



# Prostat Kanserinde Tedavi Modaliteleri

## Treatment Modalities in Prostate Cancer

İsmail Evren<sup>1</sup>, Volkan Tuğcu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bahçelievler Memorial Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir. Evresine göre değişmekle birlikte hastalığa bağlı ölüm riskinin %5'in altında olduğu söylenebilir. Amerika Birleşik Devletle'de her yıl yaklaşık 185,000 yeni prostat kanseri olgusu tanılanmaktadır. Yaşamı boyunca yaklaşık olarak her altı erkekten birine prostat kanseri teşhisi konulur, ancak sadece her 35 kişiden biri bu nedenle hayatını kaybeder. Tedavi seçenekleri; aktif izlem, cerrahi girişim, radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi ve lokal girişimlerle yapılan tedaviler dahil geniş bir yelpazeye sahiptir. Doğru karar, multidisipliner yaklaşımla hastalığın evresi ve hastanın komorbid durumu değerlendirilip hastayla tartışılarak verilir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi

### Abstract

Prostate cancer is the most common malignancy in men. Depending on the stage of the disease, the risk of death from disease is less than 5%. Approximately 185,000 new cases of prostate cancer are diagnosed each year in the US. Approximately one in six men is diagnosed with prostate cancer throughout his life, but only one in every 35 people dies. There is a wide range of treatment options including active surveillance, surgical intervention, radiotherapy, hormone therapy, chemotherapy, and local intervention. The right decision is made after evaluating the stage of the disease and the patient's comorbid condition with multidisciplinary approach and then is discussed with the patient.

**Keywords:** Prostate cancer, active surveillance, radical prostatectomy, radiotherapy

### Prostat Kanserinde Tedavi Modaliteleri

Prostat kanserinde lokal tedavi yapabilmek için minimum 10 senelik bir yaşam beklentisi olması gerekir. Hayat beklentisi açısından komorbiditye yaşa göre daha önemlidir. Yaşam beklentisi düşük olan erkeklerde semptomatik tedaviyi kapsayan bekle-gör yaklaşımı daha doğru olacaktır. Tarama ile saptanan hastaların %45'i aktif izlem için uygundur. Gleason skoru (GS) 7 ve altındaki tümörler için tedavisiz 15 yıllık takipte mortalite %7 civarındadır (1).

Aktif izlem, lokalize prostat kanserinde doğru zamanlama yapabilmek için küratif tedavinin ertelenmesidir (2). Bekle gör, hastalıkla ilgili lokal ya da sistemik ilerlemenin gelişimine kadar konservatif tedavi anlamına gelir (Tablo 1).

### Aktif İzlem

Standart tedavi ile aktif izlemi tam anlamıyla karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma (RKÇ) yoktur. Yakın zamanda yayınlanmış düşük riskli hastalığa sahip ortalama yaşın 67,8 olduğu 993 hastalık bir kohort mevcuttur (3). Hastalar T1c veya T2a, PSA  $\leq 10$  ng/mL, yaş  $\leq 70$  ve Gleason skoru  $\leq 6$  veya yaş  $> 70$  ve Gleason skoru  $\leq 7$  şeklindeydi. Ortalama 6,4 yıllık takip süresinin ardından, on ve on beş yıllık OS (ortalama sağkalım) sırasıyla %80 ve %62, DSS (hastalık spesifik sağkalım) oranları %98,1 ve %94,3 idi. Bu kohortun %27'sine, PSA-DT (PSA ikilenme zamanı)  $< 3$  yıl (%43,5), tekrar biyopsilerde GS progresyonu (%35) ve hasta tercihi (%6) ile radikal tedavi uygulanmıştır. Otuz erkek (%3) takip sırasında metastaz geliştirmiştir (Tablo 2) (4).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İsmail Evren, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** drevrenis@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4008-8038

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Aktif izlem protokolü konusunda net bir uzlaşım olmamakla birlikte yılda 2-4 kez PSA ölçümü, parmakla rektal muayene (PRM), 1-2 yılda bir prostat biyopsisi ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) yapılmaktadır (Tablo 3).

Aktif izlemden definitif tedaviye geçiş kriteri ise progresyon olmadığı halde hasta istemi, PSA artışı, evre progresyonu veya pozitif kor sayısında artıştır.

**Tablo 1. Aktif izlem ve bekle gör tanımlamalar**

|                  | Aktif izlem   | Bekle gör                               |
|------------------|---|---|
| Tedavi amacı     | Küratif   | Palyatif                                |
| Takip            | Tanımlanmış   | Hastaya özgü                            |
| Değerlendirme    | PRM, PSA, re-bx, mpMRG  | Belirlenmemiş                           |
| Yaşam beklentisi | >10 yıl   | <10 yıl                                 |
| Amaç             | Sağkalımı etkilemeden tedaviye bağlı toksisitenin azaltılması | Tedaviye bağlı toksisitenin azaltılması |

PRM: Parmakla rektal muayene, PSA: Prostat spesifik antijen, mpMRG: Multi parametrik magnetik rezonans görüntüleme

## Bekle Gör

Toplam 19639 hastalık bir analizde 65 yaş üstü, Charlson komorbidite indeksi (CCI)  $\geq 2$  olan hastalar 10 yıl takip edildiklerinde yaştan bağımsız olarak büyük çoğunluğu başka sebeplerden ötürü ölmüşlerdir. Tümörün agresifliği OS üzerinde minimal etkiye sahiptir. CCI  $\leq 1$  olan hastaların 10 yıllık takipte ölüm ihtimalleri çok düşüktür (5). İskandinavya prostat kanseri grubunun (SPCG-4) yaptığı randomize bir çalışmanın bulguları aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 4). Yaşam beklentisi on yılın altında olan hastalarda Bekle Gör iyi bir seçenektir.

## Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomide hedef hastalığın tamamen ortadan kaldırılması ve mümkünse kontinans ve potensinin korunmasıdır (6). Morbiditenin artışı prostat kanserinden bağımsız olarak ölümü arttırmaktadır (7). Çok merkezli yapılan bazı randomize kontrollü

**Tablo 2 . Dahil edilme kriterleri**

| Merkez                   | Gleason skoru | Pozitif kor sayısı  | Pozitif korda tümör yüzdesi | PSA                                     | T evresi  |
|--------------------------|---------------|---------------------|-----------------------------|---|-----------|
| Johns Hopkins            | $\leq 3+3$    | $\leq 2$ kor        | $\leq \%50$                 | $\leq 10$ ng/mL, PSAD $\leq 0,15$ ng/mL | $\leq 2a$ |
| Toronto Üniversitesi     | $\leq 3+3$    | $\leq 2$ kor        | $\leq \%50$                 | $\leq 10$ ng/mL                         | -         |
| Göteborg                 | $\leq 3+3$    | $\leq 2$ kor        | -                           | $\leq 10$ ng/mL                         | $\leq 2a$ |
| Kaliforniya Üniversitesi | $\leq 3+3$    | $\leq \%33$ (total) | $\leq \%50$                 | $\leq 10$ ng/mL                         | $\leq 2a$ |
| Royal Marsden            | $\leq 3+4$    | -                   | $\leq \%50$                 | $\leq 15$ ng/mL                         | $\leq 2a$ |
| Avustralya               | $\leq 3+3$    | $\leq \%20$ (total) | $\leq \%30$                 | $\leq 10$ ng/mL                         | $\leq 2a$ |
| PRIAS                    | $\leq 3+3$    | $\leq 2$ kor        | -                           | $\leq 10$ ng/mL, PSAD $\leq 0,2$ ng/mL  | $\leq 2a$ |
| Kopenhag                 | $\leq 3+3$    | $\leq 3$ kor        | $\leq \%50$                 | $\leq 10$ ng/mL                         | $\leq 2a$ |
| Miami Üniversitesi       | $\leq 3+3$    | $\leq 2$ kor        | $\leq \%20$                 | $\leq 10$ ng/mL                         | $\leq 2a$ |

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen

**Tablo 3. Takip aralıkları**

| Merkez                   | PSA                  | Muayene              | Doğrulayıcı biyopsi ( $\leq 1$ yıl) | Sonraki biyopsiler |
|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Johns Hopkins            | 6                    | 6                    | Evet                                | 1                  |
| Toronto Üniversitesi     | 3 (x2 yıl) sonra 6   |                      | Evet                                | 3-4                |
| Göteborg                 | 3-6                  | 3-6                  | Hayır                               | 2-3                |
| Kaliforniya Üniversitesi | 3                    | 6                    | Evet                                | 1-2                |
| Royal Marsden            | 3-4 (x2 yıl) sonra 6 | 3-4 (x2 yıl) sonra 6 | Hayır ( $\leq 2$ yıl)               | 2                  |
| Avustralya               | 3 (x2 yıl) sonra 6   | 6 (x3 yıl) sonra 12  | Evet                                | 1-2, sonra 3-5     |
| PRIAS                    | 3-6                  |                      | Evet                                | 3                  |
| Kopenhag                 | 3                    | 3                    | Evet                                | Değişken           |
| Miami Üniversitesi       | 3-4 (x2 yıl) sonra 6 | 3-4 (x2 yıl) sonra 6 | Evet                                | 1                  |

radikal prostatektomi çalışmaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

### Cerrahi Teknikler

Prostatektomi açık, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilir. Randomize faz III bir çalışmada robotik radikal prostatektominin perop kan kaybını azalttığı fakat erken dönem fonksiyonel ve onkolojik kazanımlarının olmadığı görülmüştür (11). Cerrahinin başarısını teknikten bağımsız olarak cerrahin tecrübesi etkilemektedir (12,13). Bir metaanalizde robot yardımcı radikal prostatektomi'nin (RARP) daha düşük peri-operatif morbidite ve laparoskopik prostatektomiye (LRP) kıyasla daha az pozitif cerrahi sınır riskine sahip olduğu gösterilmiştir (14). Bir başka meta-analiz (15), RARP ve LRP'yi karşılaştıran iki küçük randomize kontrollü çalışma (RKÇ) içermektedir. Sonuçlar, RARP grubunda erektil fonksiyona geri dönüş oranlarının daha yüksek olduğunu [RR 1,51; %95 güven aralığı (CI): 1,19-1,92] ve üriner kontinansın geri kazanıldığını (RR 1,14; %95 CI: 1,04-1,24) göstermiştir. Sonuç olarak, robotik yaklaşımın, laparoskopik ve açık yaklaşımlar üzerinde peri-operatif iyileşme ve kısa dönem fonksiyonel sonuçlar açısından bazı yararları olduğunu gösteren yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte belirsizlik onkolojik sonuçlar, uzun dönem fonksiyonel ve yaşam kalitesi

sonuçları üzerinde kalmaktadır (16). Bu nedenle, bir cerrahi yaklaşımın diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

### Pelvik Lenf Nod Diseksiyonu

Yakın zamanlı bir sistematik review (SR), radikal prostatektomi sırasında pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) yapılmasının, hayatta kalma dahil olmak üzere onkolojik sonuçları iyileştirmede göstermiştir (17). Bununla birlikte, genişletilmiş pelvik LN diseksiyonunun (eLND) evreleme ve prognoz için önemli bir bilgi sağladığı kabul edilmektedir (17). Pozitif LN bulma riski görüntüleme yöntemleri kullanılarak tahmin edilebilir. Nodal metastaz riski %5'in üzerinde [Briganti nomogramı (18,19) veya Roach formülü (20) nomogram kadar iyi olduğu gösterilmiştir] olanlarda genişletilmiş nodal diseksiyon gerçekleştirilmesi gerekmektedir (21,22).

