

Prostat Kanseri Yol Haritası: Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri

Prof. Dr. Mert Başaran	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Sevil Bavbek	Amerikan Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü
Prof. Dr. Çağ Çal	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Şefik İğdem	Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi
Prof. Dr. Haluk Özen	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mustafa Özgüroğlu	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Serdar Özkök	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Gökhan Özyiğit	Hacettepe Üniversitesi Kanseri Enstitüsü Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Levent Türkeri	Acıbadem Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

(alfabetik sıra ile)

KISALTMALAR

ADT	Androjen baskılama tedavisi
ASAP	Atipik küçük asiner proliferasyon [<i>atypical small acinar proliferation</i>]
AUA	<i>American Urological Association</i> , Amerikan Üroloji Derneği
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRPC	Kastrasyona dirençli prostat kanseri [<i>castration-resistant prostate cancer</i>]
EAU	<i>European Association of Urology</i> , Avrupa Üroloji Derneği
eLND	Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> , Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
HGPIN	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi [<i>high grade prostatic intraepithelial neoplasia</i>]
HIFU	<i>High-intensity focused ultrasound</i>
HT	Hormonal tedavi
IMRT	Yoğunluk ayarlı radyoterapi [<i>intensity-modulated radiation therapy</i>]
KT	Kemoterapi
LHRH	<i>Luteinising-hormone-releasing hormone</i> , luteinizan hormon salgılatıcı hormon
LND	Lenf nodu diseksiyonu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PSA	Prostat spesifik antijen
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RP	Radikal prostatektomi
RT	Radyoterapi
SBRT	Stereotaktik radyoterapi [<i>stereotactic body radiotherapy</i>]
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
US	Ultrasonografi

ÖZET

GEREKÇE

Türkiye Birleşik Veri Tabanı verisine göre erkek nüfusta prostat kanseri ülkemizde 2006-2010 yılları arasında en sık görülen ikinci malignitedir (yaşa standardize insidans hızı, 27.9-33.8/yüzbin kişi) [Türkiye Kanser İstatistikleri, 2014; Prostattürk, 2010].

Kanda Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyinin belirlenmesiyle erken tanı konulabilmesi ve hastalığın uzun doğal seyir göstermesi prostat kanserinin yüksek prevalansını etkilemektedir [Horwich et al., 2013]. Yaygın görülmesi nedeniyle prostat kanserinin tanı, tedavi ve izlem sürecinin doğru yönetilmesi hasta ile hekim açısından önem taşıdığı gibi toplum sağlığı ve ulusal sağlık politikaları açısından da önemlidir. Bu beklentilerin karşılanabilmesi için prostat kanseri; üroloji, tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi başta olmak üzere farklı disiplinlerin birlikte çalışmalarını gerektirir.

Hastalığın tanı, tedavi ve izlem süreci üzerine literatürde çok sayıda çalışma ve bunlardan elde edilen kanıtlara dayanılarak farklı disiplinlerin bakış açısıyla oluşturulan, sürekli güncellenen uluslararası kılavuzlar [*National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) Tanı Kılavuzu 2014 [Carroll et al., 2014], NCCN Tedavi Kılavuzu 2015 [Mohler et al., 2015], *European Society of Medical Oncology* (ESMO) Kılavuzu 2015 [Parker et al., 2015], *American Urological Association* (AUA) Kılavuzu 2015 [Cookson et al., 2015] ve *European Association of Urology* (EAU) Kılavuzu 2015 [Mottet et al., 2015] vardır.

Klinik uygulamada sıklıkla bu kılavuzlar esas alınmakla birlikte hastanın özellikleri, ilk başvuru alanı, klinik olanaklar, ülkeye özgü koşullar ve klinisyenler arasında kılavuzlara uyumun sınırlı olması kılavuz tabanlı lokal uygulamalarda sorunlara neden olabilmektedir [Abdollah et al., 2013; Simonata et al. 2012]. Ayrıca disiplinlerarası tartışmalı konuların varlığı ve seçilmiş hastalardaki bulgulara dayanan bilimsel kanıtların klinik ve kişisel deneyimlerle çelişmesi de kılavuzların yaygın kullanımını engellemektedir.

Bu nedenlerle, prostat kanseri hastalarına yaklaşımın, bilimsel veriler ve genel kabul gören uluslararası kılavuzlar doğrultusunda yönetilmesi, kılavuzların ulusal koşullar ve klinik deneyimler ışığında değerlendirilmesi, klinisyenlerin bu değerlendirmelere dayanarak hazırlayacakları yeni materyallerden sürekli eğitim çalışmalarıyla günlük pratiğe taşınabilir.

AMAÇ

“Prostat Kanseri Yol Haritası”nın amacı, ülkemizde prostat kanseri hastalarının tanı, tedavi ve izlemi sürecinde görev alan farklı uzmanlık alanlarından hekimlerin klinik uygulamalarının uluslararası kılavuzlara uyumunu artırmak, prostat kanserine yaklaşımda ulusal asgari müştereklerin sağlanmasına katkıda bulunmaktır.

Bu çalışma; prostat kanserinin tanı, tedavi ve izlem sürecinde rol alan klinisyenlerin oluşturduğu Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi’nin, güncel uluslararası kılavuzlar ve bilimsel veriler ışığında Türkiye şartlarıyla birlikte bireysel klinik deneyimlerini dikkate alarak hazırladıkları hekimlere yönelik pratik önerilerini içermektedir.

HEDEF KİTLE

“Prostat Kanseri Yol Haritası”, ülkemizde prostat kanseri hastalarının tanı, tedavi ve izlemi sürecinde görev alan tıbbi onkolog, ürolog, radyasyon onkoloğu ve ilgili diğer uzmanlık alanı hekimlerine yönelik hazırlanmıştır.

İÇERİK

“Prostat Kanseri Yol Haritası”; prostat kanseri tarama, evreleme, tanı, tedavi, izlem aşamalarında güncel kılavuzların özetini, Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi’nin bu başlıklardaki görüşlerini ve hekimlere yönelik pratik önerilerini, bu öneriler doğrultusunda oluşturulan pratik akış şemalarını içermektedir. Her bir başlık altında önce NCCN, ESMO, EAU ve AUA kılavuzlarının son güncellemelerindeki önerileri tablolar halinde özetlenmekte, sonrasında bu başlık ile ilgili Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi’nin görüşü mavi kutucuklarda verilmektedir. Son bölümde yer alan akış şemaları, Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi’nin görüşleri esas alınarak pratik uygulamaya yönelik olarak oluşturulmuştur. Prostat kanserinde hastaların klinik tablolarının geniş farklılığı dikkate alınarak, bu şemalardan genel yaklaşım açısından faydalanılmalı, her hastaya bire bir uygulanmasının mümkün olmayacağı akılda tutulmalıdır.

“Prostat Kanseri Yol Haritası” tek başına bir kılavuz olmayıp, hekimlerimize klinik uygulamalarında öneriler sunma amacıyla, mevcut kılavuzların ülkemiz ihtiyaçlarına ve klinik tecrübelerine göre yorumlanmasıdır.

1. TARAMA

Prostat kanseri taramasının hangi düzeyde ve kimlere yapılacağı en tartışmalı konulardan birisidir. Toplum genelinde tarama (toplumsal tarama ya da saha taraması) yerine seçilmiş erkeklerde yapılan taramanın (oportunistik ya da fırsatçı tarama) ileri evrede hastalığı olan önemli sayıda hastanın atlanmasına yol açabileceği ileri sürülürken [Auffenberg and Meeks, 2013; Carter et al., 2013], toplum-tabanlı taramanın yaşam tehdidi oluşturmadığı için tedavi almasına gerek olmayan hastaların saptanmasına yol açarak tanı ve tedavi ile ilişkili risk ve zararları artırdığı savunulmaktadır [Loeb, 2014]. Bu alanda yapılan meta-analiz çalışmaları, toplumsal taramanın prostat kanseri ve lokalize hastalık tanısı konulma sıklığını artırdığını ancak hastalarda sağkalım oranında artış sağlamadığını göstermektedir [Ilic et al. 2013].

PROSTAT KANSERİ TARAMASI ÜZERİNE KOMİTE GÖRÜŞÜ (Akış Tablosu 1)

- Prostat kanseri tanısı için toplumsal (saha) tarama¹ ve oportunistik (fırsatçı) tarama² yapılabilir.
- Onüç yıllık izlem verisinin eklenmesiyle güncellenen ERSPC çalışmasının verileri izlem süresi uzadıkça prostat kanserine bağlı ölüm oranlarındaki azalmanın devam ettiğini (%21) göstermektedir [Schröder et al., 2012]. Ancak tarama ile elde edilen mortalite oranındaki düşüşün karşılığı olarak kurtarılan hasta başına taranması ve tedavi edilmesi gereken hasta sayılarında da azalma vardır (taranması gereken hasta sayısı 9 yıllık izlemde 1410, 13 yıllık izlemde 781; tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 9 yıllık izlemde 48, 13 yıllık izlemde 27) [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012].
- Asemptomatik bireylerin rutin olarak prostat kanseri için saha taraması birinci basamak sağlık hizmetlerinde gerekli değildir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın da resmi görüşü bu yöndedir.
- Sonuç olarak, ERSPC çalışmasının bulguları da dikkate alındığında literatür verilerine göre toplumsal taramanın mortaliteyi azaltıcı etkisi yoktur. Bu nedenle herhangi bir üriner sistem yakınması olan, hiçbir semptomu olmayan ama kişisel olarak tarama isteyen, 65 yaş üzerinde olan ya da ailesinde prostat kanseri hikayesi olan (birinci derece ilk akrabada 2 kat, birinci derece ikinci akrabada 3-4 kat risk artışı) hastalara serum total PSA testi ve parmakla rektal muayene [rektal tuşe] aracılığı ile fırsatçı tarama yapılabilir.**
- Prostat kanseri taramasında serum total PSA ölçüm sonucunun mutlaka parmakla rektal muayene bulgusuyla beraber değerlendirilmesi gereklidir.

Farklı Görüşler

Prostat kanseri taraması için belirtilen farklı görüşler şunlardır:

- Türkiye'de genel ve bölgesel toplum-tabanlı epidemiyolojik veri eksikliği vardır. Bu nedenle "toplumsal tarama gerekli değil" kararının zemini tartışmalıdır.
- Toplumsal tarama önermeyen çalışmaların birincil değerlendirme kriterinin mortalite olması tartışmaya açıktır. Kanser gibi ciddi bir toplumsal sorun için tarama kararı mortalite ya da farmakoeкономи verisinin yanında toplumsal verilerle de desteklenmelidir.
- Ülkemizde serumda total PSA ölçümü için laboratuvar kalibrasyon standardizasyonu gelişme aşamasındadır, bu nedenle ölçüm sonuçları laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir.

¹ **Toplumsal tarama:** Toplum genelinde tüm yetişkin erkeklerin prostat kanseri varlığı açısından değerlendirilmesidir.

² **Oportunistik ya da fırsatçı tarama:** Herhangi bir üriner semptomla ya da kontrol amaçlı doktora başvuranların ya da risk faktörü taşıyan bireylerin prostat kanseri varlığı açısından değerlendirilmesidir.

2. TANI

Prostat kanserinde kesin tanı için tek yöntem biyopsidir. Ancak biyopsi yapılacak hastanın seçimi, gereksiz tanı/tedaviyi önlemek için özel önem taşır. Birçok dezavantajı (düşük özgüllük [*specificity*] ve pozitif öngörü değeri [*positive predictive value*], kesin sınır değerinin [*cut-off value*] belirlenmesinde zorluk vb.) olmasına karşın, PSA prostat kanseri tanısında en sık kullanılan belirteçtir [Horwich et al., 2013; Carroll et al., 2014]. Bu kısıtlılıkları nedeniyle PSA'nın farklı formlarının ya da kinetiğinin kullanımı önerilmiş, ancak son çalışmalar hiçbir biyobelirtecın tek başına tanıda yeterli olmadığını ve çok değişkenli tanısıl yaklaşımın gerekli olduğunu ortaya koymuştur [Horwich et al., 2013]. Bu değişkenler arasında parmakla rektal muayene prostat kanseri tanısında hala yaygın olarak önerilmektedir. Kanselerin çoğunun prostatın periferik alanında yerleşimi ve tümör hacminin ≤ 0.2 ml olduğunda muayene sırasında saptanabilmesi önemlidir [Mottet et al., 2015]. PSA düzeyi yüksek olmayan hastalarda (<3 ng/ml), pozitif parmakla rektal muayene bulgusunun kanser belirleme olasılığı 2.5 kat artar [Thompson et al., 2006].

PROSTAT KANSERİ TANISI ÜZERİNE KOMİTE GÖRÜŞÜ (Akış Tablosu 2)

- Üriner sistem yakınması bulunan ya da asemptomatik olmasına rağmen kontrol amacıyla başvuran erkeklerde parmakla rektal muayene ve serum total PSA düzeyine bakılarak fırsatçı yöntemle prostat kanseri taraması yapılmalıdır.

İlk biyopsi kararı

- Parmakla rektal muayene bulgusu ve/veya serum total PSA düzeyinde şüphe uyandıran artışlar biyopsi kararı için yeterlidir. Biyopsi kararı öncesi PSA en az iki defa ölçülmelidir.
- Serbest PSA'nın laboratuvarında ölçümü teknik zorluklar içerir. Bu nedenle serbest PSA'nın güvenilirliği, total PSA değerine katkısı ve biyopsi kararında yeri sınırlıdır.
- Normal olarak tanımlanabilecek serum total PSA değeri yoktur. EAU Kılavuzu, sınır vermeksizin yükselen ve kalıcı yüksek kalan PSA düzeyini biyopsi kararı için yeterli kabul etmekte iken NCCN ve ESMO Kılavuzları 3.0 ng/ml üzeri değerlerde biyopsi önermekte, PSA kinetiğinin ise önemsiz olduğunu vurgulamaktadır.
- PSA düzeyi, prostat boyutu ve yaş ile beraber değerlendirilmelidir.
- Total PSA düzeyinde artış saptanan erkeklerde antibiyotik tedavisi ile PSA düzeyinde değişim olması ya da olmaması biyopsi kararına etki edemez. PSA değerini düşürmek amacıyla uzun süreli antibiyotik kullanımı biyopsi sonrası septik sorunların yaşanma sıklığını artırdığı için uygulanmamalıdır.
- Prostat kanseri tanısı koymak için transüretal olarak prostatın rezeke edilmesi (TURP) doğru bir yöntem değildir.

