele A, Hofmann R, Schrader AJ. Toxicity and efficacy of intermittent docetaxel chemotherapy for hormone refractory prostate cancer. *Aktuelle Urol*. 2009;40(3):164–8.
229. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant

- docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int*. 2010 Oct;106(7):974–8.
230. Kim M, Lee J, Jeong CW, Ku JH, Kim HH, Kwak C. Prostate-specific antigen kinetic profiles during androgen deprivation therapy as prognostic factors in castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015 May 1;33(5):203.e1-203.e9.
 231. Heck MM, Thalgott M, Retz M, Wolf P, Maurer T, Nawroth R, et al. Rational indication for docetaxel rechallenge in metastatic castration-resistant prostate cancer.
 232. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2011 Jan;107(2):234–9.
 233. Nayyar R, Sharma N, Gupta NP. Docetaxel-based chemotherapy with zoledronic acid and prednisone in hormone refractory prostate cancer: Factors predicting response and survival. *Int J Urol*. 2009 Sep;16(9):726–31.
 234. Nakai Y, Tanaka N, Ichikawa K, Miyake M, Anai S, Fujimoto K. Appropriate Number of Docetaxel Cycles in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Considering Peripheral Neuropathy and Oncological Control. *Chemotherapy*. 2020 Feb 1;65(5–6):119–24.
 235. Miyamae K, Kitani K, Hara K, Nakakuma K, Hamada Y, Yamasaki Y, et al. Clinical study of long-term docetaxel based chemotherapy treatment for patients with castration-resistant prostate cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2014 Oct 1;105(4):172–7.
 236. Kongsted P, Svane IM, Lindberg H, Sengeløv L. Clinical Impact of the Number of Treatment Cycles in First-Line Docetaxel for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr 1;15(2):e281–7.
 237. Kawahara T, Miyoshi Y, Sekiguchi Z, Sano F, Hayashi N, Teranishi J ichi, et al. Risk factors for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) predict long-term treatment with docetaxel. *PLoS One*. 2012 Oct 30;7(10).
 238. De Morrée ES, Vogelzang NJ, Petrylak DP, Budnik N, Wiechno PJ, Sternberg CN, et al. Association of Survival Benefit With Docetaxel in Prostate Cancer and Total Number of Cycles Administered: A Post Hoc Analysis of the Mainsail Study. *JAMA Oncol*. 2017 Jan 1;3(1):68–75.
 239. Poon DMC, Chan K, Lee SH, Chan TW, Sze H, Lee EKC, et al. Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer - the unanticipated real-world clinical experience. *BMC Urol* 2016 Mar 22.

240. Cindolo L, Natoli C, De Nunzio C, De Tursi M, Valeriani M, Giacinti S, et al. Safety and efficacy of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an Italian multicenter “real life” study. *BMC Cancer*. 2017 Nov 10;17(1).
241. Kwak C, Wu TTL, Lee HM, Wu HC, Hong SJ, Ou YC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer failing androgen deprivation and docetaxel-based chemotherapy: a phase II bridging study in Korean and Taiwanese patients. *Int J Urol*. 2014 Dec 1;21(12):1239–44.
242. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(7):1807–12.
243. Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, Birtle A, et al. Real-World Safety and Efficacy Outcomes with Abiraterone Acetate Plus Prednisone or Prednisolone as the First- or Second-Line Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Data from the Prostate Cancer Registry. *Target Oncol*. 2021 May 1;16(3):357–67.
244. Höfner T, Vallet S, Hadaschik BA, Pahernik S, Duensing S, Hohenfellner M, et al. Docetaxel followed by abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and predictive parameters in a large single center cohort. *World J Urol*. 2015;33:833–9.
245. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, et al. Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol*. 2020 Jun 1;15(3):301–15.
246. Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM, Haaland B. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. *Prostate*. 2017 May 1;77(6):639–46.
247. Demirci A, Bilir C, Gülbağcı B, Hacıbekiroğlu İ, Bayoğlu İ V, Bilgetekin İ, et al. Comparison of real-life data of abiraterone acetate and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Sci Reports* |. 2021;11:14131.
248. Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Kyriakopoulos CE, Lopes G. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol*. 2014 Mar 16;8:29–36.
249. Chang LW, Hung SC, Wang SS, Li JR, Yang CK, Chen CS, et al. Abiraterone

Acetate and Enzalutamide: Similar Efficacy in Treating Post Docetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Single Center Experience. *Anticancer Res.* 2019;39(7):3901–8.

250. Papazoglou D, Wannesson L, Berthold D, Cathomas R, Gillessen S, Rothermundt C, et al. Enzalutamide in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Retrospective Analysis of the Swiss Enzalutamide Named Patient Program. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Jun 1;15(3):e315–23.
251. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec 1;20(12):1730–9.