Uzatılmış LND, eksternal iliak arter ve ven üzerindeki düğümlerin çıkarılmasını, obturator sinire kranial ve kaudal olarak yerleşen obturator fossadaki düğümlerin ve internal iliak arterin medial ve lateralindeki düğümlerini çıkarmasını içerir. Bu şablonla hastaların %94'ü doğru şekilde evrelendirilmiş olur (23).

### Sinir Koruyucu Cerrahi

Sinir koruyucu radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri olan çoğu erkekte güvenli bir şekilde yapılabilir

Tablo 4. On beş yıllık izlemde SPCG-4'ün sonuçları

|                             | RP (n=348) | WW (n=348) | Rölatif risk (%95) CI | p değeri |
|-----------------------------|------------|------------|-----------------------|----------|
| Hastalık spesifik mortalite | 14,6       | 20,7       | 0,62                  | 0,01     |
| Genel mortalite             | 46,1       | 57,2       | 0,75                  | 0,007    |
| Metastatik progresyon       | 21,7       | 33,4       | 0,59                  | <0,001   |
| Lokal progresyon            | 21,5       | 49,3       | 0,34                  | n.r.     |

CI: Güvenlik aralığı, RP: Radikal prostatektomi, WW: Bekle gör, PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 5. Randomize kontrollü çalışmalarda organla sınırlı hastalıkta radikal prostatektominin onkolojik sonuçları

| Çalışma                   | Kısaltması | Popülasyon       | Yıl       | Ortalama takip | Risk sınıfı                 | CSS                        |
|---------------------------|------------|------------------|-----------|----------------|-----------------------------|----------------------------|
| Bill-Axelsson ve ark. (8) | SPCG-4     | PSA öncesi dönem | 1989-1999 | 160            | Düşük Orta risk             | 89,9<br>84,9<br>(18 yıl)   |
| Wilt ve ark. (9)          | PIVOT      | PSA erken dönem  | 1994-2002 | 152            | Düşük Orta risk             | 95,9<br>91,5<br>(19,5 yıl) |
| Hamdy ve ark. (10)        | ProtecT    | Tarama dönemi    | 1999-2009 | 120            | Özellikle düşük - orta risk | 99<br>(10 yıl)             |

CSS: Kanserle özgü sağkalım, PSA: Prostat spesifik antijen

(24,25). Açık kontrendikasyonlar; yüksek riskli hastalığı olanlar, herhangi bir cT2c veya cT3 prostat kanseri, biyopside GS >7 gibi yüksek ekstrakapsüler hastalık riski bulunan hastalardır. Ekstrakapsüler ekstansiyonu öngören doğrulanmış bir nomogram, karar açısından yönlendirmeye yardımcı olabilir (26,27). Rezidüel tümör ile ilgili herhangi bir şüphe kalırsa, cerrah nörovasküler demeti çıkarmalıdır. Alternatif olarak, intra-operatif frozen inceleme bu kararlara rehberlik etmeye yardımcı olabilir (28).

### Neoadjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi

Birçok randomize kontrollü çalışma, neoadjuvan androjen deprivasyon tedavisini (ADT) radikal prostatektomiden önceki 3 aylık bir süre kullanarak etkisini analiz etmiştir. Ana bulgular Cochrane incelemesinde özetlenmiştir (29). Ne PSA relapsız sağkalım ne de spesifik sağkalımın iyileştiği gösterilemediğinden, neoadjuvan ADT klinik uygulamada düşünülmemelidir.

### Lokalize Hastalıkta Radikal Prostatektominin Diğer Tedavi Modaliteleriyle Karşılaştırılması

Radikal prostatektomi ve ertelenmiş tedavi: Üç büyük prospektif RKP, ertelenmiş tedaviyle radikal prostatektomiyi karşılaştırmıştır. Radikal prostatektominin ertelenmiş tedaviye yararı konusunda çelişkili kanıtlar vardı. Bekle Gör yaklaşımına göre radikal prostatektominin faydasını araştıran tek çalışma (8), PSA öncesi dönemde gerçekleştirilmiştir. Radikal prostatektomiyi Bekle Gör (9) veya aktif izlem (10)

ile (10) ile karşılaştırdığımızda 10 yıllık izlemde OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir yarar gözlenmedi. Bu bulgular, herhangi bir cerrahi düşünülmeden önce risk sınıflandırmasının önemini vurgulamaktadır.

Radikal prostatektomi ve radyoterapi: ProtecT çalışması prostatektomi, aktif izlem ve eksternal beam radyoterapiyi (EBRT) (6 aylık ADT ile birlikte) karşılaştırdı (10). On yıllık ortalama takipte, tüm onkolojik sonuçlarda EBRT ile cerrahi arasında fark yoktu.

### Ameliyatın Akut Komplikasyonları

Postoperatif inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED), prostat kanseri için ameliyat sonrası sık görülen problemlerdir. On iki aydaki ortalama kontinans oranları RARP ile tedavi edilen hastalar için %89-100 ve RRP ile tedavi edilen hastalar için %80-97'dir. Yine de üriner inkontinans ED sonuçlarındaki farklılıklar hakkında sonuç çıkarmak için yeterli kanıt bulunamamıştır (16,30,31,32). Çalışmaların başlıca sınırlılıkları, retrospektif çalışma tasarımı, teknikler ve seriler arasında karşılaştırmayı engelleyen farklı değerlendirme araçlarının kullanılmasıydı. Son zamanlarda, RARP veya RRP kullanarak on dört merkezde radikal prostatektomi uygulanan hastaların prospektif, kontrollü, RKP'si yayınlanmamıştır. RARP'tan on iki ay sonra %20,3, RRP'den sonra %21,3 gibi idrar kaçırma oranı tespit edilmiş olup ayarlanmış odds ratio (OR) 1,08 (%95 CI: 0,87-1,34) idi. ED RARP sonrası %70,4, RRP sonrası %74,7 olarak saptandı. Ayarlanmış OR 0,81 (%95 CI: 0,66-0,98) idi (Tablo 6) (33).

Tablo 6. İntra ve perioperatif komplikasyonlar

| Olayın öngörülme olasılığı | RARP (%) | Laparoskopik RP (%) | RRP (%) |
|----------------------------|----------|---------------------|---------|
| Mesane boynu kontraksiyonu | 1,0      | 2,1                 | 4,9     |
| Anastomoz kaçağı           | 1,0      | 4,4                 | 3,3     |
| Enfeksiyon                 | 0,8      | 1,1                 | 4,8     |
| Organ hasarı               | 0,4      | 2,9                 | 0,8     |
| İleus                      | 1,1      | 2,4                 | 0,3     |
| Derin ven trombozu         | 0,6      | 0,2                 | 1,4     |
| Olayın öngörülme oranı     | RARP (%) | Laparoskopik RP (%) | RRP (%) |
| Clavien I                  | 2,1      | 4,1                 | 4,2     |
| Clavien II                 | 3,9      | 7,2                 | 17,5    |
| Clavien IIIa               | 0,5      | 2,3                 | 1,8     |
| Clavien IIIb               | 0,9      | 3,6                 | 2,5     |
| Clavien IVa                | 0,6      | 0,8                 | 2,1     |
| Clavien V                  | <0,1     | 0,2                 | 0,2     |

RRP: Retropubik radikal prostatektomi, RARP: Robot yardımcı radikal prostatektomi, RP: Radikal prostatektomi

## Radyoterapi

Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) ile beraber veya tek başına yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT), EBRT için altın standarttır.

## EBRT

### Teknik Hususlar: IMRT ve Volümetrik Ark Radyoterapi (VMAT)

VMAT'ın IMRT'ye göre avantajı, genellikle iki ila üç dakika arasında daha kısa tedavi süreleridir. Her iki teknik de rektumun korunması sağlar.

IMRT kullanılarak doz yükseltilmesi ile organ hareketi hem tümör kontrolü hem de tedavi toksisitesi açısından kritik bir konu haline gelir. Bu nedenle evrimleşen teknikler, IMRT'yi IGRT ile birleştirecektir.

## Doz Yükseltme

Birçok randomize kontrollü çalışmada doz artışının (74-80 Gy aralığı) 5 yıllık biyokimyasal relaps üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Günlük uygulamada, EBRT artı ADT için, hastanın risk grubuna bakılmadan minimum  $\geq 74$  Gy doz önerilir. Eğer doz artışı için IMRT ve IGRT kullanılırsa, rektum için ciddi geç yan etkiler ( $\geq$  derece III) oranları %2-3 ve genitoüriner (GU) yolu için %2-5 civarındadır (34,35,36,37).

## Hipofraksiyonasyon

Fraksiyone radyoterapi (RT), normal ve tümör dokusunun DNA onarım kapasitesindeki farklılıkları kullanır ve yavaşça çoğalan hücreler, fraksiyon başına artan doza çok duyarlıdır (38). >14,000 hastanın dahil olduğu 25 çalışmanın meta-analizinde, prostat kanserinin yavaş proliferasyon oranına sahip olduğu ve hipofraksiyone (HFX) RT'nin 1,8-2 Gy'lık klasik fraksiyonlardan daha etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (39). HFX, hasta için daha uygun olma ve sağlık sistemi için daha ucuz olma avantajına sahiptir.

## Neoadjuvan veya Adjuvan Hormon Tedavisi Artı Radyoterapi

RT'nin ADT ile kombinasyonu, tek başına RT ile karşılaştırıldığında üstünlüğünü kesin olarak kanıtlanmış bir uygulamadır (40,41). Ana mesaj ADT' nin orta riskli hastalarda 6 ay, yüksek riskli hastalarda ise yaklaşık 3 yıl kullanılmasıdır.

## Brakiterapi

### Düşük Dozlu (LDR) Brakiterapi

LDR brakiterapi, prostat içine kalıcı olarak implante edilen radyoaktif tohumlar ile yapılır. LDR monoterapisi

için uygunluk kriterleri konusunda bir fikir birliği vardır (42): Evre cT1b-T2aN0M0; GS 6 (ISUP derece 1), biyopsi kor yüzdesi  $\leq 50$  veya GS 7 (3+4), ISUP derece 2); başlangıç PSA seviyesi  $\leq 10$  ng/mL;  $< 50$  cm<sup>3</sup> bir prostat hacmi; ve IPSS  $\leq 12$  ve maksimal akış  $> 15$  mL/dk (43).