Biyopsi tekniği

- Prostat biyopsisi, TRUS eşliğinde aşağıdaki şemaya göre en az 10-12 odaktan yapılmalıdır.

İlk biyopsi sonucu

- Benign (selim) ise izlem yapılmalıdır.
- Kanser ise tedavi açısından değerlendirilmelidir.
- ASAP ya da çok odakta HGPIN ise tekrar biyopsi yapılmalıdır.

Tekrar biyopsi (rebiyopsi)

- İlk biyopside ASAP ya da çok odakta HGPIN saptanması veya ilk biyopsi sonucu benign olan erkeklerin izleminde total PSA'nın yükselmeye devam etmesi veya yeni muayene bulgusu ortaya çıkması tekrar biyopsi yapılmasını gerektirir.
- Tekrar biyopsi satürasyon tekniği ya da genişletilmiş biyopsi (transisyonel zonu da dahil ederek) şeklinde yapılmalıdır.
- ASAP ve çok odakta HGPIN arasındaki ayrım tekrar biyopsi alınması ile yapılamaz.
- Tekrar biyopsi sonucu benign ise hasta izleme alınmalı, anormal (ASAP ya da çok odakta HGPIN) ise tekrar biyopsi prosedürü tekrarlanmalıdır.
- Tekrar biyopsisin ne zaman yapılacağı konusunda hekimler arasında görüşbirliği bulunmamaktadır. Genel olarak ilk biyopsiden 3-6 ay sonra yapılması önerilir.

Satürasyon biyopsisi

- Transrektal ya da transperineal olarak yapılabilir. Genel olarak 12 odak biyopside örnek alınan odaklardan daha lateral ve medialden birer fazla örnek alınması ve ek olarak transisyonel zondan da örnek alınması şeklinde uygulanır.

Aktif izlemde biyopsi

- Aktif izleme alınan hastalara kanserin özelliklerini kesinleştirmek için tanıdan sonraki ilk 3-6 ay içerisinde satürasyon ya da genişletilmiş biyopsi yapılmalıdır. İlk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir PSA ve rektal tuşe; 3-6 ay biyopsi yapılmadıysa, birinci yıl sonunda ve sonra iki yılda bir izlem biyopsileri yapılmalıdır.

Multiparametrik MRG

- Avantajı:** Gelecekte ilk tarama aşamasında ya da ikinci biyopsi yerine kullanılabilecek, non-invasif bir tekniktir.
- Dezavantajı:** Yüksek dereceli tümörler daha çok, düşük dereceliler daha az tanı almaktadır. Ülkemiz koşullarında multiparametrik MRG henüz biyopsiyi kesin olarak yönlendirmemektedir. MRG protokolü net ve standart değildir.

3. EVRELEME

Prostat kanserinde en uygun tedavinin planlaması risk değerlendirmesine göre gerçekleştirilir. Kanserin organa sınırlı olma, bölgesel lenf nodlarına yayılım gösterme, uzak metastaz yapma özelliklerinin değerlendirilmesine evreleme denir [Mohler et al., 2015]. Radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi [BT], MRG) ya da kemik sintigrafisi evrelemede kullanılan yöntemlerdir.

TNM sisteminde, prostat kanserinin organ içine sınırlı olma durumu T evrelemesi (parmakla rektal muayene, PSA, TRUS ve multiparametrik MRG ile); lenf nodu tutulumu N evrelemesi (BT, MRG ve lenf nodu örnekleme ile); ve uzak metastaz M evrelemesi (torakoabdominal BT ve kemik sintigrafisi) ile tanımlanır [Mottet et al., 2015].

PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİ ÜZERİNE KOMİTE GÖRÜŞÜ (Akış Tablosu 3)

- Evrelendirmenin amacı organa sınırlı hastalık, lokal yayılım ve metastaz varlığını belirleyerek hastanın en uygun tedaviyi almasını sağlamaktır.
- Evrelemede T evresi, PSA ve Gleason skoru aracılığıyla risk grupları saptanır ve tedavi seçeneği belirlenir.
- NCCN Kılavuzuna göre risk grupları çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek, metastatik olarak detaylı altı sınıfa ayrılmıştır. Ancak daha basit ve pratik olması açısından prostat kanseri risk sınıflamasında D'Amico sisteminin kullanımı önerilmektedir [D'Amico et al., 1998].

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 cT3-4 veya cN+
	Lokalize			Lokal ileri

- Orta ya da yüksek risk grubundaki kanserlerin klinik olarak önemli olduğu kabul edilir.
- Düşük risk taşıyan hastalarda radyolojik ve nükleer tıp yöntemleri kullanılarak yapılan görüntüleme çalışmaları uygulanmayabilir.
- Orta risk grubunda, PSA <10 ng/ml veya birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT, MRG yapılması önerilir.
- Yüksek risk grubundaki tüm hastalara kemik sintigrafisi, BT, MRG yapılmalıdır.

4. TEDAVİ

Prostat kanserinde tedavi, cerrahi (radikal prostatektomi, RP), radyoterapi (RT) ve hormonal tedavi (HT) yaklaşımlarının risk gruplarına göre tek başına ya da birlikte kullanımı ile gerçekleştirilir.

Prostat kanserinde tedavinin belirlenmesi tartışmalı alanlardan birisidir. Bunun temel nedenleri:

- hastaların yaşam beklentisine ve genel sağlık durumuna göre tedavinin değişkenlik göstermesi,
- uzmanlık alanları arasında tartışmalı konuların varlığı,
- kılavuzlar arasında farklılıklar olabilmesi,
- klinik uygulamaya kılavuz önerilerinin birebir yansıtılmasında zorluklar olması,
- literatürde tedaviye ve kılavuzlara temel oluşturan klinik çalışmaların çoğunlukla retrospektif verilere dayalı, kanıt değeri sınırlı çalışmalar olmasıdır.

Bunların sonucunda, prostat kanseri tedavisinde hekimin ve hastanın tercihiyle göre benzer klinik durumlarda birbiri yerine uygulanabilecek farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Bu bölümde sırasıyla EAU, ESMO, NCCN ve AUA Kılavuzları'ndaki prostat kanseri tedavi yaklaşımları her kılavuzun kendi sınıflaması esas alınarak özetlenip, Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi'nin düşük, orta ve yüksek riskli ve ileri evre prostat kanseri için tedavi önerileri verilecektir.

PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ ÜZERİNE KOMİTE GÖRÜŞÜ (Akış Tablosu 4)

Tüm risk grupları için genel ilkeler

- Prostat kanserinde tedavi seçimi hastanın da dahil edildiği multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır.
- Tedavi kararı verilirken, hastanın yaşı, yaşam beklentisi (en az 10 yıl), performansı, eşlik eden sağlık sorunları ve aile öyküsü dikkate alınmalıdır.

Düşük riskli prostat kanseri

Tedavi seçenekleri:

- Aktif izlem
- RT
- Cerrahi (RP)

Çalışmalar arasında mutlak görüş birliği olmasa da, aktif izlem için uygun hastanın belirlenmesinde aşağıdaki ölçütler dikkate alınır:

- Biyopsi örneklerinde 2-3'ten az odakta tümör olması
- Herhangi bir biyopsi odağında %50'den fazla tutulum olmaması
- PSA <10 ng/ml
- Gleason skoru <4

Bu kriterlerin tümünü karşılayamayan hastalara düşük risk grubunda olsalar dahi klinik önemli olduğu için tedavi (RT ya da cerrahi) uygulanmalıdır.

Aktif izlemde şunlar yapılır:

- İlk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir total PSA ve yıllık parmakla rektal muayene
- Tanı sonrası 3-6 ayda biyopsi yapılmıyorsa, birinci yıl sonunda ve sonra iki yılda bir tekrar biyopsi

Aktif izlemde çıkıp tedaviye geçiş (klinik önem kazanma) kriterleri:

- PSA ikilenme zamanı [*doubling time*] <1-3 yıl
- Biyopside Gleason skoru yükselmesi
- Hastanın izlemi tolere edememesi

Orta riskli prostat kanseri

Tedavi seçenekleri:

- Radikal RT ± HT (6-9 ay kısa dönem)
- Cerrahi (RP)

Yüksek riskli prostat kanseri

Bu grup:

- metastaz olmayan
- ve yüksek riskli klinik bulguları olan
- veya lenf nodu pozitifliği olan hastalardır.

Tedavi seçenekleri:

- Radikal RT ± HT (2-3 yıl uzun dönem)
- Cerrahi (RP)

Bu risk grubundaki hastalarda tek modalite ile tedavi başarısı düşük olduğundan, tedavi kararının ayrıntılı evreleme ve mutlak multidisipliner yaklaşım ile verilmesi önerilmektedir.

RP sonrası RT

1. Adjuvan RT uygulanması önerilen durumlar:

- Ekstraprostatik tutulum
- Cerrahi sınır pozitifliği
- Lenf nodu pozitifliği (HT ile beraber)
- Veziküloseminalis tutulumu

2. Kurtarma RT uygulanabilecek durumlar:

- Hedeflenen en düşük PSA değerine ulaşılamaması
- RP sonrası izlemde PSA artışı (PSA değeri 0.2 ng/ml ulaşmadan önce kurtarma RT önerilir.)

PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ ÜZERİNE KOMİTE GÖRÜŞÜ (*devam*)

(Akış Tablosu 4)

İleri evre hastalık

1. Biyokimyasal nüks (non-metastatik PSA nüksü) (örn. tedavi sonrası PSA artışı)
2. Metastatik prostat kanseri

1. Biyokimyasal nüks

Biyokimyasal nüks, tedavi edilen (cerrahi veya RT) hastada PSA yüksekliği saptanmasıdır.

Bu hastalarda hangi tedavinin uygulanacağı hastalığın özelliklerinin yanı sıra hastanın bulunduğu yerdeki imkanlarla ilişkilidir. Ancak karar aşamasında aşağıdaki değerlendirmeler belirleyicidir:

- Önceki tedavi
- Yaşam beklentisi
- Genel durum (performans durumu)
- PSA ikilenme hızı

Tedavi seçenekleri:

- Kurtarma RT (önceden cerrahi görmüş hastalarda)
- Kurtarma cerrahisi ya da kriyoterapi / fokal tedavi gibi alternatif tedavi yöntemleri (günümüz şartlarında önceden RT görmüş hastalarda) Kurtarma cerrahisi uygulanacak hastalar morbidite oranlarının yüksekliği açısından bilgilendirilmelidir.
- ADT (önceden cerrahi ve/veya RT)
- İmmünoterapi (önceden cerrahi ve/veya RT)
- İzlem (önceden cerrahi ve/veya RT)

İzleme alınan hastalar için, izlemde kaldığı sürece aşağıdaki işlemler yapılmalıdır:

- 6 ayda-1 yılda bir görüntüleme ile metastaz taraması
- 3 ayda bir PSA ölçümü

2. Metastatik prostat kanseri

- Prostat kanseri ilk tanıda metastatik olarak belirlenebildiği gibi izlemde de metastatik hale gelebilir.
- Metastatik hastalık için, sistemik tedaviler uygulanır.
- Metastatik prostat kanseri temel olarak ikiye ayrılır:
 - ADT duyarlı [*hormon naïve*] olanlar (hiç HT almamış)
 - Kastrasyona dirençli olanlar (daha önce çok defalar HT almış)

PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ ÜZERİNE KOMİTE GÖRÜŞÜ (devam)

(Akış Tablosu 4)

A. Hormon duyarlı metastatik prostat kanseri

Tedavi seçenekleri:

- Kemoterapi alabilecek performans durumundaki hastalarda ADT (örn. LHRH analogları veya bilateral orşiyektomi veya LHRH antagonisti) + KT
- Yaş, komorbidite gibi nedenlerle performans durumu kemoterapi almaya uygun olmayan hastalarda ADT (örn. LHRH analogları veya bilateral orşiyektomi veya LHRH antagonisti)
- Tedavisiz izlem (progresyon olduğunda değerlendirme)

- Son klinik çalışmalar, metastatik hastalıkta ADT ile eşzamanlı olarak KT uygulanmasının yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bunlardan ilki olan CHAARTED çalışmasında yeni tanı aldığında metastatik olan yüksek volümlü hastalarda androjen baskılanmasına ilave edilen 6 kür dosetaksel tedavisi ile sağkalımda ileri derecede anlamlı artış gösterilmiştir [Sweeney et al., 2015]. Bunu takip ederek STAMPEDE çalışması, metastatik tanı konan, takipte metastaz gelişen hastalarda, risk grubu ayırd etmeksizin, kemoterapinin sağkalıma katkısı olduğunu göstermiştir [James, 2015]. 2015 ESMO kılavuzu, metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tedavisinde, ADT ile birlikte dosetaksel uygulanmasını, kemoterapi alabilecek kadar performansı iyi her hastada önermektedir [Parker et al, 2015].
- Androjen baskılanması kastrasyona direnç geliştiği zaman da sürdürülmelidir.

B. Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (CRPC)

Kastrasyon direnci tanımı [Mottet et al., 2015]:

- Serum testosteron <50 ng/dl veya 1.7 nmol/l ve
- Biyokimyasal progresyon (en az birer hafta ara ile ardışık 3 PSA ölçümünün ikisinde >%50 PSA yükselmesi, PSA >2 mg/ml)
ya da
Radyolojik progresyon (kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi ya da var olan bir yumuşak doku lezyonunda RECIST kriterlerine göre büyüme olması)

Tedavi seçenekleri:

1. Dosetaksel öncesi
 - Abirateron
 - Enzalutamid
 - İmmünoterapi (minimal metastatik semptomsuz hastalık için)
2. Dosetaksel sonrası
 - Kabazitaksel
 - Abirateron
 - Enzalutamid

Bu tedaviler sırasında ADT sürdürülmelidir.