### Yüksek dozlu (HDR) brakiterapi

Yüksek doz oranlı brakiterapi radyasyon vermek için prostat içine geçici olarak implante edilen radyoaktif bir kaynak kullanır. Yüksek dozda brakiterapi, tek veya çoklu fraksiyonlarda verilebilir ve sıklıkla en az 45 Gy olan EBRT ile kombine edilir (44). Bir araştırmada tek başına EBRT (20 fraksiyonda 55 Gy) ile EBRT (13 fraksiyonda 35,75 Gy), ardından HDR brakiterapi (24 saatte iki fraksiyonda 17 Gy) karşılaştırılmış (45) ve organa sınırlı prostat kanserli 218 hastada EBRT ve HDR brakiterapi kombinasyonunun beş ve on yılda biyokimyasal hastalısızlık oranında (BDFR) ( $p=0,04$ ) anlamlı bir iyileşme gösterdiği saptanmıştır (%61 ve %46'ya kıyasla %61 ve %39). On yıllık bir takipte sindirim sistemi, idrar yolları ve cinsel fonksiyonlar açısından hasta QoL oranları arasında fark yoktu. Bununla birlikte, EBRT kolunda muhtemelen mevcut standarttan daha düşük bir doz nedeniyle kombinasyon koluna nazaran daha yüksek nüks oranı gözlenmiştir (45). RKÇ olmayan bir sistematik değerlendirmede EBRT artı HDR brakiterapi tek başına brakiterapiden daha üstün bulunmuş (46).

## Hormonal Tedavi

### Farklı Hormonal Tedavi Türleri

Androjen yoksunluğu; ya testiküler androjenlerin salgılanmasını baskılayarak ya da reseptör seviyesinde dolaşımdaki androjenlerin etkisini inhibe ederek sağlanabilir. Bu iki yöntem, komplet (veya maksimal veya total) androjen blokajı (CAB) olarak bilinen şeyi elde etmek için birleştirilebilir (47).

### Testosteron Düşürücü Tedavi (Kastrasyon)

Kastrasyon seviyesi: Cerrahi kastrasyon, hala ADT için birincil tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. Testosteron seviyelerinde önemli bir düşüşe yol açar.

Kastrasyon seviyesi, testosteron testinin sınırlı olduğu 40 yıldan daha önce tanımlanmış olan  $< 50$  ng/dL'dir (1,7 nmol/L). Mevcut yöntemler, cerrahi kastrasyon sonrası ortalama değer 15 ng/dL olduğunu göstermiştir (48). Bu nedenle, daha uygun bir seviye  $< 20$  ng/dL (1 nmol/L) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, prostat kanserinde kastrasyona işaret eden klinik çalışmalarda değerlendirilen kastrat seviyesi hala  $< 50$  ng/dL'dir (1,7 mmol/L).

### **Bilateral Orşiektomi**

Bilateral orşiektomi veya subkapsüler pulpektomi, basit, ucuz ve neredeyse komplikasyonsuz bir cerrahi prosedürdür. Lokal anestezi altında kolayca uygulanabilir (49) ve genellikle 12 saatten daha kısa bir sürede kastrasyon seviyesine ulaşılır. Geri dönüşü yoktur ve bu nedenle aralıklı tedavi izin vermez.

### **Östrojenler**

Östrojenlerle tedavi, testosteron supresyonu ile sonuçlanır ve kemik kaybıyla ilişkili değildir (50). Daha düşük dozlarda bile ciddi yan etkiler, özellikle tromboembolik komplikasyonlar oluşturduğu için bu ilaçlar standart birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez (51,52).

### **Luteinizan Hormonu Salgılatıcı Hormon Agonistleri**

Uzun etkili luteinizan hormonu salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri şu anda ADT'nin ana formlarıdır. LHRH'nin bu sentetik analogları 1, 2, 3, 6 aylık veya yıllık bazda depo enjeksiyonları olarak kullanılır. İlk enjeksiyonda, LH ve FSH, testosteron dalgalanmasına veya "alevlenme" fenomenine yol açan geçici bir artışı indükler. Bu durum uygulamadan iki ila üç gün sonra başlar ve yaklaşık bir hafta sürer. Artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkım tıkanıklığı, obstrüktif böbrek yetmezliği, omurilik sıkışması ve hiper pıhtılaşma durumuna bağlı kardiyovasküler ölüm gibi klinik yan etkiler görülebilir (53). Risk altındaki hastalar genellikle yüksek hacimli, semptomatik, kemik hastalığı olanlardır. Bir anti-androjenle birlikte uygulanan tedavi, klinik alevlenme insidansını azaltır, ancak riski tamamen ortadan kaldırmaz.

LHRH agonistlerine kronik maruziyet, LHRH-reseptörlerinin down regülasyonu ile sonuçlanır, LH ve FSH salgılanması ve dolayısıyla testosteron üretimi baskılanır. Genellikle iki ila dört hafta içinde kastrasyon seviyesine ulaşılır (54). Çeşitli bileşikler arasında resmi bir doğrudan karşılaştırma olmamasına rağmen, bunların eşit derecede etkili olduğu ve en azından orşiektomiyle karşılaştırılabileceği düşünülmektedir (55).

### **Luteinizan-hormon Salgılatıcı Hormon Antagonistleri**

Luteinizan hormonu salgılayan hormon antagonistleri LHRH reseptörlerine hızlı bir şekilde bağlanır ve LH, FSH ve testosteron seviyelerinde herhangi bir alevlenme

olmaksızın hızlı bir azalmaya neden olur. Bu bileşiklerin kusuru uzun süre etkili bir depo formülasyonunun olmamasıdır.

Degarelix bir LHRH antagonistidir. Standart dozaj ilk ayda 240 mg, ardından aylık 80 mg enjeksiyonla takip edilir. Çoğu hasta üçüncü günde kastre seviyeye ulaşır (56). Aylık leuprorelin ile karşılaştırıldığında daha iyi bir PSA ve PFS görülmüştür (55).

### **Anti-Androjenler**

- Steroidal, örneğin; siproteron asetat (CPA), megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat;
- Steroidal olmayan veya saf, örneğin; nilutamide, flutamide ve bicalutamide.
- Her iki sınıf da reseptör seviyesinde androjenlerle rekabet eder. Steroidal anti-androjenler, kan-beyin bariyerini geçerek merkezi inhibisyona yol açarlar.

### **Steroid Anti-androjenler**

Bu bileşikler hidrokspirogesteronun sentetik türevleridir. Farmakolojik yan etkileri kastrasyona (jinekomasti oldukça nadir) bağlıyken, farmakolojik olmayan yan etkiler kardiyovasküler toksisite (CPA için %4-40) ve hepatotoksitesidir.

#### **Siproteron Asetat (CPA)**

İlk lisanslı anti-androjenidir. Monoterapi olarak en etkili dozu hala bilinmemektedir. Her ne kadar CPA nispeten uzun bir yarı ömre sahipse de (31-41 saat), genellikle her biri 100 mg'lık iki veya üç fraksiyone dozda uygulanır. Bir RKÇ'de, CPA, LHRH analogları ile karşılaştırıldığında daha kötü bir OS gösterdi (57). M1b prostat kanserinde CPA monoterapisini flutamid ile karşılaştıran düşük güçte bir randomize kontrollü çalışmada, 8,6 yıllık medyan takipte hastalığa özgü ve OS'de bir farklılık gözlenmedi (58).

### **Steroid Olmayan Anti-androjenler**

Steroid olmayan anti-androjenler (NSAA) monoterapisi, testosteron sekresyonunu baskılamadığı için libido, genel fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğunun (BMD) sıklıkla korunduğu iddia edilmektedir (59). Androjen ile ilişkili olmayan farmakolojik yan etkiler ajanlar arasında farklılık gösterir. Bicalutamide; flutamide ve nilutamide göre daha uygun bir güvenlik ve tolerabilite profili gösterir (60). Her üç ajan da karaciğer toksisitesi (bazen ölümcül) nedeniyle karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesini gerektirmektedir.

**Nilutamid**

Nilutamid monoterapi kastrasyon ile karşılaştırılmamış ve monoterapi için lisanslanmamıştır. Doğrudan ilaca bağlı yan etkiler görsel rahatsızlıklar (yani karanlığa gecikmiş adaptasyon), alkol intoleransı, bulantı, ciddi interstisyel pnömonidir (potansiyel olarak yaşamı tehdit edici). Sonuç olarak nadiren kullanılır.

**Flutamid**

Flutamid monoterapi olarak çalışılmıştır. Flutamid bir ön ilaçtır ve aktif metabolitin yarı ömrü beş-altı saattir ve günde üç kez doz gerektirir. Önerilen toplam günlük doz 750 mg'dır. Flutamidin androjen ile ilişkili olmayan farmakolojik yan etkisi ishaldir.

**Bikalutamid**

Maksimum androjen blokajında kullanım için lisanslı dozaj 50 mg/gün ve monoterapi için 150 mg'dır. Farmakolojik yan etkileri çoğunlukla jinekomasti (%70) ve meme ağrısıdır (%68). Bununla birlikte, bicalutamid monoterapi, LHRH analogları ve muhtemelen LHRH antagonistleri ile karşılaştırıldığında iyi kemik koruması sunmaktadır (59,61).

**Yeni Bileşikler**

Kastrasyona duyarlı hastalar belli bir zaman sonra kastrasyona dirençli hale (CRPC) geleceklerdir. Bu duruma iki ana mekanizmanın aracılık ettiği düşünülmektedir: androjen-reseptör (AR) - bağımsız ve AR-bağımlı mekanizmalar. CRPC'de, hücre içi androjen seviyesi, androjen duyarlı hücrelere kıyasla artar ve AR'nin aşırı aktivitesi gözlemlenmiştir (62). Bu, androjen aksını hedefleyen birkaç yeni bileşiğin geliştirilmesine yol açmıştır: İki lisanslı ilaç, her ikisi de mCRPC için onaylanmış abirateron asetat (AA) ve enzalutamiddir. Abirateron asetat ayrıca ADT ile birlikte hormon duyarlı prostat kanseri için onaylanmıştır.

**Abirateron Asetat**

Abirateron asetat (AA) bir CYP17 inhibitörüdür (17 $\alpha$ -hidrolaz ve 17, 20-liyaz inhibisyonunun bir kombinasyonu). AA, CYP17'yi bloke ederek, hücre içindeki testosteron düzeyini, adrenal düzeyde ve kanser hücrelerinde sentezini baskılayarak önemli ölçüde azaltır. İlaça bağlı hiperaldosteronizmi önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılmalıdır.

**Enzalutamid**

Androjen reseptörü için bicalutamide göre daha yüksek afiniteye sahip yeni bir anti-androjenidir. Non-steroidal

anti-androjenler hala AR'lerin nükleusa transferine izin verirken, enzalutamid AR transferini bloke eder ve bu nedenle olası agonist benzeri aktiviteyi bastırır.