Kemik metastazı olan CRPC

Tedavi seçenekleri:

- Kemik hedefli ajanlar (zoledronik asit [bifosfonat], denosumab [RANK-ligand inhibitörü])
- Radyum-223 (sadece kemik metastazı olan CRPC hastalarında dosetaksel öncesinde ve sonrasında)
- Gerekli olgularda palyatif RT
- Diğer destekleyici tedavi yaklaşımları

5. TEDAVİ SONRASI İZLEM

PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SONRASI İZLEM YAKLAŞIMINDA KOMİTE GÖRÜŞÜ

RP sonrası izlem

- Organa sınırlı prostat kanserinde amaç tek bir tedavi yöntemiyle hastalığın yaşam boyu kontrol altına alınması, yaşam tehdidi olmaktan çıkarılmasıdır. RP sonrası hastalığın tekrarlama olasılığı nedeniyle izlemi zamanında ikinci etkin tedavinin yapılmasına olanak tanır. Özellikle tanı ve tedavinin uygulandığı anda genç yaşta olan hastalarla kötü prognostik özelliklere olgularda izlem son derece önemlidir.
- Bu gerekçelere rağmen hekimler arasında geniş kabul görerek uygulanan bir izlem takvimi bulunmamaktadır.
- Tanı aşamasındaki başarısı tartışmalı olmakla birlikte izlemde PSA tek başına çoğunlukla yeterlidir. PSA ya ek olarak parmakla rektal muayene ile prostat lojunun değerlendirilmesi akılcı bir yaklaşımdır.
- Özellikle kötü prognoz kriterlerine sahip hastalarda ilk iki yıl 3 ayda bir, daha sonraki iki yıl 6 aylık izlemler, ardından da yıllık izlemler etkin olacaktır.
- İzlemde klinik gereklilik yoksa (ek tedavi planlaması gibi) ve hastalarda herhangi bir semptom bulunmuyorsa görüntüleme yöntemleri kullanılmayabilir.

RT sonrası izlem

- Olgularda ilk iki yıl 3 ayda bir, 5. yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir kontrol yapılması önerilir. İzlemde fizik muayene ve toksisite değerlendirmesi (gastrointestinal, genitoüriner ve erektil disfonksiyonlar), tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve total PSA değerlendirmesi yeterlidir. PSA yükselmesi durumunda veya semptomlara göre ilave radyolojik görüntüleme yapılması önerilir. HT uygulanan olgularda testosteron ölçümünün yapılması da önerilir.

KT sonrası izlem

- Son yıllarda günlük kullanıma giren, hormonal yollara etkili ilaç tedavilerine rağmen taksan grubu kemoterapötikler özellikle kastrasyona dirençli prostat kanserinde önemli bir tedavi basamağını oluşturmaktadırlar.
- KT başlanan hastalar tedavi uygulamalarının ardışık ve göreceli uzun süreli olmasından dolayı prostat kanserinin yanı sıra aldıkları tedavinin yan etkileri açısından yakın hekim takibindedirler.
- Bu hasta grubunda da total PSA hastalığın progresyonunu izleme tek başına yeterli olmayabilir. Dolaylı testler olarak serum LDH ve alkalin fosfataz düzeylerinin belirlenmesinde yarar vardır. Ayrıca gerektiğinde hastaların semptomları da dikkate alınarak bir yıldan kısa sürelerle görüntüleme yöntemlerinin kullanılması uygundur.

HT sonrası izlem

- ADT'ler, RT uygulamalarındaki neoadjuvan kullanım dışında olası sistemik hastalığın varlığına işaret eder.
- Androjenler hücrede PSA üretimini sağlayan en önemli etken olduğu için HT'ye alınan yanıt ve etkinliği takip etmede serum total PSA düzeyinin ölçülmesi akılcı bir yöntemdir.
- Serum PSA düzeyinin belirlenme sıklığı hastanın ve hastalığın özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. ADT başladığında PSA düzeyi çok yüksek olan hastalarda tedaviyle gerilemenin en az seviyesini belirlemek için 3 aylık izlemler yeterlidir. Sonrasında kastrasyon etkisinin takibi için 6 ay aralıklarla PSA izlemi ve artış olması durumunda testosteron düzeyinin de ölçümü yapılmalıdır.
- Uzun süreli androjen baskılaması uygulamalarında kemik mineral yoğunluğu belirlenerek gerektiğinde koruyucu tedavi verilmelidir. HT'nin süresi arttıkça anemi, metabolik, kardiyovasküler ve psikolojik ciddi sorunlarla karşılaşma olasılığı artacağından takibi uygun olur.
- Kastrasyona direnç gelişimi ile beraber hücrelerin PSA üretim düzeyi öngörülemez için ve özellikle Gleason skoru ≤ 8 olan HT hastalarında bir yıldan kısa süreli olmamak üzere görüntüleme yöntemleri ile tarama kullanılmalıdır.

Kastrasyon sonrası destek yaklaşımları

Uzun yaşam süresi olan ve bu sürenin büyük bir kısmını kastrasyonlu olarak geçiren ileri prostat kanseri hastalarında sağlıklı yaşamın sağlanması için ilk hedef kastrasyondan kaynaklanan yan etkilerin önlenmesi ve tedavisidir.

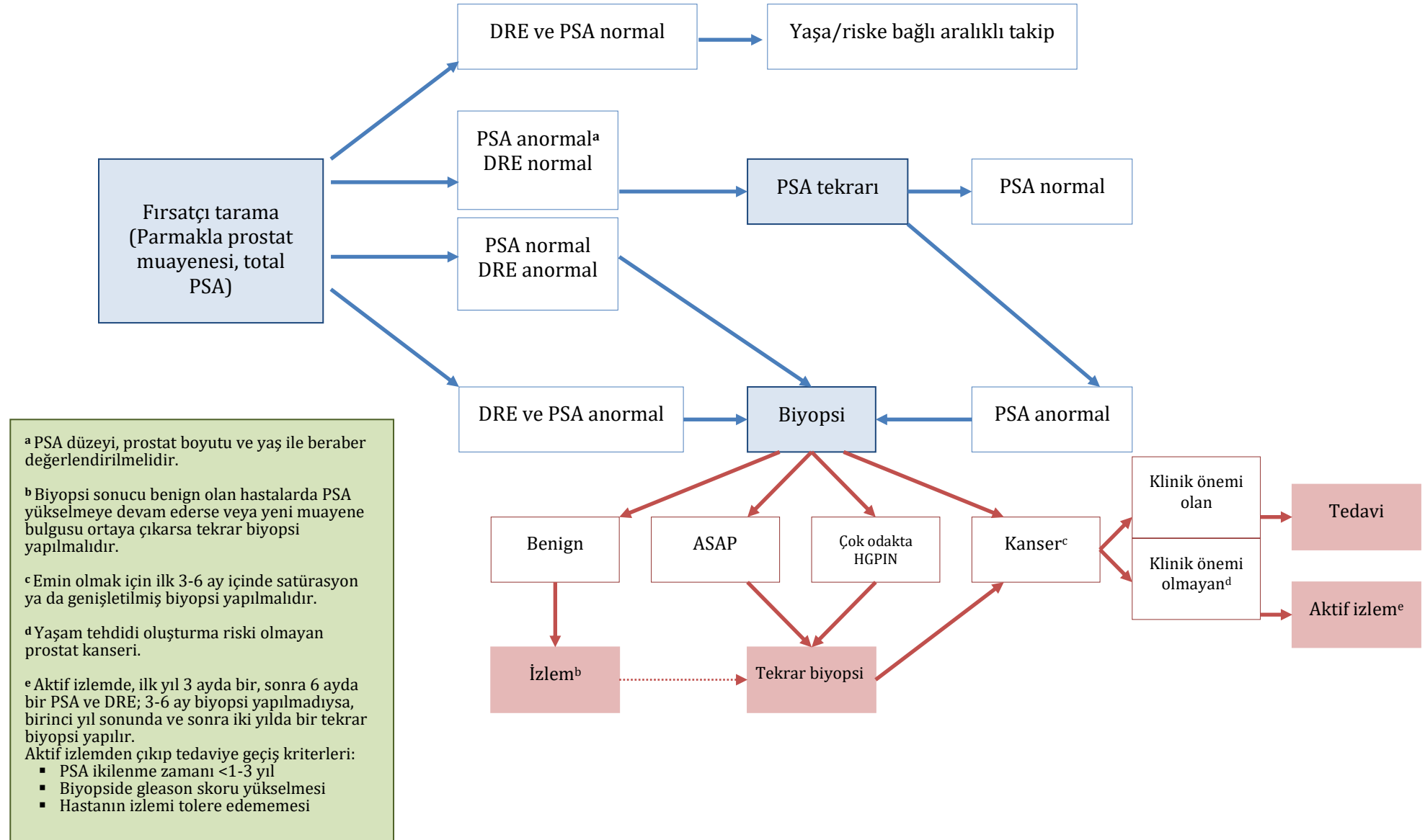
Bu amaçla aşağıdaki destek yaklaşımlarının uygulanması önerilir:

- Diyet ile vücut yağ oranının azaltılması ve insulin direncinin önlenmesi
- Egzersiz ile kas gücünün artırılması, vücut yağ oranının azaltılması ve insulin direncinin önlenmesi
- D vitamini ve kalsiyum replasmanı ile kemik yoğunluğunun izlenmesi
- Psikososyal destek

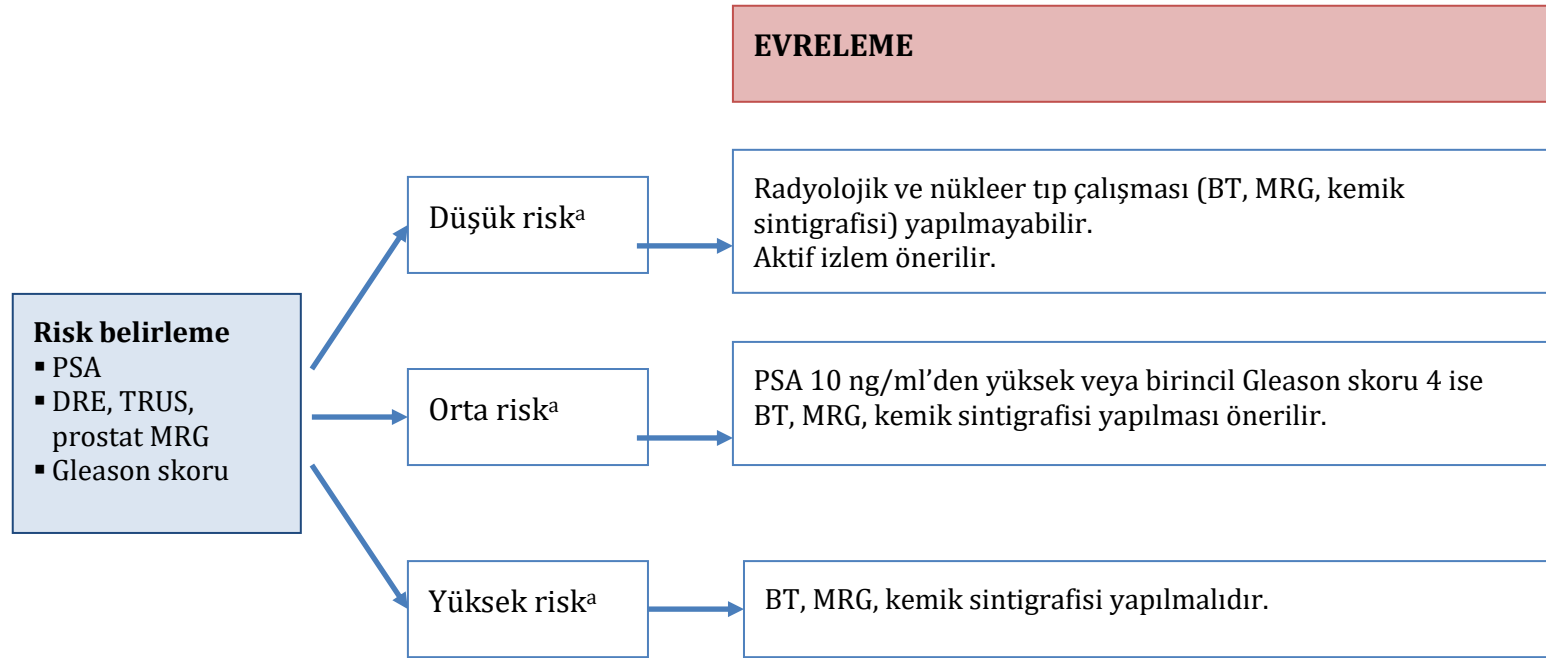
KAYNAKLAR

1. Abdollah F, Abdo A, Sun M, Schmitges J, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: adherence and accuracy of the recent guidelines. *Int J Urol*. 2013 Apr;20(4):405-10.
2. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6.
3. Auffenberg GB, Meeks JJ. Application of the 2013 American Urological Association early detection of prostate cancer guideline: who will we miss? *World Urol*. 2014 Aug;32(4):959-64.
4. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Catalona WJ, Dahl DM, Davis JW, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP 3rd, Kawachi MH, Lange PH, Loughlin KR, Lowrance W, Maroni P, Mohler J, Morgan TM, Nadler RB, Poch Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419-26.
5. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Catalona WJ, Dahl DM, Davis JW, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP 3rd, Kawachi MH, Lange PH, Loughlin KR, Lowrance W, Maroni P, Mohler J, Morgan TM, Nadler RB, Poch M, Scales C, Shanefelt TM, Vickers AJ, Wake R, Shead DA, Ho M. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Sep;12(9):1211-9.
6. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol*. 2015 Feb;193(2):491-9.
7. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Nov;110(9):1228-42.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition*, New York; Springer; 2010.
10. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. 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.
11. Gleason DF. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M (ed). *Urologic Pathology: The Prostate*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, pp 171-197.
12. Hegde JV, Mulkern RV, Panych LP, Fennessy FM, Fedorov A, Maier SE, Tempany CM. 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;37(5):1035-54.
13. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V; Panel Members; European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1141-62.
14. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD004720.
15. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):17778-86.