**Düşük Riskli Hastalıkta Tedavi****AS İçin Seçim Kriterleri**

Düşük riskli hastalığı olan erkekler için temel risk aşırı tedavidir. ProtecT çalışmasında 1,643 hasta aktif tedavi (radikal prostatektomi veya EBRT) ve AM (active monitoring) (AS'nin daha az yoğun bir şekli) (10) arasında randomize edildi. Hem düşük hem de orta riskli hastalığı olan erkekleri içerdiği için on yıl içinde metastazlar oldukça nadirdir (%6) (4). Bu, özellikle düşük riskli hastalarda, bazı başlangıç AM'nin güvenli olduğunu doğrular.

**Takip**

Takip stratejisi, seri PRM'ye (en az yılda bir kez), PSA'ya (en az bir kez, her altı ayda bir) ve tekrarlanan biyopsiye (en az üç ila beş yıl arasında) dayanmaktadır. İki küçük tek merkezli çalışmada (63,64), biyopside progresyon gözlenen tüm hastaların radyolojik progresyon göstermediği ve bunun tersinin de gözlemlendiği olmuştur. Bu nedenle, mpMRG takip biyopsilerin yerine tek başına bir araç olarak kullanılamaz, ancak AS sırasında radyolojik ilerlemeyi tanımlamak ve standardize etmek açısından etkinliği üzerinde çalışılmaktadır (65).

**Aktif Tedaviye Geçme**

Aktif tedaviye geçme kararı, biyopsi sonuçlarında (GS, pozitif kor sayısı, kor uzunluğu) veya T evresi değişikliğine dayanmalıdır. PSA değişimi (özellikle de PSA-DT < üç yıl), daha az güçlü bir göstergedir (66,67). Aktif tedaviye geçiş hastanın isteği üzerine de olabilir. Bu AS'de hastaların yaklaşık %10'unda görülür (68).

**Aktif Tedavi****Radikal Prostatektomi**

SPCG-4 çalışmasında (69), düşük riskli prostat kanserinde on sekiz yıllık takipte herhangi bir nedenden ve uzak metastazdan ölümler, Bekle Gör'e kıyasla radikal prostatektomi grubunda anlamlı şekilde azalmıştır. Ancak, prostat kanserinden ölüm azalmamıştır. PIVOT çalışmasında, düşük riskli prostat kanserli erkeklerin önceden planlanmış bir altgrup analizinde, 10 yıllık takipte RP'nin, Bekle Gör'e karşı tüm nedenlere bağlı ölümleri veya prostat kanserine bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltmadığını göstermiştir (9).

Bireysel hasta tercihleri, her zaman karar almada dikkate alınmalıdır. Düşük riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi uygulanırsa, pelvik LN diseksiyonu gerekli değildir (pN + risk  $\leq$ 5%) (70).

### Radyasyon Tedavisi Politikası

ProtecT çalışması, altı aylık ADT ile kombine edilen RT'nin kansere özgü sağkalımı veya OS'yi iyileştirmediğini, ancak radikal prostatektomiye göre PFS'yi geliştirdiğini doğrulamıştır (10). Radikal prostatektomide olduğu gibi, tedavi sunma kararı klinik ilerlemenin olasılıkları, yan etkiler ve sağkalım için potansiyel fayda olasılıklarına dayanmalıdır (71). Bireysel hasta tercihleri her zaman karar almada dikkate alınmalıdır. Bu grupta RT yapılırsa, ADT'siz yükseltilmiş doz IMRT (74-80 Gy) veya HFX kullanılmalıdır. Düşük dozlu brakiterapi, hastanın kriterleri yerine getirmesi koşuluyla geçerli bir alternatiftir (Tablo 7).

### Orta Riskli Prostat Kanserinde Tedavi

Küratif olmayan bir şekilde tedavi edildiğinde, orta riskli prostat kanseri, on yıllık ve on beş yıllık prostat

kanseri spesifik mortalite (PCSM) oranları sırasıyla %13 ve %19,6'dır (72).

### Aktif İzlem

ProtecT çalışmasında, AM kolundaki randomize hastaların %22'si kadarı GS >6 ve %10'luk hastada PSA >10 ng/mL olmuştur (10). Bugüne kadar risk grubu tarafından sınıflandırılan hiçbir veri rapor edilmemiştir. Kanada konsensus grubu, düşük hacimde Gleason 7 (3+4) (<%10 patern 4) AS için de düşünölebileceğini bildirmiştir. Bu öneriler, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından da onaylanmıştır (73). Ancak, yeni bulgular, herhangi bir 4 paternin, Gleason 6'ya kıyasla üç kat artmış metastaz riski ile ilişkili olduğunu, 20 ng/mL'ye kadar bir prostat spesifik antijenin kabul edilebilir olduğunu göstermektedir (74,75,76). mpMRG'yi sistematik biyopsiye (özellikle füzyon biyopsi) dahil etmek, evreleme doğruluğunu artırabilir. Bununla birlikte, orta risk grubundaki AS'yi destekleyen açık kanıtlar mevcut değildir ve bu nedenle özellikle uzun yaşam beklentisi olan hastalarda bu tedavi stratejisini savunurken dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 7. Düşük riskli hastalıkta tedavi için kılavuzlar**

| Öneriler   | Derecesi |
|--|----------|
| <b>Bekle gör</b>   |          |
| Yaşam beklentisi <10 yıl olan asemptomatik hastalara öner  | Güçlü    |
| <b>Aktif izlem</b>   |          |
| Küratif tedaviye uygun düşük riskli hastalığı olanlara öner  | Güçlü    |
| Doğrulama biyopsisi öncesi mpMRG çek   | Güçlü    |
| Doğrulama biyopsisi yaparken sistematik ve füzyon biyopsi yap  | Güçlü    |
| Takipte parmakla rektal muayene, PSA ve biyopsi yap  | Güçlü    |
| İleride tedavi ihtiyacı olabileceği açısından hastayla konuş   | Güçlü    |
| <b>Aktif tedavi</b>  |          |
| Tedavinin toksisitesi ile hastalık progresyonunun önlenmesi arasındaki dengeyi kabul eden hastalara aktif izlemeye alternatif olarak cerrahi ve radyoterapi öner         | Zayıf    |
| <b>Pelvik lenf nod diseksiyonu</b>   |          |
| PLND yapma   | Güçlü    |
| <b>Radyoterapi</b>   |          |
| <50 cc prostatı olan, uluslararası prostatik semptom skoru düşük, düşük riskli kanser grubundaki hastalara transsüretal rezeksiyon yapılmadan düşük doz brakiterapi öner | Güçlü    |
| Androjen baskılayıcı tedavi olmadan 74-80 Gy yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi kullan   | Güçlü    |
| Alternatif bir tedavi seçeneği olarak orta derecede hiperfraksiyon (dört haftada 60 Gy/20 fx veya altı haftada 70 Gy/28 fx) sağla  | Güçlü    |
| <b>Diğer tedavi opsiyonları</b>  |          |
| Sadece klinik çalışma ortamında fokal tedavi (örneğin; kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason vb. gibi) bütün bez tedavisi uygula                            | Güçlü    |
| mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, PSA: Prostat spesifik antijen  |          |



## Cerrahi

Orta riskli prostat kanserli hastalar, RRP ve WW'yi karşılaştıran iki RCT (SPCG-4 ve PIVOT) sonuçları hakkında bilgilendirilmelidir. SPCG-4 çalışmasında, herhangi bir nedenden dolayı ölüm (RR: 0,71; %95 CI: 0,53-0,95), prostat kanserinden ölüm (RR: 0,38; %95 CI: 0,23-0,62) ve uzak metastazlar (RR: 0,49; %95 CI: 0,32-0,74) on sekiz takipte anlamlı olarak azaldı. PIVOT çalışmasında, orta riskli tümörleri olan erkeklerde bir alt grup analizine göre 10 yıllık takipte radikal prostatektomi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı ölçüde azaltmıştır [HR: 0,69 (%95 CI: 0,49-0,98)], fakat prostat kanserine bağlı ölümleri azaltmamaktadır. (0,50; %95 CI: 0,21-1,21).

Orta riskli prostat kanserinde LN + olma riski %3,7-20,1 arasındadır (70). Eğer tahmini risk %5'i geçerse eLND yapılmalıdır (70). Diğer tüm durumlarda eLND ihmal edilebilir.

## Radyoterapi

### Orta Riskli Prostat Kanseri için Önerilen Eksternal Beam Radyasyon Tedavisi

ADT için uygun olan hastalara kısa süreli (4-6 ay) ADT ile kombine IMRT verilebilir (77,78,79). ADT için uygun olmayan (örneğin; komorbiditeler nedeniyle) veya ADT'yi kabul etmek istemeyen hastalar için (örneğin; cinsel sağlıklarını korumak için), önerilen tedavi IMRT veya VMAT'nin artmış dozda (76-80 Gy) uygulanması veya IMRT veya VMAT ve brakiterapi kombinasyonudur.

## Brakiterapi Monoterapi

Düşük doz brakiterapi, tüm diğer kriterleri yerine getirmeleri koşuluyla, seçilmiş hastalara (kor yüzdesi  $\leq$  %33 ile ISUP grade 2) önerilebilir. Monoterapi olarak fraksiyone HDR brakiterapi, orta riskli prostat kanseri olan seçilmiş hastalara sunulabilir. Beş yıllık PSA kontrol oranlarının %90'ın üzerinde ve grade 3 GU toksisite oranları  $<$  %5 olarak bildirilmiştir (80,81). Beraberinde ADT kullanımı hakkında bilgi veren doğrudan veri yoktur (Tablo 8).

## Yüksek Riskli Lokalize Hastalığın Tedavisi

Yüksek riskli prostat kanseri olan hastalar artmış PSA başarısızlığı, sekonder tedavi ihtiyacı, metastatik progresyon ve prostat kanserinden ölüm riski altındadır. Bununla birlikte, tüm yüksek riskli prostat kanseri hastaları radikal prostatektomi sonrası eşit oranda kötü prognoza sahip değildir (82). Definitif tedavi yapılmadığında on yıllık ve on beş yıllık PCSM oranları sırasıyla %28,8 ve %35,5 civarındadır (72). Yüksek riskli prostat kanserli erkeklerin optimal tedavisi konusunda görüş birliği yoktur.

## Radikal Prostatektomi

Tümörün pelvik duvara fikse olmaması veya üretral sfinkterin invazyonu olmaması şartıyla, düşük tümör hacmine sahip seçilmiş hastalarda RP uygun bir seçenektir. LN pozitifliği için tahmini risk %15-40

Tablo 8. Orta riskli hastalıkta tedavi için kılavuzlar

| Öneriler   | Öneri düzeyi |
|--|--------------|
| <b>Aktif izlem</b>   |              |
| Yüksek oranda metastaz riskini kabul eden seçilmiş hastalara ( $<$ %10 patern 4) aktif izlem öner  | Zayıf        |
| <b>Radikal prostatektomi</b>   |              |
| Orta riskli ve yaşam beklentisi $>$ 10 yıl olan hastalara RP öner  | Güçlü        |
| Düşük ekstrakapsüler hastalık riski olan hastalara (nomogramlara bakınız) sinir koruyucu cerrahi öner  | Güçlü        |
| <b>ePLND</b>   |              |
| Orta riskli hastalıkta lenf nodu pozitifliği için tahmini risk %5'i geçerse ePLND yapın  | Güçlü        |
| <b>Radyoterapi</b>   |              |
| Öncesinde transüretral rezeksiyonu olmayan IPSS' i düşük ve prostat hacmi $<$ 50 mL olan hastalara düşük doz brakiterapi öner  | Güçlü        |
| EBRT 76-78 Gy toplam dozda, kısa süreli neoadjuvan ve eş zamanlı ADT (dört ila altı ay) ile kombinasyon halinde, kullan  | Güçlü        |
| ADT almak istemeyen hastalarda, EBRT dozunu arttır (76-80 Gy) veya brakiterapi ile birlikte uygula   | Zayıf        |
| <b>Diğer</b>   |              |
| Cryo veya HIFU gibi fokal tedavileri sadece çalışma ortamında öner.  | Güçlü        |
| ePLND: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, EBRT: Eksternal beam radyoterapi, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi |              |

olduğundan beraberinde ePLND yapılmalıdır (70). Hastalar ameliyat öncesi multi-modal tedavisinin bir parçası olabileceğini bilmelidirler.

### Gleason Skoru 8-10 (ISUP Grade 4-5)

Sistemik biyopsi ile GS 8-10 olan erkeklerde organ sınırlı hastalık insidansı %26-31'dir. Biyopsi GS ile rezeke edilen örnekteki GS arasında yüksek oranda downgrading vardır (83). Birkaç retrospektif olgu serisi, biyopsisi GS >8 olan hastalarda multimodal yaklaşım (adjuvan veya kurtarıcı ADT ve/veya RT) sonrasında radikal prostatektomiden on beş yıl sonra kansere spesifik sağkalım (CSS) oranlarını % 60'ın üzerinde göstermiştir (11,84,85,86).

### Prostat Spesifik Antijen >20 ng/mL

PSA >20 ng/mL olan hastalarda başlangıç tedavisi ameliyat olan multimodal bir yaklaşımla on beş yıllık CSS %70'ın üzerindedir (84).

### Patolojik Olarak Doğrulanmış Lenf Nodu İnvazyonuna Sahip Olan (pN1) cN0 Hastalarında Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi geçiren ancak pN1'e sahip olduğu saptanan cN0 hastalarının on beş yıllık toplam CSS ve OS oranları %45 ve %42 olarak bildirilmiştir (87,88). Bununla birlikte, bu çok heterojen bir hasta grubudur ve ileri tedavi, risk faktörlerine göre bireyselleştirilmelidir.

### Lokalize Yüksek Riskli Prostat Kanseri için External Beam Radyoterapi

Yüksek riskli lokalize prostat kanseri için, doz arttırılmış IMRT veya VMAT ve uzun süreli ADT'den oluşan yaklaşım önerilir. ADT süresini belirlerken, komorbiditeleri ve zayıf prognostik faktörlerin sayısını dikkate almak gerekir. Birkaç çalışmada EBRT ile kısa dönem ADT'nin yüksek riskli lokalize prostat kanserinde OS'yi iyileştirmediği görülmüştür (89,90) ve bu hastalar için uzun süreli ADT (en az iki ila üç yıl) önerilmektedir.

### CNO'da Lenf Nodu İşinlaması

Profilaktik tam pelvik ışınlama için 1. seviye kanıt yoktur, çünkü randomize kontrollü çalışmalar, yüksek riskli olguların pelvik LN'lerin profilaktik işinlanmasından (46-50 Gy) faydalandıklarını gösteremediler (91,92). Pelvik RT'nin gerekip gerekmediğine karar vermek için ePLND yapılması (kombine prostat EBRT ve uzun süreli ADT'ye ek olarak), seviye 1 kanıtın yokluğunda tamamen deneysel kalmaktadır (Tablo 9).

### Lokal İleri Prostat Kanserinin Tedavisi

Düzye 1 kanıtın yokluğunda standart tedavi tanımlanamaz. Ancak, hastanın her ikisini de alacak kadar hazır ve yeterli olması koşuluyla lokal ve sistemik tedavi kombinasyonu en iyi sonucu verir. Optimal lokal tedavi hala tartışma konusudur. Randomize kontrollü çalışmalar sadece EBRT için kullanılabilir.

Tablo 9. Yüksek riskli lokal hastalığın radikal tedavisi için kılavuzlar

| Öneri  | Öneri düzeyi |
|--|--------------|
| <b>Radikal prostatektomi</b>   |              |
| Yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda RP'yi, multi-modal tedavinin bir parçası olarak sadece on yıldan uzun bir yaşam beklentisi olanlara öner                              | Güçlü        |
| <b>ePLND</b>   |              |
| Yüksek riskli hastalıkta ePLND yap   | Güçlü        |
| RP sırasında, işlemin devam edip etmeyeceğine veya iptal edilmesine karar vermek için lenf nodlarına yönelik frozen inceleme yapma   | Güçlü        |
| <b>Radyoterapi</b>   |              |
| Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda, uzun süreli ADT (iki ila üç yıl) ile kombinasyon halinde 76-78 Gy EBRT kullan  | Güçlü        |
| Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda, uzun süreli ADT (iki ila üç yıl) ile kombinasyon halinde EBRT'yi brakiterapi destekli (yüksek doz oranı veya düşük doz oranı) kullanın | Zayıf        |
| <b>Diğer tedavi seçenekleri</b>  |              |
| Yüksek riskli hastalara tüm bez veya fokal tedavi sunmayı  | Güçlü        |
| Asemptomatik hastalarda ADT monoterapisi kullanmayın   | Güçlü        |
| ePLND: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, EBRT: Eksternal beam radyoterapi, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, RP: Radikal prostatektomi                                       |              |

## Cerrahi

Cerrahi multimodal tedavinin bir parçası olarak bildirilmiştir (83). Retrospektif olgu serileri on beş yılda %60 CSS ve on yılda %75 OS üzerinde gösterilmiştir (83). CT3b-T4 hastalığı için prostat kanseri kohort çalışmalarında %87'nin üzerinde CSS ve %65'in üzerinde OS gösterildi (93).

## Radyoterapi

Lokal ilerlemiş hastalıkta, randomize kontrollü çalışmalar, RT ile kombine edilmiş uzun süreli ADT'nin kullanımının tek başına ADT veya RT'den daha iyi OS üreteceğini açıkça ortaya koymuştur. Klinik veya patolojik node-pozitif hastalıkta RT monoterapi kötü sonuçlarla ilişkilidir (94) ve bu hastalar RT ile beraber uzun dönem ADT almalıdır. RTOG 85-31'in ortalama takip süresi 6,5 yıl olan bir alt grup analizinde, pN1 olan hastalardan derhal HT ile pelvik RT alan grupta beş yıllık ve dokuz yıllık PFS oranları sırasıyla %54 ve %10 iken tek başına radyoterapi alanlarda PFS oranları %33 ve %4'tür ( $p < 0,0001$ ). Çok değişkenli analiz, bu kombinasyonun OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (95). Bu bulgular ayrıca STAMPEDE çalışmasında da [HR: 0,48 (%95 CI: 0,29-0,79)] doğrulanmıştır (Tablo 10) (96).

## Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi

EBRT ile başlangıç risk sınıflandırmasına göre kısa veya uzun vadeli ADT seçilir. Radikal prostatektomi ile ilgili olarak, anahtar faktör, PSA'nın tespit edilemez

olarak kabul edilmesi için 0,1 ng/mL'nin altında olması gerektiğidir. Aksi bir durumda, kurtarma tedavisi yapılacaktır.

## Radikal Prostatektomi (cN0 veya pN0) Sonrası Acil Adjuvan Radyoterapi (ART)

Üç prospektif randomize çalışmada ART'nin rolü değerlendirildi. Bu nedenle, lokal nüks riskinde olan ve PSA seviyesi  $< 0,1$  ng/mL olan hastalar için iki seçenek sunulabilir.

1. Ameliyat sonrası ilk altı ay, üriner fonksiyonların düzelmesinden sonra cerrahi yatağa acil müdahale (97); veya
2. Klinik izleme PSA 0,5 ng/mL'yi geçmeden kurtarma radyoterapisi (SRT) ile müdahale (Tablo 11) (98).

## Radikal Prostatektomi Biyokimyasal Nüksü

Radikal prostatektomi ile tedavi edilen 1997 ve 2400 erkeğin dahil olduğu iki çalışmada, BCR'si olanların sadece %23-34'ünde klinik nüks gelişti ve %6'sı prostat kanserinden öldü (99). Birçok çalışma, radikal prostatektomiye takiben sadece PSA nüksünü yaşayan hastalarda metastaz ve PCSM için risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır. PSA-DT  $< 3$  ay, SVI (pT3b), GS 8-10 veya  $< 3$  yıl PSA nüksü yüksek metastaz riski ve PCSM riskini göstermektedir. Tersine, cerrahi sonrası üç yıldan sonra PSA nüksü, GS  $< 7$ , patolojik organa sınırlı hastalık veya sınırlı ekstrakapsüler ekstansiyon (pT3a) ve PSA-D $< 12$  ay düşük metastaz riski ve PCSM'ye

**Tablo 10. Lokal ileri hastalığın radikal tedavisi için kılavuzlar**

| Öneriler  | Öneri düzeyi |
|---|--------------|
| <b>RP</b>   |              |
| Multi modal tedavinin bir parçası olarak (cT3b-T4 N0 veya herhangi bir T N1) seçilmiş hastalara RP öner   | Güçlü        |
| <b>eLND</b>   |              |
| eLND yap  | Güçlü        |
| RP sırasında, işlemin devam edip etmeyeceğine veya iptal edilmesine karar vermek için lenf noduna yönelik frozen inceleme gerçekleştirmeyin   | Güçlü        |
| <b>Radyoterapi</b>  |              |
| Lokal ilerlemiş cN0 hastalığı olan hastalarda radyoterapiyi uzun süreli ADT ile beraber ver   | Güçlü        |
| 2-3 yıl boyunca uzun vadeli ADT öner  | Zayıf        |
| <b>Diğer tedaviler</b>  |              |
| Tüm bez tedavisi veya fokal tedavi önerme   | Güçlü        |
| ADT monoterapisini herhangi bir lokal tedaviyi almak istemeyen veya alamayan, semptomatik veya asemptomatik olan, ancak PSA ikilenme süresi $< 12$ ay veya PSA $> 50$ ng/mL olan az diferansiyel tümörü olan hastalara öner | Güçlü        |
| eLND: Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen, RP: Radikal prostatektomi   |              |

işaret etmektedir (100). Bununla birlikte, düşük riskli alt gruptaki hastaların çoğunun herhangi bir kurtarıcı tedavi olmaksızın bile mükemmel bir sonucu olduğu vurgulanmalıdır. Yüksek risk altındaki alt gruptaki hastalar erken ve agresif kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyarlar (101).