16. James ND. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). 2015 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 5001)
17. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int. 2014 Sep;114(3):323-5.
18. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer, version 1.2015.
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
19. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376-81;discussion 1381.c
20. Mottet N, Bellmunt J, Briers M, et al. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2015. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649-55.
22. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2011 Apr;7(4):497-506.
23. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 (suppl 5):v69-v77.
24. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU International. 2013;111(5):753-760.
25. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Mänttinen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ESRPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):981-90.
26. Shah TT, Ahmed H, Kanthabalan A, Lau B, Ghei M, Maraj B, Arya M. Focal cryotherapy of localized prostate cancer: a systematic review of the literature. Expert Rev Anticancer Ther. 2014 Nov;14(11):1337-47.
27. Simonato A, Varca V, Gacci M, Gontero P, De Cobelli O, Maffezzini M, Salvioni R, Carini M, Decensi A, Mirone V, Carmignani G. Adherence to Guidelines among Italian Urologists on Imaging Preoperative Staging of Low-Risk Prostate Cancer: Results from the MIRROR (Multicenter Italian Report on Radical Prostatectomy Outcomes and Research) Study. Adv Urol. 2012;2012:651061.
28. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
29. TC Sağlık Bakanlığı. Türk Halk Sağlığı Kurumu. Kanseri Daire Başkanlığı. Türkiye Kanseri İstatistikleri. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf
http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf
30. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):529-34.
31. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol. 2006 Sep;50(3):498-505.
32. Zorlu F. Üroonkoloji Derneği Adına. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK). <http://uroonkoloji9.naklenkongre.com/sunumlar/210800.pdf>

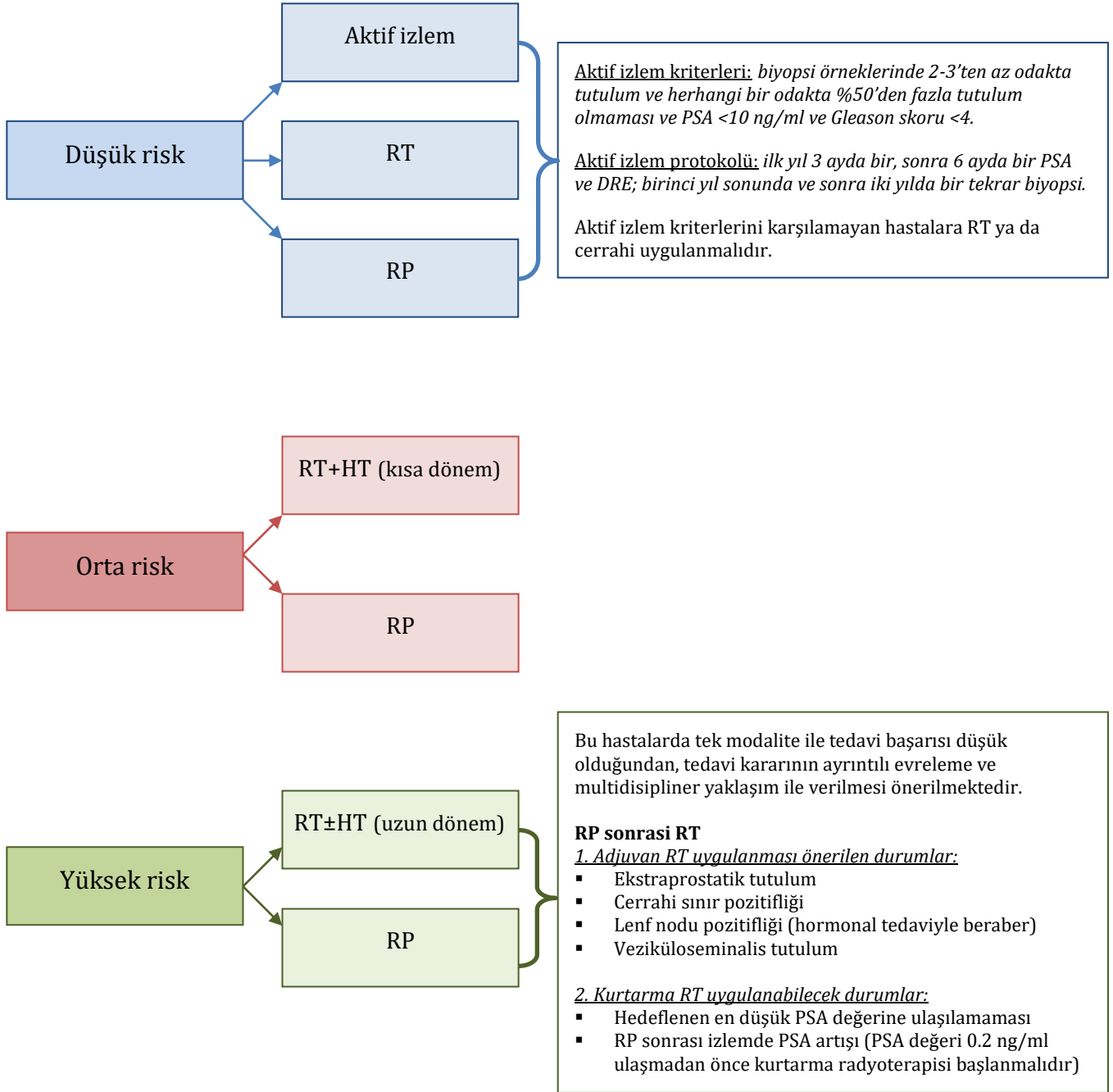


AKIŞ TABLOSU 1. PROSTAT KANSERİ İÇİN ÖRNEK TARAMA VE TANI

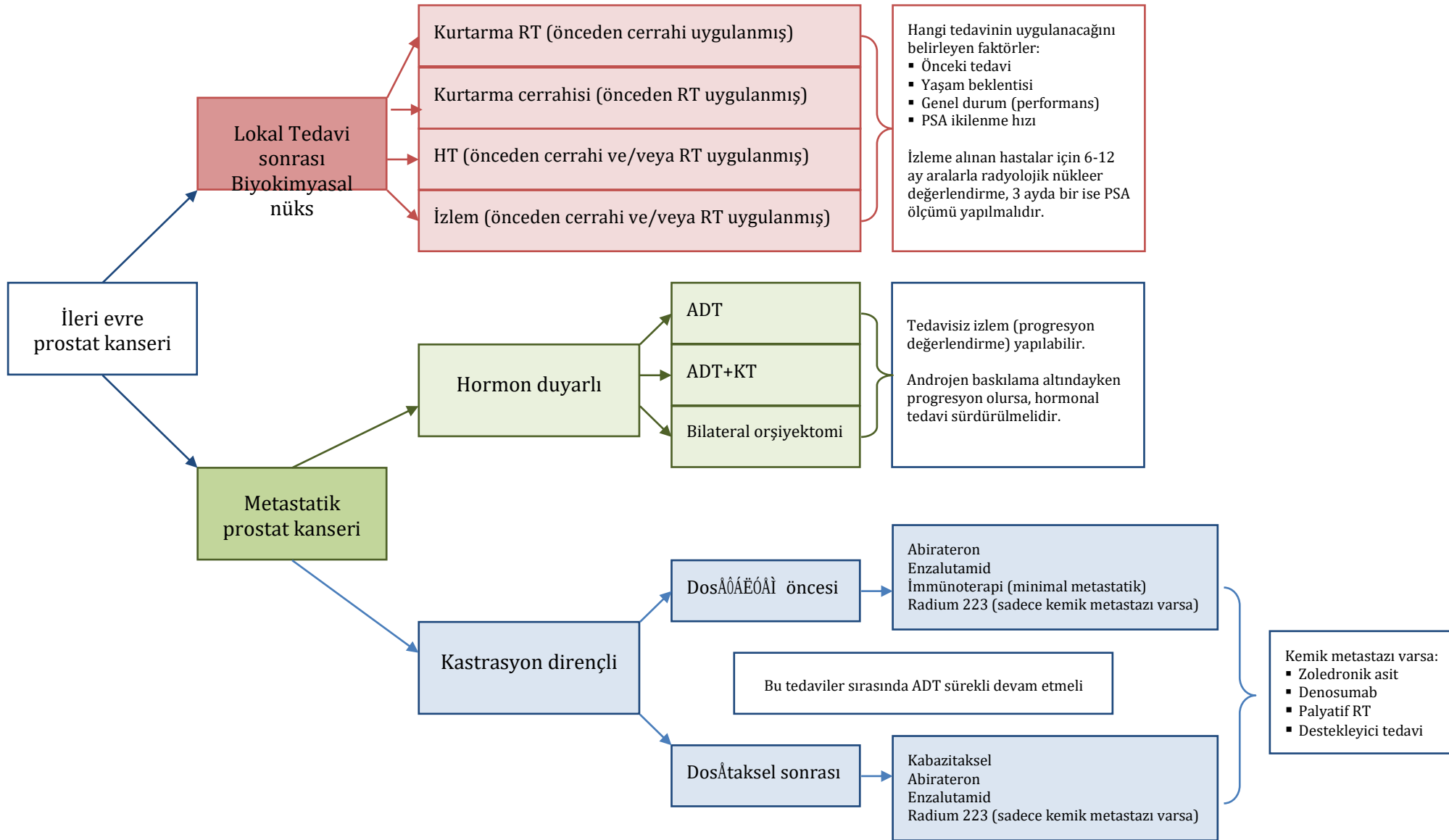


^a Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflaması				
	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Tanım	PSA <10 ng/ml ve Gleason skoru < 7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru >7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-4 veya cN+
	Lokalize			Lokal-ileri

AKIŞ TABLOSU 2. PROSTAT KANSERİ İÇİN ÖRNEK EVRELEME



AKIŞ TABLOSU 3. DÜŞÜK, ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ PROSTAT KANSERİ İÇİN ÖRNEK TEDAVİ



AKIŞ TABLOSU 4. İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ İÇİN ÖRNEK TEDAVİ

Ekler

Kılavuz Bilgileri

A- Tarama

Prostat Kanseri Taraması İçin Kılavuz Önerileri		
2015 NCCN Kılavuzu	2015 EAU Kılavuzu	2015 ESMO Kılavuzu
▪ NCCN paneli, prostat kanserinin aşırı tanı aldığı ve tedavi edildiği endişesini taşımaktadır.	▪ Toplumsal tarama önerilmemektedir.	▪ Toplum-tabanlı PSA taraması, prostat kanseri mortalitesini azaltmasına karşın aşırı tanı ve tedaviye neden olduğu için önerilmemektedir.
▪ Prostat kanseri taraması için hastanın prostat kanseri riski, yaşı ve genel sağlık durumu dikkate alınarak hasta ve hekimin ortak karar alması önerilmektedir.	▪ Bilgilendirilen, iyi performans sahibi, en az 10-15 yıl yaşama beklentisi olan hastalar için bireyselleştirilmiş ve riske uygun tarama stratejisi benimsenmelidir. Artmış prostat kanseri riski olan hastalar (50 yaş üzeri, >45 yaş üzeri ve pozitif aile hikayesi, 40 yaşında PSA >1 ng/ml, veya 60 yaşında >2 ng/ml) için PSA testi önerilmelidir.	▪ 70 yaş üzeri asemptomatik erkeklerde prostat kanser testi yapılmamalıdır.

B- Tanı

İlk Tanı ve Biyopsi / Tekrar Biyopsi Endikasyonu İçin Kılavuz Önerileri		
2014 NCCN Tanı Kılavuzu	2015 EAU Kılavuzu	2015 ESMO Kılavuzu
Biyopsi öncesi ilk değerlendirme - Hikaye ve fizik muayene (aile hikayesi, ilaç kullanımı, prostat hastalığı öyküsü, önceki PSA ölçümleri vs.) yapılmalıdır. - Bazal PSA ölçümü için risk/fayda değerlendirmesi yapılmalıdır. - Bazal rektal tuşe yapılmalıdır. ↓ 45-49 yaş - Rektal tuşede malignite bulgusu yok, total PSA >1 ng/ml →1-2 yılda bir test tekrarı - Rektal tuşede malignite bulgusu yok, PSA ≤1 ng/ml →50 yaşında test tekrarı >50 yaş - Rektal tuşede malignite bulgusu yok, PSA <3 ng/ml ve başka biyopsi endikasyonu yoksa →1-2 yılda bir test tekrarı	Biyopsi öncesi ilk değerlendirme - Prostat biyopsisi gereksinimi PSA düzeyine ve/veya şüpheli parmakla muayene bulgusuna göre değerlendirilmelidir. - Yaş ve eşlik eden sağlık sorunları değerlendirilmelidir. - Birkaç hafta sonra aynı ölçüm yöntemi ile PSA düzeyi doğrulanmalıdır.	Biyopsi öncesi ilk değerlendirme Tek yüksek PSA ölçüm sonucu ile biyopsi kararı alınmamalıdır, PSA ölçümü tekrarlanarak doğrulanmalıdır.
Biyopsi endikasyonları - Tüm PSA düzeylerinde rektal tuşede şüpheli bulgu - PSA >3.0 ng/ml - Çoklu faktör değerlendirmesine göre yüksek risk (örn. PSA kinetiği, hızı, risk hesaplayıcıları)		Biyopsi endikasyonları Prostat biyopsi kararı; rektal tuşe, etnisite, yaş, komorbidite, PSA değerleri, serbest/total PSA, önceki biyopsi hikayesi ve sonucu dikkate alınarak verilmelidir.
Biyopsi yöntemi - Transrektal ultrasonografi eşliğinde (TRUS) biyopsi önerilir. - İlk ve tekrar genişletilmiş (12 odaklı) biyopsi yapılmalıdır.	Biyopsi yöntemi İlk tanı için ultrasonografi (US) altında 10-12 odaklı sistematik transrektal ya da transperineal periferik biyopsi yapılmalıdır.	Biyopsi yöntemi - Antibiyotik uygulaması sonrası lokal anestezi altında TRUS biyopsi uygulanmalı ve en az 10-12 odak alınmalıdır. - Biyopsi sonucunda her biyopsi odağının tutulum oranı ile en sık ve en kötü Gleason skorları raporlanmalıdır.
Tekrar biyopsi endikasyonları Eğer biyopsi sonucu atipi veya kanser şüphesi ise daha fazla odaktan prostat ve çevre doku örneklemesi ile genişletilmiş olarak tekrar biyopsi (6 ay içinde) yapılmalıdır.	Tekrar biyopsi endikasyonları - Yükselen veya yüksek kalan PSA - Şüpheli rektal tuşe bulgusu (%5-30 kanser riski) - Atipik küçük asiner proliferasyon [ASAP, atypical small acinar proliferation] (%40 kanser riski) - Yaygın (≥3 biyopsi odağında) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi [HGPIN, high grade prostatic	Tekrar biyopsi endikasyonları - Yükselen PSA - Şüpheli rektal tuşe bulgusu - Abnormal multiparametrik MRG - ASAP - Yaygın HGPIN