### Radyoterapi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens

RT sonrası PSA-nüksü olan hastalarda PSA-DT <3 ay, biyokimyasal progresyon süresi <3 yıl, biyopsi GS 8-10 veya klinik evre cT3b-T4 de yüksek metastaz riski ve PCSM'ye işaret etmektedir. Tersine, PSA-DT >15 ay, biyopsi GS <7, klinik evre <cT3a ve BCR süresi >3 yıl, düşük metastaz riski ve PCSM'ye işaret etmektedir (102).

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme prostatik yatakta lokal nüksleri saptayabilir, ancak PSA düzeyi <0,5 ng/mL olan hastalarda duyarlılığı hala tartışmalıdır (103). PSA seviyesi <1 ng/mL olduğunda kolin PET/BT mpMRG'den daha az duyarlıdır (104). Prostat spesifik membran antijen bazlı PET/BT, BCR ve PSA seviyeleri <0,5 ng/mL olan hastaların %15-58'inde pozitifdir (105).

### Radikal Prostatektomi Sonrası Lokal Rekürrens

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme prostatik yatakta lokal nüksleri saptayabilir, ancak PSA düzeyi <0,5 ng/mL olan hastalarda duyarlılığı hala tartışmalıdır (103). PSA seviyesi <1 ng/mL olduğunda kolin PET/BT mpMRG'den daha az duyarlıdır (104). Prostat spesifik membran antijen bazlı PET/BT, BCR ve PSA seviyeleri <0,5 ng/mL olan hastaların %15-58'inde pozitifdir (105).

### Radyoterapi Sonrası Lokal Nüks

Lokal kurtarma seçeneklerinin morbiditesi göz önüne alındığında, hastayı tedavi etmeden önce lokal nüksün histolojik kanıtının elde edilmesi gereklidir (106). Transrektal US, RT sonrası lokal nükslerin gösterilmesinde güvenilir değildir. Aksine, mpMRG mükemmel sonuçlar vermiştir (106). Tekrarlayan kanserin saptanması da kolin PET/BT ile yapılabilir (107), ancak kolin PET/BT henüz mpMRG ile karşılaştırılmamıştır. PSMA PET/BT'nin de RT sonrası lokal nükslerin saptanmasında yakın zamanda rutin kullanıma gireceği bilinmektedir (Tablo 12) (108).

### PSA Rekürrenslerin Tedavisi

Radikal prostatektomi veya RT sonrası PSA nüksünde tedavinin zamanlaması ve şekli sınırlı kanıtlara dayalı bir tartışma konusudur.

### Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Rekürrensi İçin Kurtarma Radyoterapisi

Erken SRT, RP sonrası PSA artışı olan hastalarda tedavi olanağı sağlar. PSA, 0,5 ng/mL seviyesine varmadan tedavi edilen hastaların %60'ından fazlasında tespit edilemeyen PSA seviyesi (109) elde edilir ve bu da %80 oranında beş yıl sonra progresyonsuz sağkalıma tekabül eder (110). Kurtarma tedavisi almayanlara göre prostat kanseri spesifik sağkalımda üç kat artış ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kurtarma RT'si de kısa bir PSA-DT olan hastalarda etkili olmuştur (101). Kurtarma RT endikasyonuna rağmen, "Bekle ve Gör" stratejisi, on iki aydan uzun PSA-DT'si olan hastalarda bir seçenek olmaya devam etmektedir (Tablo 13) (111).

RTOG 9601'den (115) elde edilen son veriler SRT'ye iki yıl bikalutamid eklenilmesinin hem CSS hem de

Tablo 11. Radikal prostatektomi sonrası adjuvan cerrahi yatak radyasyon tedavisi için üç randomize çalışmanın sonuçlarına genel bakış

| Çalışma     | n    | Dahil edilme kriteri                           | Randomizasyon     | PSA rekürrensi          | Medyan takip (ay) | Biyokimyasal PFS                  | OS                              |
|-------------|------|--|-------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| SWOG 8794   | 431  | pT3 cN0 ± CS+                                  | 60-64 Gy vs izlem | >0,4                    | 152               | 10 yıl %53 vs %30 ( $p<0,05$ )    | 10 yıl %74 vs %66 ( $p=0,023$ ) |
| EORTC 22911 | 1005 | pT3 ± CS+<br>pN0 pT2 CS+<br>pN0                | 60 Gy vs izlem    | >0,2                    | 127               | 10 yıl %60,6 vs %41 ( $p<0,001$ ) | %81 vs %77                      |
| ARO 96-02   | 388  | pT3 (± CS+)<br>pN0 PSA<br>post-RP<br>ölçülemez | 60 Gy vs izlem    | >0,05 +<br>konfirmasyon | 112               | 10 yıl %56 vs %35 ( $p=0,0001$ )  | 10 yıl %82 vs %86               |

PSA: Prostat spesifik antijen

OS faydalarını göstermiştir. GETUG-AFU 16'ya göre, gonadotropin salgılatıcı hormon analogu ile altı aylık tedavi beş yıllık PFS'yi önemli ölçüde artırabilir, ancak daha uzun bir takip gereklidir (Tablo 14) (116).

### Adjuvan Radyoterapi ve Kurtarma Radyoterapisinin Karşılaştırılması

ART ile erken SRT'yi değerlendirmek için yapılan en büyük retrospektif çalışma, sadece pT3N0 R0/R1 hastalarını (ADT hariç tutulmuştur) içermektedir. Ameliyattan iki ve beş yıl sonra, PFS oranları sırasıyla ART için %91 ve %78 iken, SRT için %93 ve %82 idi. Alt grup analizleri, iki yaklaşım için önemli farklılıklar yansıtmamıştır. Erken kurtarma RT'nin prostat kanseri kontrolünü bozmadığı, ancak hem ART hem de SRT'de önemli bir sorun olan aşırı tedaviyi azaltmaya yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (117).

### Radyoterapi Sonrası PSA Başarısızlıklarının Yönetimi

Bu hastalarda tedavi seçenekleri ADT veya kurtarma radikal prostatektomi (SRP), kriyoterapi, interstisyel brakiterapi ve HIFU gibi lokal prosedürlerdir (118). Bu tedavi seçeneklerinin mevcut kanıtları düşük kaliteye sahip olduğundan, bu tekniklerden herhangi birinin seçimi ile ilgili güçlü tavsiyeler yapılamaz.

### Kurtarma Radikal Prostatektomi

RT sonrası kurtarma radikal prostatektomi uzun geçmişe ve diğer kurtarma tedavilere göre daha iyi lokal kontrol olasılığına sahiptir. Bununla birlikte fibrozis, primer cerrahiye kıyasla artmış olası yan etkiler ve radyasyon nedeniyle zayıf yara iyileşmesi riski nedeniyle tartışmalıdır (Tablo 15).

**Tablo 12. Biyokimyasal nüksü olan hastalarda görüntüleme için kılavuzlar**

| Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü  | LE | Gücü  |
|--|----|-------|
| Görüntüleme tedavi kararlarını etkileyecekse gerçekleştirin  |    | Güçlü |
| PSA $\geq$ 1 ng/mL ise PSMA PET/BT) veya bir kolin PET/BT görüntüleme yapın  | 2b | Zayıf |
| Radyoterapi sonrası PSA nüksü  |    |       |
| Lokal kurtarma tedavisi için aday kabul edilen hastalarda anormal bölgeleri lokalize etmek ve biyopsi rehberlik etmek için mpMRG çekin   | 3  | Güçlü |
| Küratif kurtarma tedavisi için uygun olan hastalarda pozitif lenf düğümlerini veya uzak metastazları ekarte etmek için PSMA PET/BT (varsa) veya kolin PET/BT görüntüleme yapın | 2b | Güçlü |
| PSA: Prostat spesifik antijen, mpMRG: Multi parametrik magnetik rezonans görüntüleme   |    |       |

**Tablo 13. Post-prostatektomi kurtarma radyoterapisi ile ilgili seçilmiş çalışmalar**

| Referans   | Yıl  | n    | Medyan FU (ay) | Pre-SRT PSA | RT dozu ADT      | 5 yıllık sonuç   |
|--|------|------|----------------|-------------|------------------|--|
| Bartkowiak ve ark. (112)   | 2017 | 464  | 71             | 0,31        | 66,6 Gy          | %73 vs. %56;<br>PSA $<$ 0,2 vs. $\geq$ 0,2 ng/mL<br>p $<$ 0,0001   |
| Tendulkar ve ark. (113)  | 2016 | 2460 | 60             | 0,5         | 66 Gy<br>%16 ADT | SRT; PSA $\leq$ 0,2 ng/mL %71<br>0,21-0,5 ng/mL %63<br>0,51-1,0 ng/mL %54<br>1,01-2,0 ng/mL %43<br>>2 ng/mL %37<br>p $<$ 0,001 |
| Stish ve ark. (109)  | 2016 | 1106 | 107            | 0,6         | 68 Gy<br>%16 ADT | %44 vs. %58;<br>PSA $\leq$ 0,5 vs. $>$ 0,5 ng/mL<br>p $<$ 0,001  |
| Soto ve ark. (114)   | 2012 | 441  | 36             | $<$ 1 (%58) | 68 Gy<br>%24 ADT | %44/40<br>ADT/no ADT<br>p $<$ 0,16   |
| PSA: Prostat spesifik antijen, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, RT: Radyo terapi, FU: Odaklanmış ultrason |      |      |                |             |                  |  |

### Kurtarma Radikal Prostatektomi (SRP) Özeti

Genel olarak SRP, başlangıç klinik evrelemesi T1 veya T2, sadece düşük komorbiditesi olan, en az on yıllık bir yaşam beklentisi olan, PSA <10 ng/mL ve biyopsi GS ≤7 olan, LN tutulumu veya uzak metastatik hastalık kanıtı olmayan hastalar için düşünülmelidir (124). Bir meta-regresyon analizi, SRP'nin cerrahi olmayan yaklaşımlardan daha kötü kontinans sonuçları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (125).

### Prostatın Kurtarma Kriyoablasyonu

#### Onkolojik Sonuçlar

Prostatın kurtarma kriyoablasyonu (SCAP), potansiyel olarak daha düşük bir morbidite ve eşit etkinlik riskine sahip olduğundan SRP'ye alternatif olarak önerilmiştir. SCAP'ın 279 hastada mevcut sonuçlarını bildiren çok merkezli bir çalışmada, Phoenix kriterlerine göre beş yıllık BCR içermeyen sağkalım tahmini %54,5±4,9 idi. SCAP sonrası prostat biyopsisi yapılan 15/46 hastada (%32,6) pozitif biyopsiler görüldü (Tablo 16, 17) (126).

### Kurtarma HIFU

#### Onkolojik Sonuçlar

Kurtarma HIFU, son zamanlarda radyoterapi başarısızlığında alternatif bir termal ablasyon seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Verilerin çoğu bir yüksek hacimli merkez tarafından oluşturuldu. Ortanca takip süresi çok kısaydı ve sonuç ölçümleri standardize değildi (Tablo 18).