	<i>intraepithelial neoplasia</i>] (%30 kanser riski) ▪ HGPIN'nin hemen yakınında birkaç atipik gland varlığı (~%50 kanser riski).	
Radyolojik görüntüleme ▪ TRUS kılavuzluğunda yapılan iki negatif genişletilmiş biyopsi sonrası tekrarlayan biyopsilerde prostat kanseri genellikle bulunmaz. Bu durumda seçilmiş vakalarda ek görüntüleme yöntemleri (Manyetik Rezonans Görüntüleme [MRG], T2 ağırlıklı ve diffüzyon ağırlıklı) ile önceki biyopsilerde atlanan kanserli bölgeler tespit edilebilir. ▪ Yüksek riskli ve negatif biyopsi sonucu olan erkeklerde, satürasyon biyopsi¹ stratejisi (transperineal teknikler dahil) izlenebilir ve/veya multiparametrik MRG² sonuçlarına göre uygun biyopsi yöntemi denenebilir. ▪ Prostat kanseri tanısı konmadan görüntüleme yöntemi önerilmemektedir.	Radyolojik görüntüleme ▪ Negatif biyopsilere rağmen prostat kanseri şüphesi klinik olarak devam ederse, MRG-yönlendirmeli biyopsi önerilmektedir.	Radyolojik görüntüleme ▪ Tekrar biyopsi öncesinde multiparametrik MRG, MRG-eşliğinde ya da MRG-TRUS füzyon biyopsi anlayışıyla uygulanmalıdır.

¹ **Satürasyon biyopsisi:** Genel anestezi altında prostattan geniş (>20 odak) biyopsi örneği alınması işlemi. Transperineal teknikle yapılabilir, ancak üriner retansiyon sıklığı yüksektir [Walz et al., 2006; Moran et al., 2006].

² **Multiparametrik MRG:** Prostat kanseri tanısında standard sekansların, difüzyon ağırlıklı sekansların (DWI) ve dinamik kontrastın (DCE) beraber uygulandığı MRG [Hegde et al., 2013].

C- Evreleme

Prostat Kanseri Evrelemesi İçin Kılavuz Önerileri		
2015 NCCN Kılavuzu	2015 EAU Kılavuzu	2015 ESMO Kılavuzu
Evreleme çalışmaları Aşağıdaki durumlardan birisi varsa kemik sintigrafisi yapılmalıdır: - T1 ve PSA >20 ng/ml - T2 ve PSA >10 ng/ml - Gleason skoru ≥8 - T3, T4 - Kemik ağrısı varlığı Aşağıdaki durumlardan birisi varsa pelvik BT veya MRG yapılmalıdır: - T3, T4 - T1-T2 ve nomogramda >%10 lenf nodu tutulumu	Evreleme çalışmaları TNM evrelemesi kullanılmalıdır.	Evreleme çalışmaları TNM evrelemesi kullanılmalıdır.
Risk grupları Çok düşük: - T1c - Gleason skoru ≤6 - PSA <10 ng/ml <3 pozitif biyopsi odağı, her bir odakta ≤%50 kanser - PSA dansitesi <0.15 ng/ml/g Düşük: - T1-T2a - Gleason skoru ≤6 - PSA <10 ng/ml Orta: - T2b-T2c veya - Gleason skoru 7 veya PSA 10-20 ng/ml Yüksek: - T3a veya - Gleason skoru 8-10 veya - PSA >20 ng/ml Çok yüksek (lokal ileri): - T3b-T4 - Primer Gleason paterni 5 veya >4 odakta Gleason skoru 8-10 Metastatik: - Herhangi T, N1 - Herhangi T, herhangi N, M1	Risk grupları Tüm risk grupları için: - Ek görüntüleme sadece tedaviyi değiştirecekse gereklidir. - Lokal evreleme için BT ve TRUS kullanılmamalıdır. - Ön evreleme [<i>up-front staging</i>] için, PET tarama kullanılmamalıdır. Düşük riskli lokalize prostat kanseri için: - Evreleme amacıyla ek görüntüleme önerilmez. Orta riskli prostat kanseri için: - Gleason patern 4 baskın ise, kemik tarama ve kesitsel görüntüleme gereklidir. Yüksek riskli lokalize/lokal ileri evre prostat kanseri için: - Prostat multiparametrik MRG lokal evreleme için gerekir. - BT/MRG ve kemik sintigrafi evrelemede kullanılır. - Ön evreleme için, PET tarama kullanılmamalıdır.	Risk grupları - Prognoz ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla lokalize hastalık düşük, orta ve yüksek risk gruplarına sınıflandırılmalıdır (D'Amico Risk Sınıflaması). - Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalarda BT, MRG, PET/BT ya da pelvik nodal diseksiyon ile nodal evreleme yapılmalıdır. - Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalarda kemik tarama, torakoabdominal BT, tüm vücut MRG ya da PET/BT ile metastaz evrelemesi yapılmalıdır.

D- Tedavi

Prostat Kanseri Tedavisi İçin 2015 EAU Kılavuzu Önerileri		
Primer tedavi		
Genel öneriler	Farklı tedavi seçenekleri (aktif izlem, cerrahi, RT) için uygun olan hastalarda tüm seçenekler dikkate alınmalıdır.	
	RP adayı hastalar için tüm yaklaşımlar (açık, laparoskopik) kabul edilebilir—herhangi bir yaklaşımın diğerlerine üstünlüğü gösterilememiştir.	
	Eksternal RT metastatik olmayan prostat kanserinde tüm risk gruplarına önerilir.	
	Yoğunluk ayarlı RT [<i>intensity-modulated radiation therapy</i> , IMRT] ³ , eksternal RT uygulanacak hastalara önerilir.	
Düşük risk	Bekleyerek izlem	Lokal küratif tedaviye uygun olmayan ve kısa yaşam beklentisi olan hastalar için. Semptom ve hastalık progresyonuna göre non-küratif tedavi kararı.
	Aktif izlem	Kanser progresyon riski en düşük olan hastalar: yaşam beklentisi >10 yıl, cT1/2, PSA ≤10 ng/ml, Gleason skoru ≤6, ≤2 pozitif biyopsi, en az biyopsi odak tutulumunun ≤%50 kanser/biyopsi örneği Parmakla rektal muayene, PSA ve tekrar biyopsiler ile izlem. İzlem süresi net değil.
	Radikal prostatektomi	Yaşam beklentisi >10 yıl olan hastalar için. Ekstrakapsüler hastalık yönünden düşük riskli hastalarda sinir koruyucu cerrahi denenebilir (T1c, Gleason skoru <7 ve PSA <10 ng/ml). Düşük riskli hastalarda lenf nodu diseksiyonu (LND) endikasyonu yok.
	Radyoterapi	Düşük riskli hastalarda toplam doz 74-78 Gy. Düşük riskli, TURP hikayesi olmayan, prostat semptom skoru [<i>International Prostate Symptom Score</i> , IPSS] iyi olan ve prostat hacmi <50 ml olanlarda, düşük doz hızlı [<i>low dose rate</i> , LDR] brakiterapi ⁴ tedavi seçeneğidir.
	Kriyoterapi⁵, HIFU⁶	Cerrahi ve RT için uygun olmayan hastalarda, kriyoterapi ya da HIFU bir seçenek olabilir.
	Fokal tedavi	Henüz deneme aşamasındadır, klinik çalışmalar dışında önerilmez.
	Androjen baskılama	Uygun değildir.
	Bekleyerek izlem	Lokal küratif tedaviye uygun olmayan ve kısa yaşam beklentisi olan hastalar için.
	Aktif izlem	Uygun değildir.
	Radikal prostatektomi	Yaşam beklentisi >10 yıl olan hastalar için. Ekstrakapsüler hastalık için düşük riskli hastalarda sinir koruyucu cerrahi denenebilir (T1c, Gleason skoru <7 ve PSA <10 ng/ml). Orta ve yüksek riskli hastalarda multiparametrik MRG, sinir koruyucu cerrahi kararı için yardımcı olabilir. Tahmini pozitif lenf nod riski >%5 ise elektif LND yapılabilir. Sınırlı LND yapılmamalıdır. pT3, N0M0 ve RP sonrası ölçülemeyen PSA durumunda, adjuvant eksternal RT uygulaması, en azından biyokimyasal nüks olmadan sağkalım süresini uzattığı için bir seçenek olarak değerlendirilebilir. pT3, N0M0 ve RP sonrası ölçülemeyen PSA durumunda, PSA yükseldiğinde kurtarma RT yapılması adjuvant RT'ye alternatif olarak hastalara sunulmalıdır. pN0 için adjuvant androjen baskılama tedavisi (ADT) önerilmez.
Orta risk	Radyoterapi	Orta riskli hastalarda kısa süreli (4-5 ay) ADT eşliğinde toplam doz 76-78 Gy.
	Androjen	Asemptomatik hastalarda yeri yoktur.

³ *Intensity-modulated radiation therapy*, IMRT: Hedef bölgede daha yüksek ve daha konformal doz, normal dokuda ise daha düşük doz sağlamak amacıyla uniform olmayan ışın yoğunluklarının bilgisayar kontrollü lineer hızlandırıcılar ile uygulanmasıdır. IMRT, eksternal RT için altın standart uygulamadır [Mottet et al., 2015].

⁴ *Brakiterapi*: Radyoaktif kaynağın, tedavi gerektiren bölgenin içine ya da yanına yerleştirilerek uygulandığı özel bir RT tekniğidir; lokalize, organ sınırlı prostat kanserinde tercih edilir [Merrick et al., 2005].

⁵ *Kriyoterapi*: Erken evre hastalıkta prostat kanserinin soğuk uygulaması ile tedavi yöntemidir [Shah et al., 2014].

⁶ *HIFU [High-intensity focused ultrasound]*: Lokalize prostat kanserinde, kanser odağının yüksek yoğunluklu US'ye tabi tutularak fokal olarak tedavi edilmesidir [Cordeiro et al., 2012].

	baskılama	
Yüksek risk	Bekleyerek izlem	Yüksek riskli lokalize: Lokal küratif tedaviye uygun olmayan ve kısa yaşam beklentisi olan hastalar için önerilebilir Yüksek riskli lokal ileri: Lokal tedavi alamayan ya da almak istemeyen, asemptomatik, PSA ikilenme zamanı⁷ >12 ay, PSA <50 ng/ml, kötü diferansiye olmayan evre M0 hastalara, monoterapi şeklinde ADT ile ertelenmiş tedavi [deferred treatment] yaklaşımı uygulanabilir.
	Aktif izlem	Uygun değildir.
	Radikal prostatektomi	RP öncesi neoadjuvan ADT önerilmez.
		Yüksek riskli hastalarda elektif LND yapılmalıdır.
		Sınırlı LND yapılmamalıdır.
		Yüksek riskli lokalize: Yaşam beklentisi >10 yıl olan hastalar için, multimodal uygulamada RT önerilmelidir.
		Ereksiyon sorunu olmayan, ekstrakapsüler hastalık açısından düşük riskli hastalara sinir koruyucu cerrahi denenebilir. (Partin Tabloları/nomogramlar kullanılmalıdır.)
		Orta ve yüksek riskli hastalarda multiparametrik MRG, sinir-koruyucu cerrahi kararı için yardımcı olabilir
		Yüksek riskli lokal ileri: Seçilmiş lokal ileri evre hastalarda (cT3b-T4 N0 veya herhangi TN1) RP multimodal yaklaşım içerisinde önerilebilir.
		pT3, N0M0 ve RP sonrası ölçülemeyen PSA durumunda, adjuvant eksternal RT en azından biyokimyasal nüks olmaksızın sağkalım süresini uzattığı için seçenek olarak değerlendirilir.
		pT3, N0M0 ve RP sonrası ölçülemeyen PSA durumunda, kurtarma RT, PSA yükseldiğinde adjuvant RT'ye alternatif olarak hastalara önerilir.
	Radyoterapi	Yüksek riskli lokalize hastalarda uzun süreli (önerilen 2-3 yıl) ADT ile beraber toplam doz 76-78 Gy uygulanır
		Lokal ileri evre cN0 hastalarda, uzun süreli (önerilen 2-3 yıl) ADT ile beraber uygulanmalıdır.
	Androjen baskılama	Lokal tedavi alamayan ya da almak istemeyen, semptomatik ya da asemptomatik, PSA ikilenme zamanı <12 ay, PSA >50 ng/ml, kötü diferansiye hastalara uygulanabilir.
N1 hastalar		
cN1		cN+ evre hastalara hemen başlanan uzun süreli ADT eşliğinde pelvik eksternal RT uygulanabilir.
eLND sonrası pN1		Lenf nodu tutulumu olan (pN+) hastalarda adjuvan ADT standart tedavidir.
		eLND sonrası ek olarak yapılacak RT ilr birlikte adjuvan ADT verilmesi değerlendirilebilir.
		Elektif LND geçiren, mikroskopik tutulum <2 nod, PSA <0.1 ng/ml ve ektranodal tutulum olmayan hastalar için bekleyerek izlem bir seçenektir.
Metastatik prostat kanseri	Bekleyerek izlem	M1 asemptomatik hastalarda geciktirilmiş kastrasyon seçeneği hasta iyi bilgilendirilerek yöntem olarak değerlendirilmelidir.
	Aktif izlem	Uygun değildir.
	Radikal prostatektomi	Klinik çalışmalar dışında uygun değildir.
	Prostata radyoterapi	Klinik çalışmalar dışında uygun değildir.
	Androjen baskılama	Cerrahi veya tıbbi kastrasyon (LHRH agonistleri ya da antagonistleri).
		DosÅtaksel öncesi kombine kastrasyon için en uygun hasta grubunu tanımlamak konusunda öneri bulunmamaktadır.
		Klinik çalışmalar dışında kastrasyon ile lokal tedaviler/diğer yeni HT'ler (abirateron asetat ya da enzalutamid) kombine olarak kullanılmamalıdır.
		M1 asemptomatik hastaların semptomatik evreye ilerlemesini yavaşlatmak ve progresyonla ilişkili ciddi komplikasyonları önlemek için hemen kastrasyon önerilmelidir.
		M1 semptomatik hastalarda, semptomları hafifletmek ve ileri evre hastalığın ölümcül sekellerini (spinal kord kompresyonu, patolojik kırıklar, üretral obstrüksiyon, ekstraskletal metastaz) önlemek için hemen kastrasyon önerilmelidir..