### Kurtarma Lenf Nodu Diseksiyonu

Yeni görüntüleme yöntemleri, nodal metastazların erken tespitini kolaylaştırmaktadır (140). Pelviste (tekrarlayan) nodal metastazların cerrahi tedavisi birkaç retrospektif analizin konusu olmuştur (140). Tedavi edilen hastaların çoğunluğu BCR gösterdi, ancak klinik nüksüz ve CSS'nin on yıllık sağkalımı %70'in üzerinde bildirildi (141). Bununla birlikte, görüntüleme modalitelerinin gerçek nodal tutulumu yetersiz değerlendirdiği unutulmamalıdır. Biyokimyasal nüks oranları; cerrahi zamanı PSA düzeylerine, lokalizasyona ve pozitif nod sayısına bağlı bulundu (142). Kurtarma LND'den sonra

**Tablo 14. Kurtarma tedavisini tek başına veya androjen deprivasyon tedavisi ile beraber karşılaştıran randomize kontrollü deneyler**

| Referans                             | Yıl  | n                      | Risk grubu                     | Medyan FU (ay) | Rejim  | Sonuç   |
|--------------------------------------|------|------------------------|--------------------------------|----------------|--|---|
| GETUG-AFU 16<br>Carrie ve ark. (116) | 2016 | 369 RT + ADT<br>374 RT | GS ≤7 %89,<br>GS ≥8 %11<br>cNO | 63             | 66 Gy + GnRH<br>6 ay<br>66 Gy                          | 5 yıl PFS %80<br>p<0,0001<br>5 yıl PFS %62  |
| RTOG 9601<br>Shipley ve ark. (115)   | 2017 | 384 RT + ADT<br>376 RT | pT2 R1, pT3<br>cNO             | 156            | 64,8 Gy +<br>bikalutamid<br>24 ay<br>64,8 Gy + plasebo | 12 yıl DM %14<br>p=0,005<br>12 yıl DM %23<br>12 yıl OS %76<br>p=0,04<br>12 yıl OS %71<br>12 yıl DSM %5,8<br>p<0,001<br>12 yıl DSM %13,4 |

ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, RT: Radyo terapi, FU: Odaklanmış ultrason

**Tablo 15. En az 30 hastayı içeren seçilmiş kurtarma radikal prostatektomi olgu serilerinde peri-operatif morbidite**

| Referans                  | n   | Rektal hasar | Anastomoz darlığı (%) | Clavien 3-5 (%) | Kan kaybı (mL) |
|---------------------------|-----|--------------|-----------------------|-----------------|----------------|
| Stephenson ve ark. (119)  | 100 | 15 vs. 2*    | 30                    | 33 vs. 13*      | -              |
| Ward ve ark. (120)        | 138 | 5            | 22                    | -               | -              |
| Sanderson ve ark. (121)   | 51  | 2            | 41                    | 6               | -              |
| Gotto ve ark. (122)       | 98  | 9            | 41                    | 25              | -              |
| Heidenreich ve ark. (123) | 55  | 2            | 11                    | 3.6             | 360 (150-1450) |

\*SRP 1993 öncesi vs sonrası

lenfatik ağa RT uygulanması BCR oranını iyileştirebilir. Bu kurtarma prosedürünün gerçek etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır (Tablo 19).

### Tedavi: Metastatik Prostat Kanseri

#### Prognostik faktörler

Yeni tanı alan metastazlı hastaların medyan sağkalımı yaklaşık 42 aydır (143). Bununla birlikte M1 popülasyonu heterojendir. Kemik metastazları, viseral metastazlar, GS, PS durumu ve başlangıç PSA'ları (144), alkalın fosfataz (145) metastaz sayısı ve yeri de dahil olmak üzere sağkalım için birkaç prognostik faktör önerilmiştir (146).

Çoğu klinik çalışmada, kemik metastazlarının sayısı ve yeri ve viseral lezyonların varlığı değerlendirilmiştir (147). Viseral metastazlar, kemik taramasındaki beşten fazla kemik metastazı, apendiküler lokasyonlar ve ISUP grade >3'ü bağımsız olarak azalmış sağkalım ile ilişkilidir (Tablo 20).

#### İlk Seçenek Hormonal Tedavi

Primer ADT, 50 yılı aşkın süredir standart tedavi olmuştur (47). Ne orşiektomi için ne LHRH analogu veya antagonisti için 1. seviye kanıt yoktur. Bunun istisnası omurilik kompresyonuna sahip hastalarda iki taraflı bir orşiektomi veya LHRH antagonistlerinin tercih edilmesidir.

**Tablo 16. En az 50 hastalık prostat olgu serisinin seçilmiş kurtarıcı kriyoablasyonunun onkolojik sonuçları**

| Referans               | n   | Medyan FU (ay) | BCR-free oranı (%) | Time probability (yr) | Başarısızlık      |
|------------------------|-----|----------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Pisters ve ark. (127)  | 150 | 17             | 44                 | -                     | Nadir +0,2        |
| Bahn ve ark. (128)     | 59  | 82             | 59                 | 7                     | PSA >0,5          |
| Ismail ve ark. (129)   | 100 | 33             | 73 (düşük risk)    | 5                     | ASTRO             |
| Pisters ve ark. (126)  | 279 | 22             | 58                 | 5                     | ASTRO and Phoenix |
| Williams ve ark. (130) | 187 | 7,46 yr        | 39                 | 10                    | Nadir +2          |
| Spiess ve ark. (131)   | 450 | 40,8           | 34                 | -                     | PSA >0,5          |

PSA: Prostat spesifik antijen, FU: Odaklanmış ultrason

**Tablo 17. En az 50 hasta dahil olmak üzere prostat olgu serisinin seçilmiş kurtarıcı kriyoablasyonunda peri-operatif morbidite, erektil fonksiyon ve idrar tutamama**

| Referans              | n   | İnkontinans (%) | Obstruksiyon/retansiyon (%) | Retroürektal fistül (%) | ED (%) |
|-----------------------|-----|-----------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| Pisters ve ark. (132) | 150 | 73              | 67                          | 1                       | 72     |
| Bahn ve ark. (128)    | 59  | 8               | -                           | 3,4                     | -      |
| Ismail ve ark. (129)  | 100 | 13              | 4                           | 1                       | -      |
| Pisters ve ark. (126) | 279 | 4,4             | 3,2                         | 1,2                     | -      |
| Ahmad ve ark. (133)   | 283 | 12              | 7                           | 1,8                     | 83     |

ED: Eretil disfonksiyon

**Tablo 18. En az 20 hasta dahil olmak üzere seçilmiş kurtarma yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason olgu serilerinin onkolojik sonuçları**

| Referans               | n   | Medyan FU (ay) | BCR-free oranı (%)           | Negatif biyopsi oranı  |
|------------------------|-----|----------------|------------------------------|------------------------|
| Colombel ve ark. (134) | 224 | 15-18          | -                            | 80                     |
| Gelet ve ark. (135)    | -   | -              | -                            | -                      |
| Gelet ve ark. (136)    | -   | -              | -                            | -                      |
| Uchida ve ark. (137)   | 22  | 24             | 59 (Phoenix) (24 mo)         | 92 (sadece 12 biyopsi) |
| Berge ve ark. (138)    | 46  | 9              | 60,9 (9 ay)                  | -                      |
| Crouzet ve ark. (139)  | 418 | 42             | %49 (5 yıl); %82 CSS (7 yıl) | -                      |

FU: Odaklanmış ultrason

## Kombinasyon Terapileri

### Komple Androjen Blokajı

Bin iki yüz seksen altı M1b hastadan oluşan en büyük randomize kontrolü çalışma, cerrahi kastrasyon tek başına ve/veya flutamid eklenmesi arasında bir fark bulamadı (148). Bununla birlikte steroidal olmayan anti-androjen (NSAA) içeren CAB'nin, monoterapiye (cerrahi kastrasyon veya LHRH) karşı küçük bir sağkalım avantajı (<% 5) sağladığı görülmüştür (149).

### NSAA

NSAA monoterapisini, kastrasyonla (medikal veya cerrahi) karşılaştıran bir Cochrane SR'ye (150) dayanarak, NSAA'nın klinik progresyon, tedavi başarısızlığı ve yan etkilere bağlı tedavi bırakılması gibi nedenlere bağlı olarak OS açısından daha az etkili olduğu düşünülmüştür. Bu derlemede yer alan çalışmaların kanıt niteliği ılımlı olarak derecelendirilmiştir.

Bir çalışmada ise OS için anlamlı fark gösterilememiştir (151). Bu incelemeler ve meta-analizler, IAD ve sürekli ADT arasındaki OS veya CSS'deki bir farkın olası olmadığı sonucuna varmıştır.

### Ani vs. Ertelenmiş ADT

Semptomatik hastalarda, hemen tedavi zorunludur. Ancak, asemptomatik metastatik hastalar için kalite çalışmalarının yetersizliği nedeniyle halen tartışmalar

devam etmektedir. Ancak erken ADT, hastalık progresyonunu ve ilişkili komplikasyonları önemli ölçüde azaltmıştır (152).

### Kemoterapi ile Kombine ADT

Üç büyük RKÇ yapıldı (147,153,154). Tek başına ADT ve ADT ile kombine doketaksiel (75 mg/m<sup>2</sup>, her üç haftada bir) karşılaştırıldı (ADT başlangıcından itibaren üç ay içinde). Her üç çalışmada da birincil amaç OS idi (Tablo 21, 22).

### Tedavi: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

#### Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinin Tanımı

Serum testosteron <50 ng/dL veya 1,7 nmol/L Beraberinde

a. Biyokimyasal progresyon: PSA'da bir hafta arayla art arda 3 ölçümde %50'ye varan artış ve PSA > 2 ng/mL

Ya da

b. Radyolojik progresyon: Kemik taramasında iki veya daha fazla yeni kemik lezyonu veya bir yumuşak doku lezyonu bulunmasıdır (156).

#### Metastatik Olmayan Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

ADT ile tedavi gören erkekler için sık yapılan PSA testi, biyokimyasal ilerlemenin daha erken saptanmasıyla sonuçlanmıştır. Bu erkeklerin yaklaşık üçte biri, kemik

**Tablo 19. Küratif tedavi sonrası ikinci basamak tedavi için kılavuzlar**

| Lokal kurtarma tedavisi   | Gücü  |
|---|-------|
| <b>Radikal prostatektomi sonrası BCR için öneriler</b>  |       |
| Biyokimyasal nüksü olan ve uygun prognostik faktörleri olan hastalara aktif izlem ve SRT öner (pT3a, biyokimyasal nüks süresi >üç yıl, PSA-DT >12 ay, Gleason skoru ≤7) | Güçlü |
| Toplam SRT dozu en az 66 Gy olmalı ve erken verilmelidir (PSA <0,5 ng/mL)   | Güçlü |
| <b>Radyoterapi sonrası BCR için öneriler</b>  |       |
| Lokalize prostat kanseri olan yüksek oranda seçilmiş hastaları tedavi edin  | Zayıf |
| Kurtarma radikal prostatektomi sadece deneyimli merkezlerde yapılmalıdır  | Güçlü |
| Kanıtlanmış lokal nüksü olan hastalara HIFU, kriyocerrahi ablasyon ve kurtarma brakiterapi önermeyin  | Güçlü |
| <b>Sistemik kurtarma tedavisi için öneriler</b>   |       |
| PSA-DT > 12 ay olan M0 hastalarına ADT tedavisi önermeyin   | Güçlü |
| HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, PSA: Prostat spesifik antijen, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi  |       |

**Tablo 20. SWOG 9346 çalışmasına dayanan prognostik faktörler**

| 7 aylık kastrasyondan sonra prostat spesifik antijen | Medyan sağkalım |
|--|-----------------|
| <0,2 ng/mL   | 75 ay           |
| 0,2 <4 ng/mL   | 44 ay           |
| >4 ng/mL   | 13 ay           |



sintigrafisinde iki yıl içinde saptanabilir kemik metastazları geliştirecektir (157), ancak acil tedavinin yarar sağladığını gösteren mevcut çalışma yoktur. STRIVE çalışmasında belirgin metastazı olmayan hastalarda enzalutamid ve bikalutamid karşılaştırıldı. rPFS'de azalma görüldü fakat OS değerlendirilmedi. Bu yüzden tavsiye niteliğinde bir öneri çıkmadı (158).