⁷ PSA ikilenme zamanı (*doubling time*): PSA düzeyinin iki katına çıkma süresi. Tedaviye PSA cevabını ve hastalık progresyonunu değerlendirmek için kullanılan PSA düzeyinin zaman içinde değişiminin göstergesidir [Arlén et al., 2008].

	M1 hastalarda, LHRH agonisti alacak ileri evre metastatik hastalarda alevlenme "flare - up"⁸ riskini azaltmak için antiandrojenlerin kısa süreli kullanımı önerilmektedir. M1 hastalarda birkaç haftalık kısa süreli antiandrojenler sınırlı zamanda verilmelidir (LHRH analog tedavisine başlandığı gün ya da enjeksiyondan en fazla 7 gün öncesi başlanarak). M1 hastalar, antiandrojenler monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Asemptomatik M1 motive hastalarda indüksiyon dönemi sonrası belirgin PSA cevabı alınmasının ardından aralıklı tedavi önerilebilir. Klinik çalışmalarda şemaya dayanarak, 6-7 ay tedavi sonrası PSA <4 ng/ml olduğunda tedavi durdurulmalı, PSA >10-20 ng/ml olduğunda tekrar başlanmalıdır. LHRH agonistleri ile non-steroidal anti-androjen kombinasyonu önerilir. Antagonistler bir seçenek olabilir.
Kastrasyona dirençli prostat kanseri (castrate-resistant prostate cancer, CRPC)	Testosteron düzeyi <50 ng/dl olmadıkça ikinci basamak tedaviye başlanmamalıdır. Klinik çalışmalar dışında non-metastatik CRPC tedavisi için yeterli kanıt yoktur. Metastatik CRPC hastaları, hastanın da görüşü alınarak multidisipliner ekip yaklaşımı ile tedavi edilmelidir. Maksimum androjen blokajı ile tedavi edilen erkeklerde PSA progresyonu saptandığında antiandrojen tedavi kesilmelidir. <i>Not: Flutamid ya da bicalutamid tedavisinin kesilmesinden 4-6 hafta sonra, antiandrojen çekilme etkisi görülebilir.</i> Net kanıt bulunmadığından, ikinci basamak tedavi için en ekili seçenek (örn. HT ya da KT) için kesin bir öneride bulunulamamaktadır. Abirateron asetat ile yapılan kurtarma HT geçerli bir seçenektir. Enzalutamid ile yapılan kurtarma HT geçerli bir seçenektir. Sitotoksik kurtarma tedavisi için aday olan metastatik CRPC hastalarında, 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel tedavisinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Metastatik CRPC hastalarında kurtarma dosetaksel KT sonrası nüks görülen hastalarda, kabazitaksel, abirateron asetat ve enzalutamid ikinci basamak tedavi için ilk seçeneklerdir. Dosetaksel alması uygun olmayan ya da dosetaksel sonrası progresyon gösteren semptomatik kemik metastazlı CRPC hastalarında, radyum-223 (alfaradin) sağkalım avantajı sağlamaktadır. Kemik metastazıyla ilişkili komplikasyonları önlemek için kemik koruyucu ajanlar (denosumab, zoledronik asitten üstündür) denenebilir. Ancak, bu ajanların yan etkileri, özellikle çene nekrozu dikkate alınarak, fayda/zarar değerlendirmesi iyi yapılmalıdır. Denosumab ya da bisfosfonat kullanımı sırasında kalsium ve vitamin D kullanılması sistematik olarak değerlendirilmelidir. Nörolojik semptomu olan hastalarda, spinal cerrahi ya da dekompresif RT acil yaklaşım olarak uygulanabilir. Öncesinde yüksek doz kortikosteroidler her zaman değerlendirilmelidir.

Prostat Kanser Tedavisi İçin 2015 ESMO Kılavuzu Önerileri

Lokal/lokal bölgesel hastalığın tedavisi

- Düşük riskli hastalar için gecikmiş HT ile bekle-gör (*watchful waiting*) bir tedavi seçeneğidir.
- Lokal ya da lokal ilere evre hastalığı olan ve radikal tedaviye uygun olmayan ya da bu tedaviyi istemeyen hastalar için gecikmiş HT ile bekle-gör bir tedavi seçeneğidir.
- Düşük riskli hastalar için aktif izlem bir tedavi seçeneğidir.
- RP ya da RT (eksternal ışınlama ya da brakiterapi) or brachytherapy) düşük ya da orta riskli hastalar için bir tedavi seçeneğidir.
- Tek başına ADT uygulaması, non-metastatik hastalığın ilk tedavisinde standart olarak önerilmez.
- Yüksek riskli ya da lokal ileri evre prostat kanserinde tedavi seçenekleri eksternal ışınlama RT + HT ya da RP + pelvik LND'dir.

⁸ **Alevlenme [Flare-up]:** LHRH agonistleri ile tedavinin başlangıcında görülen testosteron artışının neden olduğu, artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkım obstrüksiyonu, obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği, spinal kord kompresyonu ve artmış hiperkoagülasyona bağlı ölümcül kardiyovasküler komplikasyonlar ile kendini gösteren klinik durumdur [Bubley, 2001].

Neoadjuvan ve adjuvan HT 4-6 ay süreyle neoadjuvan ve eşzamanlı ADT uygulaması yüksek riskli hastalık için radikal RT almakta olan hastalarda önerilir ve orta riskli hastalarda değerlendirilmelidir. - Prostat kanseri mortalite riski yüksek olan, neoadjuvan HT ve radikal RT almakta olan hastalarda 2-3 yıl süreyle adjuvan ADT uygulaması önerilir.			
Postoperatif RT RP sonrası kısa süre içinde postoperatif RT rutin olarak önerilmez. Pozitif cerrahi sınırı olan ya da RP sonrası ektrakapsüler yayılımı olan ölçülemeyen serum PSA düzeyine sahip hastalar, adjuvan RT uygulamasının fayda ve zararlı hakkında bilgilendirilmelidir.			
Radikal tedavi sonrası gelişen relaps tedavisi - RP sonrası hastaların serum PSA düzeyleri izlenmelidir. PSA cevapsızlığı durumunda prostat yatağına salvaj RT önerilir. Salvaj RT'ye erken aşamada başlanmalıdır (örn. PSA <0.5 ng/ml). - Semptomatik lokal hastalık ya da kanıtlanmış metastaz ya da PSA ikilenme zamanı <3 ay olmadığı sürece, biyokimyasal relaps olan hastalarda erken ADT rutin olarak önerilmez. - Radikal RT sonrası ADT başlayan biyokimyasal relaps gelişen hastalarda aralıklı ADT uygulaması önerilir.			
İleri/metastatik hastalık tedavisi - Metastatik, hormon duyarlı hastalığın birinci basamak tedavisinde sürekli ADT uygulaması önerilir. - ADT tedavisine başlanan hastalar, düzenli egzersizin halsizliği azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı konusunda bilgilendirilmelidir. - Kemoterapi almaya uygun, metastatik, hormon duyarlı hastalığın birinci basamak tedavisinde ADT + dosetaksel önerilir.			
CRPC tedavisi - Asemptomatik/hafif semptomlu kemoterapi duyarlı metastatik CRPC hastalarında abirateron ya da enzalutamid önerilir. - Viseral metastaz olmaksızın, kemik ağırlıklı semptomatik metastatik CRPC hastalarında radyum-223 önerilir. - Metastatik CRPC hastalarında dosetaksel önerilir. - Asemptomatik/hafif semptomlu kemoterapi duyarlı metastatik CRPC hastalarında sipuleusel-T tedavi seçeneğidir. - Post-dosetaksel dönemde olan metastatik CRPC hastalarında, abirateron, enzalutamid, kabazitaksel ve radyum-223 (viseral hastalığı olmayanlarda) önerilen seçeneklerdir.			
Palyatif bakım - Tek fraksiyon eksternal ışın RT, ağrılı kemik metastazlarının palyatif tedavisinde önerilir. - Klinik olarak anlamlı iskelet sistemi ile ilişkili olay riski yüksek, CRPC kaynaklı kemik metastazı olan hastalarda, denosumab ya da zoledronat önerilebilir. - Vertebral metastazı olan CRPC hastalarında subklinik kord basısını tespit edebilmek için omurganın MRG ile değerlendirilmesi önerilir. - Vertebral metastazı ve nörolojik semptomları olan CRPC hastalarında kord basısını tespit edebilmek için omurganın acil MRG ile değerlendirilmesi kesinlikle önerilir.			
Kişiyi özel tedavi Prostat kanserinde nöroendokrin değişim yönünde kanıt olan hastalara ADT'ye ek olarak kemoterapi uygulanmalıdır.			
İzlem ve uzun dönem uygulamalar - Asemptomatik hastalarda PSA kontrol altında olduğu sürece lokal tedavi sonrası rektal tuşe ile rutin değerlendirme gerekli değildir. - RT sonrası prostat biyopsisi, sadece salvaj lokal tedavi düşünülen hastalarda yapılmalıdır. - RT sonrası kronik bağırsak semptomları bir gastroenterolojist tarafından değerlendirilmelidir. - Uzun süreli ADT tedavisi altında olan hastalar, osteoporoz (kemik dozimetri ile) ve metabolik sendromu içeren yan etkiler açısından izlenmelidir. - Sistemik tedavi altındaki CRPC hastalarında, tedaviye cevap/progresyon değerlendirmesi için düzenli görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır.			
Risk düzeyi	Yaşam beklentisi (yıl)	İlk tedavi	Adjuvan tedavi
Çok düşük	≥20	Aktif izlem (kanserin ilerlediğinin belirlendiği anda tedavi uygulamasını hedefler)	
		- Klinik gereklilik olmadıkça 6 ayda birden daha sık olmamak üzere PSA ölçümü - Klinik gereklilik olmadıkça 12 ayda birden daha sık olmamak üzere parmakla prostat muayenesi - Klinik gereklilik olmadıkça 12 ayda birden daha sık olmamak üzere prostat biyopsisi tekrarı	
		Eksternal RT ya da brakiterapi	
		Tahmini lenf nodu metastazı olasılığı ≥2% ise RP±pelvik LND	Olumsuz özellikler (cerrahi sınır pozitifliği, vezikula seminalis tutulumu, ektrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi): eksternal RT ya da izlem Lenf nodu metastazı: ADT ± eksternal RT ya da izlem

	10-20	Aktif izlem (kanserin ilerlediğinin belirlendiği anda tedavi uygulamasını hedefler) • Klinik gereklilik olmadıkça 6 ayda birden daha sık olmamak üzere PSA ölçümü • Klinik gereklilik olmadıkça 12 ayda birden daha sık olmamak üzere parmakla prostat muayenesi • Klinik gereklilik olmadıkça 12 ayda birden daha sık olmamak üzere prostat biyopsisi tekrarı		
	<10	İzlem		
Düşük	≥10	Aktif izlem (kanserin ilerlediğinin belirlendiği anda tedavi uygulamasını hedefler) • Klinik gereklilik olmadıkça 6 ayda birden daha sık olmamak üzere PSA ölçümü • Klinik gereklilik olmadıkça 12 ayda birden daha sık olmamak üzere parmakla prostat muayenesi • Klinik gereklilik olmadıkça 12 ayda birden daha sık olmamak üzere prostat biyopsisi tekrarı		
		Eksternal RT ya da brakiterapi		
		Tahmini lenf nodu metastaz ihtimali ≥2% ise RP±pelvik LND	Olumsuz özellikler (cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi): eksternal RT ya da izlem	
		Lenf nodu metastazı: ADT ± eksternal RT ya da gözlem		
	<10	İzlem		
Orta	≥10	Tahmini lenf nodu metastaz ihtimali ≥2% ise RP±pelvik LND	Olumsuz özellikler (cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi): eksternal RT ya da izlem	Ölçülemeyen ve minimum PSA PSA başarısızlığı
			Lenf nodu metastazı: ADT ± eksternal RT ya da izlem	
		Eksternal RT ± ADT (4–6 ay) ± brakiterapi ya da yalnız brakiterapi		
	<10	Eksternal RT ± ADT (4–6 ay) ± brakiterapi ya da yalnız brakiterapi		
		İzlem		
Yüksek	Eksternal RT ± ADT (2–3 yıl) ya da eksternal RT + brakiterapi ± ADT (2–3 yıl)			
	RP + pelvik LND	Olumsuz özellikler (cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi): eksternal RT ya da izlem	Ölçülemeyen PSA	
		Lenf nodu metastazı: ADT ± eksternal RT ya da izlem		
Çok yüksek	Eksternal RT ± ADT (2–3 yıl) ya da eksternal RT + brakiterapi ± ADT (2–3 yıl)		Ölçülemeyen PSA Ölçülebilir PSA	
	RP+pelvik LND (seçilmiş hastalarda)	Olumsuz özellikler (cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis tutulumu, ekstrakapsüler hastalık, ölçülebilir PSA düzeyi): eksternal RT ya da izlem		
		Lenf nodu metastazı: ADT ± pelvik eksternal RT ya da izlem		
	Seçilmiş hastalarda ADT			
Metastatik	ADT ya da eksternal RT + androjen baskılama (2–3 yıl)			
RP sonrası biyokimyasal cevapsızlık ▪ PSA'nın ölçülemeyen seviyelere düşmesinde başarısızlık (PSA sürekliliği) ▪ RP sonrası ölçülemeyen düzeydeki PSA'nın, takibeden 2 veya daha fazla ölçümde artış gösterecek şekilde ölçülebilir düzeye yükselmesi (PSA rekürrensi)	• PSA ikilenme zamanı • ± BT/MRG/TRUS • ± Kemik sintigrafisi (metilen difosfonat ya da sodyum florid) • ± C-11 kolin PET • ± Prostat yatak biyopsi (özellikle görüntüleme lokal rekürrensi işaret ediyorsa)	Uzak metastaz çalışmaları negatif	RT ± ADT ya da izlem	
		Uzak metastaz çalışmaları pozitif	Ağırılık taşıyan kemiklerdeyse ya da semptomatikse metastaz bölgesine ADT ± eksternal RT ya da izlem	

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavisi İçin 2014 AUA Kılavuzu Önerileri

- Non-metastatik CRPC hastaları için sürekli ADT altında izlem önerilmelidir.
- İzlem kabul etmeyen seçilmiş non-metastatik CRPC hastaları için birinci kuşak antiandrojenler (flutamid, bicalutamid ve nilutamid) ya da birinci kuşak androjen sentez inhibitörleri (ketokonazol+steroid) önerilebilir.
- Klinik çalışma dışında non-metastatik CRPC hastalarına sistemik KT ya da immünoterapi önerilmez.
- Daha önce dosetaksel almamış iyi performansı olan asemptomatik ya da minimal semptomatik metastatik CRPC hastalarına abirateron+prednizon, dosetaksel veya sipulusel-T önerilir.
- Standart tedavilerden birini alamayan ya da almak istemeyen daha önce dosetaksel almamış iyi performansı olan asemptomatik ya da minimal semptomatik metastatik CRPC hastalarına birinci kuşak antiandrojen tedavi, ketokonazol+steroid ya da izlem önerilebilir.
- Daha önce dosetaksel almamış iyi performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına dosetaksel önerilir.
- Daha önce dosetaksel almamış iyi performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına abirateron+prednizon önerilebilir.
- Standart tedavilerden birini alamayan ya da almak istemeyen daha önce dosetaksel almamış iyi performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına ketokonazol + steroid, mitoksantron ya da radyonüklid tedavi önerilebilir.
- Daha önce dosetaksel almamış, bilinen solid organ hastalığı olmayan, kemik metastazı semptomu olan iyi performanslı metastatik CRPC hastalarına radyum-223 önerilir.
- Daha önce dosetaksel almamış iyi performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına estramustin ya da sipulusel-T önerilmemelidir.
- Daha önce dosetaksel almamış kötü performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına abirateron+prednizon önerilebilir.
- Abirateron+prednizon alamayan ya da almak istemeyen daha önce dosetaksel almamış kötü performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına ketokonazol + steroid ya da radyonüklid tedavi önerilebilir.
- Daha önce dosetaksel almamış kötü performansı olan seçilmiş semptomatik metastatik CRPC hastalarına, özellikle performans durumu doğrudan kanser ile ilişkili ise, dosetaksel ya da mitoksantron önerilebilir.
- Daha önce dosetaksel almamış, bilinen solid organ hastalığı olmayan, kemik metastazı semptomu olan kötü performanslı seçilmiş metastatik CRPC hastalarına, özellikle performans durumu doğrudan kemik metastazı semptomları ile ilişkili ise radyum-223 önerilir.
- Daha önce dosetaksel almamış kötü performansı olan semptomatik metastatik CRPC hastalarına sipulusel-T önerilmez.
- Daha önce dosetaksel almış iyi performansı olan metastatik CRPC hastalarına abirateron+prednizon, kabazitaksel ya da enzalutamid önerilmelidir. Eğer hasta dosetaksel öncesi abirateron + prednizon almışsa, kabazitaksel ya da enzalutamid önerilir.
- Abirateron+prednizon, kabazitaksel ya da enzalutamid bulunmuyorsa, daha önce dosetaksel almış iyi performansı olan metastatik CRPC hastalarına ketokonazol + steroid önerilir.
- Dosetaksel tedavisi kesildiği sırada (yan etkiler nedeniyle) fayda sağlamakta olan iyi performanslı metastatik CRPC hastalarına dosetaksel önerilir.
- Daha önce dosetaksel almış, bilinen solid organ hastalığı olmayan, kemik metastazı semptomu olan, iyi performanslı metastatik CRPC hastalarına radyum-223 önerilir.
- Daha önce dosetaksel almış, kötü performanslı metastatik CRPC hastalarına palyatif tedavi önerilmelidir. Alternatif olarak seçilmiş hastalarda, abirateron+prednizon, enzalutamid, ketokonazol+steroid ya da radyonüklid tedavi önerilebilir.
- Daha önce dosetaksel almış, kötü performanslı metastatik CRPC hastalarına sistemik KT ya da immünoterapi önerilmez.
- CRPC hastalarına kırık ve iskelet sistemi ilişkili olayları karşı önleyici tedavi (örn. kalsiyum, vitamin D desteği) önerilmelidir.
- Kemik metastazı olan metastatik CRPC hastaları için iskelet sistemi ilişkili olayları karşı önleyici tedavi olarak denosumab ya da zoledronik asid seçilebilir.

Tedavilerde Temel İlkeler

Radikal Prostatektomi İlkeleri

Bu bölüm Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi üyelerinin görüşleri doğrultusunda EAU 2015 Kılavuzu esas alınarak hazırlanmıştır.

- Radikal prostatektomide amaç mesane ve üretra arasındaki prostat beziyle birlikte seminal vezikülleri cerrahi sonrasında kontinans ve mevcut ereksiyonu koruyacak şekilde çıkarmaktır. Bir çok hastada pelvik ya da genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılması cerrahinin tedavi edici etkinliğinin artırılması için gereklidir.
- Prostatektomi sırasında çıkarılması gereken dokuyu çevresindeki dokulardan net olarak ayırabilecek bir sınır yoktur. Bu nedenle doğru cerrahi sınırların ameliyat sırasında belirlenmesi zorluk yaratır.
- Günümüz koşullarında radikal prostatektomi için uygun hastanın seçilmesi kriterleri farklılık göstermektedir. Yaş sınırlamasının olmamasının (yaşam beklentisi 10 yıldan uzun) yanı sıra lokal ileri evre ve yüksek riskli hastalıkta da multidisipliner tedavi çerçevesinde cerrahi uygulanabilir.
- Radikal prostatektomi açık (suprapubik veya perineal) ya da minimal invaziv teknikler (laparoskopik veya robot yardımlı laparoskopik) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Literatürde robot yardımlı prostatektominin standart laparoskopiyeye onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından üstünlüğü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak açık prostatektomi ve robot yardımlı prostatektominin karşılaştırıldığı çalışmalarda bu farklılık saptanmamaktadır.
- Teknikten bağımsız olarak radikal prostatektomi ile hastalığın etkin bir şekilde kontrol altına alınabilmesini sağlayan en önemli faktör cerrahin deneyimidir. Deneyimli ellerde hastalığın özelliklerine özen gösterilerek uygulanacak cerrahinin planlanması, cerrahi ilkelere sadık kalınarak hareket edilmesi sınır pozitifliği oranını azaltacaktır.
- Düşük riskli prostat kanseri hastalarının cerrahiden yarar sağlamalarına yönelik çalışmalarda yaşam süresine katkı açısından en büyük kazanımın genç erkeklerde ortaya çıktığı görülmektedir. Bu nedenle, ileri yaşta ve eşlik eden ağır sağlık sorunları olanların cerrahi yerine aktif izlemi seçmeleri akılcı olacaktır. Bu hastalarda lenf nodu pozitifliği yaklaşık %5 olduğu için uygulanmayabilir.
- Orta risk grubu hastaların onkolojik açıdan cerrahiden yarar gördüğüne ilişkin sonuçlar birçok çalışmada elde edildi. Lenf nodu diseksiyonunda tutulum saptanması yaklaşık %3.7-20.1 arasında değişmektedir. Lenf nodu tutulumu riski %5 düzeyine ulaşan hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.
- Yüksek riskli ve lokal ileri evre hastalarda uygun tedavi seçimine ilişkin görüşbirliği bulunmamaktadır. Tümörün pelvis duvarını tutmadığı veya üretral sfinkter ya da mesane boynunu invaze etmediği durumlar dışında cerrahi yüksek riskli hastalar için uygun bir başkangıç tedavisi olacaktır. Lenf nodu tutulumu oranı %40 düzeyine kadar ulaşabildiği için mutlaka genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Multidisipliner tedavinin gerçek anlamda gerçekleştirilmesi etkin sonuç alabilmek için zorunludur.
- Multidisipliner yaklaşımla cerrahi uygulandığında olumlu sonuç alınabilecek bir diğer hasta grubu PSA > 20ng/ml erkeklerdir.
- Prostat kanseri hastalarının radikal prostatektomi ile tedavi edilmelerinden önce androjen baskılama tedavisi alması onkolojik ve teknik açıdan yarar sağlamamaktadır, bu nedenle kullanımı önerilmez.

Radyoterapi İlkeleri

Bu bölüm Prostat Kanseri Kılavuzu Komitesi üyelerinin görüşleri doğrultusunda NCCN 2015 Kılavuzu [Mohler et al., 2015] esas alınarak oluşturulmuştur.

Primer Eksternal Radyoterapi

- Düşük riskli prostat kanseri hastalarında prostata ($\pm$ proksimal seminal veziküllere) 75.6-79.2 Gy dozda RT'nin konvansiyonel fraksiyonlar halinde uygulanması önerilir.
- Orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda, 81.0 Gy'e kadar dozlar, PSA ile izlenen hastalık kontrolünde iyileşme sağlayabilir.
- Klinik endikasyon varlığında konvansiyonel fraksiyone uygulamalara alternatif olarak ılımlı hipofraksiyone görüntü eşliğinde IMRT uygulaması (4-6 hafta süresince fraksiyon başına 2.4-4 Gy) denenebilir.
- Yeterli teknik imkanlara ve klinik deneyime sahip merkezlerde, Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) (fraksiyon başına en az 7 Gy) seçilmiş düşük-orta riskli olgularda konvansiyonel fraksiyone uygulamalara alternatif olarak denenebilir.
- Yüksek riskli kanser hastalarında pelvik lenf noduna radyasyon uygulanması tartışmalıdır. Bu olgularda neoadjuvan/beraber/adjuvan androjen baskılama tedavisi bu uygulamaya eklenebilir.
- Orta risk grubundaki hastalar 4-6 ay neoadjuvan/beraber/adjuvan ADT uygulaması açısından değerlendirilebilir.
- Düşük risk grubundaki hastalara pelvik lenf noduna radyasyon ya da ADT uygulanmamalıdır. Ancak yüksek volümlü hastalıkta (30-40 cc) volüm redüksiyonu ve toksisiteyi azaltma amaçlı 3-4 ay neoadjuvan ADT uygulanabilir.
- Prostat yerleşiminin günlük olarak değerlendirilerek tedavinin doğruluğu artırılmalıdır.

Primer/Kurtarma Brakiterapi

- Monoterapi olarak düşük doz hızında (*low-dose rate*, LDR) brakiterapi uygulaması düşük riskli kanser hastalarında ve kısa süreli risk taşıyan düşük volümlü hastalığı olan seçilmiş hastalarda endikedir.
- Orta riskli hastalar, LDR brakiterapinin EBRT (40-50 Gy) ($\pm$ 4-6 ay süreli neoadjuvan/beraber/adjuvan ADT) kombinasyonu ile tedavi edilebilirler. Yüksek riskli hastalar EBRT ile LDR brakiterapinin ($\pm$ 2-3 yıl süreli neoadjuvan/beraber/adjuvan ADT) kombinasyonu ile tedavi edilebilirler.
- Çok büyük ya da çok küçük prostatı olan hastalarda, mesane çıkış darlığı semptomları olanlarda (yüksek IPSS) ya da transüretal prostat rezeksiyonu hikayesi olanlarda implant yapmak zordur ve yan etki riski yüksektir. Prostat boyutlarını küçültmek için ADT kullanılabilir, ancak ADT yüksek toksisiteye neden olabilir ve prostat boyutunda beklenen küçülme elde edilemeyebilir.
- İmplantın kalitesini belgelemek için post-implant dozimetri yapılmalıdır.
- LDR monoterapisi için önerileren reçete dozu İyod-125 için 145 Gy ve Paladyum-103 için 125 Gy'dir. 40-50 Gy EBRT sonrası karşılık gelen yükleme dozları sırasıyla 110 Gy ve 90-100 Gy'dir.
- LDR yerine yüksek doz hızında (*high-dose rate*, HDR) brakiterapi tek başına ya da EBRT (40-50 Gy) ile kombine olarak kullanılabilir. Sık kullanılan doz şemaları şunlardır: 9.5-11.5 Gy $\times$ 2 fraksiyon, 5.5-7.5 Gy $\times$ 3 fraksiyon ve 4.0-6.0 Gy $\times$ 4 fraksiyon. Tek başına HDR tedavisi için doz şeması 13.5 Gy $\times$ 2 fraksiyondur.
- EBRT ya da primer brakiterapi sonrası lokal rekürrens tedavisi için kalıcı LDR ya da geçici HDR brakiterapi kullanılabilir. Radyasyon dozu orjinal primer eksternal ışın dozuna bağlıdır ve LDR için 100 ila 110 Gy arasında, HDR için 9 ila 12 Gy $\times$ 2 fraksiyon arasında değişir.

Prostatektomi Sonrası Radyoterapi

- Hastaya özel en iyi tedavinin seçilmesi için nomogramların kullanımı, yaş/komorbidite/klınık ve patolojik özellikler/PSA düzeyi ve PSA ikilenme zamanı değerlendirmesi gerekir. Yaygın hastalık olmaksızın patolojik özellikleri olumsuz olan ya da ölçülebilir PSA düzeyi olan hastalarda adjuvan/kurtarma radyoterapisinin etkinliğini gösteren kanıtlar vardır.
- Adjuvan RT endikasyonları şunlardır: pT3 hastalık, pozitif sınır, Gleason skoru 8-10 ya da seminal vezikül tutulumu. Adjuvan RT genellikle RP'den 4-6 ay sonra ve cerrahiye bağlı yan etkiler düzeldikten ya da stabil olduktan sonra verilir. Bu tedaviden en fazla pozitif cerrahi sınırı olan hastalar fayda sağlarlar.
- Kurtarma RT için endikasyonlar şunlardır: ölçülemeyen PSA'nın ölçülebilir hale gelmesi ve 2 ardışık ölçümde yükselme göstermesi. Tedaviye en yüksek cevap, tedavi öncesi PSA düzeyi <1 ng/ml ve PSA ikilenme zamanı yavaş olan hastalarda elde edilir. Ancak güncel veriler 0.2ng/ml değerin tedaviye başlamak için eşik olarak kabul edilmesini desteklemektedir.
- Adjuvan/kurtama post-prostatektomi RT için önerileren reçete dozu, standart fraksiyonda 64-72 Gy'dir. Biyopsi ile gösterilen rekürens, daha yüksek dozlar gerektirebilir.
- Tanımlanan hedef hacim prostat yatağını içerir, seçilmiş hastalarda ve lenf nodu tutulumu olan olgularda tüm pelvisi kapsayabilir.
- Önerilen doz konvansiyonel fraksiyonlarda IMRT tekniği ile 64-66 Gy'dir. Cerrahi sınır pozitif bölgelere 70 Gy dozlara çıkılacak şekilde ek doz verilebilir.

Radyafarmasötik Tedavi

- Radyum-223, visceral metastazı olmaksızın semptomatik kemik metastazı olan CRPC hastalarında sağkalımı uzattığı gösterilmiş olan alfa yayıcı bir farmasötik ajandır. Visceral metastazı olan ya da 3-4cm< büyük nodal tutulumu olan hastalarda radyum-223'ün sağ kalımı uzattığı gösterilmemiştir. Radyum-223 tedavisi sırasında ender olarak evre 3-4 hematolojik toksisite (%2 nötropeni, %3 trombositopeni) gelişme riski mevcuttur.
- Radyum-223, 6 ay süresince ayda bir intravenöz olarak uygulanmalıdır.
- İlk doz öncesi hastaların mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9$, platelet sayısı $\geq 100 \times 10^9$ ve hemoglobin değeri ≥ 10 g/dl olmalıdır.
- Ardışık dozlar öncesi hastaların mutlak nötrofil sayısı $\geq 1 \times 10^9$ ve trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9$ olmalıdır. Tedaviye 6-8 hafta ara verildiğinde kan değerleri normale dönmüyorsa radyum-223 kesilmelidir.
- Bulantı, ishal ve kusma gibi hematolojik olmayan yan etkiler, radyum-223'ün gastrointestinal sistemden atılımına bağlıdır ve çoğunlukla hafif şiddettedir.
- Kemik iliği baskılanmasında artış potansiyeli nedeniyle radyum-223 ve KT kombine edilmemelidir.
- Denosumab veya zoledronik asit ile birlikte kullanımın, radyum-223'ün sağ kalım avantajı üzerine etkisi yoktur.

Palyatif Radyoterapi

- Vertebra dışı metastazlar için 3000cGy dozun 10 fraksiyonda uygulanması yerine, 800cGy tek doz olarak uygulanabilir.
- Yaygın kemik metastazlarının palyatif tedavisinde, bölgesel eksternal radyasyon eşliğinde olarak ya da olmayarak, stronsiyum 89 ya da samaryum 153 uygulanabilir.

Kemoterapi İlkeleri

- Kemoterapinin prostat kanseri hastalarında standart kullanım zamanı kastrasyona dirençli hastalık aşamasıdır. Dosetaksel yaşam süresine olumlu katkı sağladığı belirlenen ilk ilaçtır.
- Yaygın olarak kullanılmasına rağmen dosetaksel tedavisine başlama zamanı, uygulanma süresi, tekrar kullanım endikasyonlarına ilişkin kısmen belirsizlikler bulunmaktadır.
- Kabazitaksel, dosetaksele yanıtı ya da kullanımı sonrasında nüks gelişen olgularda etkilidir. Bununla birlikte, dosetaksel öncesi dönemde kullanımının etkinliğine ve yan etki profilinin belirlenmesine yönelik çalışmalar da sürdürülmektedir.
- Her iki ilacın önce gelen yan etkileri hematopoetik sistem üzerinedir. Bu sorunu yönelik granülosit koloni-stimulan faktör ile profilaksi özellikle yaşlı hastalarda kullanılabilir.
- Prostat kanseri hastalarında androjen baskılama tedavisi ile eş zamanlı erken kemoterapi kullanımını irdeleyen (CHAARTED, STAMPEDE gibi) çalışmaların sonuçları olumludur [Sweeney et al., 2015; James, 2015].

CHAARTED çalışmasında androjen baskılama tedavisi alan hastalara ek olarak dosetaksel tedavisi uygulanarak yaklaşık 13 ay yaşam süresinde uzama sağlanabildi. Bu hastalarda beklendiği gibi hastalığın ilerlemesine kadar geçen yaşam süresi de uzamaktadır.

Genel hatları ile androjen baskılama tedavisi endikasyonu olan farklı klinik özellikleri taşıyan beş binden fazla hastanın alındığı STAMPEDE çalışmasında tek ya da kombine olarak değişik tedavi protokolleri aynı kontrol grubu ile karşılaştırılarak irdelenmektedir. Çalışmada androjen baskılaması ile dosetakselin erken dönemde birlikte kullanımı yaşam süresinde olumlu gelişmeler sağlanabilirken diğer tedavi kollarında (LHRH analogu + abirateron, LHRH analogu + abirateron + enzalutamid gibi) elde edilecek sonuçlar merak konusudur.

Bu nedenlerle önümüzdeki dönemde bugünün standart tedavilerinin değişimi olasıdır.

- Kastrasyona dirençli evreye gelen ve kemoterapi uygulanması kararı verilen hastalar LHRH analogu ya da antagonisti ile tedavi uygulanıyorsa bu tedaviye devam edilmelidir.

Androjen Baskılama Tedavisi İlkeleri

- Prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesinde androjenlerin önemli etkisi vardır. Bu nedenle androjen baskılama tedavileri prostat kanseri hastalarında farklı evrelerde, farklı şekillerde ve farklı amaçlarla kullanılmaktadır.
- Androjen baskılama tedavisi hormon sentezinin farklı şekillerde engellenmesi ya da dolaşımdaki androjenlerin hücre düzeyinde etkisinin durdurulması esasına dayanır. Hastalarda %90 oranda androjen baskılama tedavisine yanıt alınır ancak hastalık yaklaşık 1-3 yıl içerisinde bu tedaviye rağmen ilerlemeye başlar.
- Androjenlerin sentezini engelleyen tedavilerde hedef serumda kastrasyon seviyesinin (<50ng/dl) elde edilmesidir. Günümüzde kullanılan gelişmiş test teknikleri ile cerrahi kastrasyon ile elde edilen düzey <20ng/dl olarak belirlenmektedir.
- Metastatik prostat kanseri evresinde standart birinci basamak tedavi androjenlerin baskılanmasıdır. Bu amaçla; antiandrojen monoterapisi (tek başına cerrahi kastrasyon veya tek LHRH analogu ya da tek LHRH antagonisti), maksimum androjen blokajı (cerrahi kastrasyon, LHRH analogları, LHRH antagonistinden sadece birisiyle androjen reseptör blokerinin birlikte kullanımı), erken ya da geç androjen baskılanması ve aralıklı veya devamlı androjen baskılanması yapılabilir.
- Tüm uygulamaların hastalar üzerinde özgün yarar ve zararları bulunmaktadır.

Temel ilkeler şunlardır:

1. Ağır semptomatik hale gelmedikten sonra androjen baskılanmasına çok erken başlamanın yaşam süresine belirgin bir katkısı bulunmamaktadır.
2. Maksimum androjen baskılama tedavisinin yaşam süresine olumlu katkısı sınırlıdır. Bu nedenle androjen reseptör blokerleri ile tedavi göreceli olarak hastalığın ilerleyen dönemleri için saklanabilir.
3. Yaygın metastazı olan ve/veya semptomatik (vertebra kırığı/basısı olan hastalar, idrar yapma zorluğu yaşayanlar gibi) hastalarda LHRH analoglarıyla tıbbi kastrasyonla eş zamanlı ya da öncesinde androjen reseptör blokerlerinin kullanımı tedaviye bağlı yakınmaların engellenmesi için gereklidir.
4. Tıbbi kastrasyon yapılan hastaların kullandıkları LHRH analogları ya da LHRH antagonistlerin tedavisi kastrasyona dirençli hastalık aşamasında da sürdürülmelidir.
5. Maksimum androjen baskılanması amacıyla kullanılan androjen reseptör blokerleri hastalığın kastrasyona dirençli aşamaya gelmesi ile tedaviden çıkarılmalıdır.

Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi İlkeleri

ADT

- Bilateral orşiektomi, LHRH analogu, LHRH antagonistleri ile uygulanabilir. Metastatik hastalarda LHRH analogu başlanacaksa, flare fenomenini engellemek için önce anti androjen başlanması, 10 gün sonra ilk enjeksiyonun yapılması önerilir. Daha sonra anti androjen kesilebilir.
- ADT standardı monoterapidir. Total androjen blokajı ancak hızlı cevap istenen semptomatik metastazlarda kullanılabilir.
- Hasta orşiektomili ise LHRH analogu veya antagonisti ilave edilmemelidir.
- ADT terminal döneme kadar kesilmeden devam etmelidir.

Bisfosfonat Tedavisi

- Kemik metastazlı hastalarda ADT ile birlikte bisfosfonat uygulamasında 2-3 aylık aralar yeterlidir. Daha sık uygulamada osteonekroz ve renal toksisite artmaktadır.
- Bisfosfonat uygulaması öncesinde BUN, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri monitorize edilmelidir.

Kemoterapi

- Hormon duyarlı hastalıkta kemoterapi dosetaksel 75 mg/m² 21 günde bir uygulanmaktadır. CHAARTED çalışması ile oluşan standart 6 kürdür. Bu dosetaksel uygulamasında sürekli kortikosteroid kullanılmamaktadır [Sweeney et al., 2015].
- Kastrasyon dirençli prostat kanserinde tedavi standardı dosetaksel 75 mg/m² + prednisolon 2×5 mg'dır. Performans durumu uygun olmayan, kırılğan yaşlılarda palyatif amaçlı haftalık 25 mg/m² ve 2 haftada bir uygulamalar da literatürde yer almaktadır. Toplam kür sayısı hastaya göre değişmekle birlikte 6-10 kür tedavi yeterli görülmektedir.
- Kabazitaksel uygulamasında standart doz 25 mg/m² olup bu dozda hastaların büyük bir çoğunluğuna profilaktik G-CSF uygulaması gereklidir. Buna rağmen toksisite olursa doz 20 mg/m² olarak modifiye edilebilir. Toplam kür sayısı hasta ve cevap durumuna göre değişebilir ancak TROPIC çalışmasında olduğu üzere 10 küre kadar uzatılabilir [Oudard, 2011].
- Kemoterapi uygulanan hastalarda ilk 3 kür boyunca PSA yükselebilir, cevap değerlendirilirken "PSA flare" olabileceği göz önüne alınarak, yükselme hemen progresyon olarak kabul edilmemelidir. Ancak semptomatik progresyon varsa PSA yükselmesi cevapsızlık olarak değerlendirilebilir.

Androjen Yolak Hedefli Tedaviler

- Abirateron ile birlikte kortikosteroid (2×5 mg prednisolon) kullanılması standarttır. Her ne kadar etki mekanizması nedeniyle birlikte LHRH analogu uygulanmaması gerekemeyebileceği düşünülse de, bunu teyit eden randomize çalışma sonuçlanmadan LHRH uygulaması standart olarak devam etmelidir.
- Enzalutamid saf bir androjen reseptör blokörü olduğundan birlikte kortikosteroid uygulaması gerektirmez, LHRH tedavisi ise devam etmelidir.
- Androjen reseptör yolak hedefli tefavilerin ilk aylarında da "PSA flare" tanımlanmıştır. Tedavinin devam ettiği süreçte sadece PSA progresyonu değil, semptomatik veya radyolojik progresyon başarısızlık olarak değerlendirilmelidir.