Prostat Kanseri Radyografik Değerlendirmelerin İleri Nüks Saptama grubu (159) tarafından bir konsensüs bildirildi. PSA 2 ng/mL'ye ulaştığında bir kemik taraması ve bir BT taraması önerildi ve eğer bu negatif ise, PSA 5

ng/mL'ye ulaşıldığında tekrarlanmalıdır. Asemptomatik erkekler için her üç ayda bir PSA bakılmalı. Semptomatik hastalar PSA seviyesine bakılmaksızın ilgili araştırmaya tabi tutulmalıdır.

### Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

#### Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde ADT

Sonunda prostat kanserli erkekler, kastrasyona rağmen hastalık progresyonunun kanıtlarını gösterecektir. İki çalışma, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler sırasında LHRH analoglarının sadece marjinal

**Tablo 21. Anahtar bulgular: Kemoterapi ile birlikte hormonal tedavi**

| Çalışma               | Popülasyon               | n                             | Medyan FU (ay) | Medyan OS (ay) |            | HR                                   | p değeri       |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|------------|--------------------------------------|----------------|
|                       |                          |                               |                | ADT + D        | ADT        |                                      |                |
| Gravis ve ark. (154)  | M1                       | 385                           | 50             | 58,9           | 54,2       | 1,01 (0,75-1,36)                     | 0,955          |
| ASCO GU 2015 (155)    | HV: %47                  |                               | 82,9           | 60,9           | 46,5       | 0,9 (0,7-1,2)                        | 0,44           |
| Sweeney ve ark. (147) | M1 HV: %65               | 790                           | 28,9           | 57,6           | 44         | 0,61 (0,47-0,8)                      | <0,001         |
| STAMPEDE (153)        | M1 [61%]/N+ [15%]/relaps | 1,184/593 (D)<br>593 (D + ZA) |                | 81<br>76       | 71<br>n.r. | 0,78 (0,66-0,93)<br>0,82 (0,69-0,97) | 0,006<br>0,022 |
|                       | M1 sadece                | 725+362 (D)                   |                | 60             | 45         | 0,76 (0,62-0,92)                     | 0,005          |
| -                     |                          |                               |                |                |            |                                      |                |

**Tablo 22. Metastatik hastalığın birinci basamak tedavisi için kılavuzlar**

| Öneriler   | Güçü  |
|--|-------|
| M1 semptomatik hastalarda, semptomları hafifletmek ve potansiyel ciddi sekel (omurilik sıkışması, patolojik kırıklar, üreteral obstrüksiyon, ekstra-iskelet metastazı) riskini azaltmak için derhal sistemik tedavi öner   | Güçlü |
| Özellikle spinal kord kompresyonu riski veya mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalara luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) antagonistleri öner  | Zayıf |
| M1 asemptomatik hastalarda sağkalımı iyileştirmek, progresyonu, semptomatik hale gelmeyi ertelemek ve hastalığın ilerlemesine bağlı ciddi komplikasyonları önlemek için derhal sistemik tedavi öner  | Güçlü |
| M1 asemptomatik hastalarda, hastanın yakından izlenmesi şartıyla tedavi yan etkilerini azalttığından hastayla ertelenmiş kastrasyonu tartışınız  | Zayıf |
| Bir LHRH agonisti ile tedavi edilen M1 hastalarında, "alevlenme" fenomeninin riskini azaltmak için kısa süreli anti-androjen öner  | Zayıf |
| M1 hastalığı için anti-androjen monoterapisi önermeyin   | Güçlü |
| İlk sunumu M1 hastalığı olan ve dosetaksel için yeterince uygun olan tüm hastalara kastrasyon ile birlikte kemoterapi (dosetaksel) öner  | Güçlü |
| İlk sunumu M1 hastalığı olan ve rejime uygun olan tüm hastalara kastrasyon ile birlikte abirateron asetat artı prednizon öner  | Güçlü |
| <b>Aralıklı tedavi</b>   |       |
| Asemptomatik M1 hastalarında, indüksiyon döneminden sonra PSA yanıtı olur ve ara vermek isterse aralıklı tedavi uygula   | Güçlü |
| - M1 hastalarında, aralıklı tedavinin zamanlaması üzerine yayınlanan klinik çalışmalarda kullanılan programları takip edin<br>- Altı ila yedi aylık tedavi sonrasında PSA seviyesi <4 ng/mL olduğunda tedaviyi durdurun<br>- PSA seviyesi >10-20 ng/mL olduğunda (veya başlangıç seviyesine <20 ng/mL) geri döndüğünde tedaviye devam edin | Zayıf |
| Semptom kontrolü haricinde, bir araştırma ortamı dışında herhangi bir lokal tedavi (radyoterapi/cerrahi) ile birlikte kastrasyon kullanılmamalıdır   | Güçlü |
| PSA: Prostat spesifik antijen  |       |

sağkalım yararı olduğunu göstermiştir (160). Ek olarak, devam eden androjen baskılanması olan erkeklerde sonraki tüm tedaviler çalışılmıştır ve bu nedenle bu hastalarda da devam edilmelidir (Tablo 23).

### Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinin Birinci Basamak Tedavisi

#### AA

COU-AA-302 faz III çalışmasında 1088 kemo-naif, asemptomatik veya hafif semptomatik mCRPC hastası değerlendirildi. Hastalar her ikisi de prednizonla kombine

olarak AA veya plaseboya randomize edildi (167). Visceral metastazlı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ECOG PS 0 veya 1 idi. Genel sağkalım ve radyografik PFS (rPFS) ortak birincil sonlanım noktalarıydı. Medyan 22,2 aylık takipten sonra rPFS' de anlamlı iyileşme oldu (medyan 16,5'e karşı 8,2 ay, HR: 0,52, p <0,001) ve çalışmadaki körlük kaldırıldı. Son analizde medyan 49,2 aylık takip sonunda, OS sonlanım noktası anlamlı derecede pozitif idi (34,7'ye karşılık 30,3 ay, HR: 0,81, %95 CI: 0,70-0,93, p=0,0033) (168). Mineralocorticoid fazlalığı ve karaciğer fonksiyon anormalliklerine bağlı advers olaylar (AE'ler) AA ile daha sık olmakla birlikte çoğunlukla grade 1-2

**Tablo 23. Randomize kontrollü faz III – metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde ikinci basamak deneyler**

| Otör                                       | Araştırma                   | Karşılaştırma             | Seçim kriteri  | Getiriler   |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|---|
| <b>Abirateron</b>                          |                             |                           |  |   |
| Fizazive ark. (161)                        | Abiraterone + prednisone HR | Placebo + prednisone      | Öncesinde docetaxel. ECOG 0-2. PSA or radyografik progresyon   | OS: 15,8 vs. 11,2 ay (p<0,0001)<br>FU: 20,2 ay<br>Radyografik PFS: değişiklik yok   |
| de Bono ve ark. (162)                      |                             |                           |  | OS: 14,8 vs. 10,9 ay (p<0,001 HR: 0,65; %95 CI: 0,54-0,77)<br>FU: 12,8 ay<br>Radyolojik PFS: 5,6 vs. 3,6 ay   |
| <b>Radium-223</b>                          |                             |                           |  |   |
| Parker ve ark. (163)                       | Radium-223                  | Placebo                   | öncesinde docetaxel var veya yok<br>ECOG 0-2.<br>≥2 semptomatik kemik metastazı<br>Organ metastazı yok | OS: 14,9 vs. 11,3 ay (p=0,002, HR: 0,61; %95 CI: 0,46-0,81).  |
| <b>Cabazitaxel</b>                         |                             |                           |  |   |
| Bahl ve ark. (164)                         | Cabazitaxel + prednisone    | Mitoxantrone + prednisone | Öncesinde docetaxel<br>ECOG 0-2.   | OS: 318/378 vs. 346/377 (odds oranı 2,11; %95 CI: 1,33-3,33)<br>FU: 25,5 ay<br>OS >2 y %27 vs. %16<br>PFS: -  |
| de Bono ve ark. (165)                      |                             |                           |  | OS: 15,1 vs. 12,7 mo. (p<0,0001, HR: 0,70; %95 CI: 0,59-0,83). FU: 12,8 ay<br>PFS: 2,8 vs. 1,4 ay (p<0,0001, HR: 0,74; %95 CI: 0,64-0,86)                 |
| <b>Enzalutamid</b>                         |                             |                           |  |   |
| Scher ve ark. (166)                        | Enzalutamide                | Plasebo                   | Öncesinde docetaxel<br>ECOG 0-2.   | OS: 18,4 vs. 13,6 ay (p<0,001 HR: 0,63; %95 CI: 0,53-0,75).<br>FU: 14,4 ay<br>Radyolojik PFS: 8,3 vs. 2,9 ay.<br>HR: 0,40; %95 CI: 0,35-0,47<br>p<0,0001) |
| CI: Güven aralığı, FU: Odaklanmış ultrason |                             |                           |  |   |

düzeyindedir. Bu çalışmanın bir alt- analizi, ilacın yaşlı popülasyonda (>75 yıl) eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (169).

### Enzalutamid

PREVAIL randomize faz III çalışmasında (170) enzalutamid ve plasebo karşılaştırıldı. Viseral metastazlı erkekler seçildi, ancak sayılar küçüktü. Kortikosteroidlere izin verildi ancak zorunlu olmadı. Bin yedi yüz on yedi kemo-naif mCRPC popülasyonunda denendi ve hem ko-primer sonlanım noktalarında, hem de rPFS'de (HR: 0,186; CI: 0,15-0,23, p<0,0001) ve OS'de (HR: 0,706; CI: 0,6-0,84, p<0,001) anlamlı bir iyileşme gösterdi. Hastaların %78'inde PSA'da  $\geq$ 50'lik bir azalma görülmüştür. En yaygın AE'ler yorgunluk ve hipertansiyondur. Enzalutamid yaşlı popülasyonda (>75 yıl) (171) aynı zamanda viseral metastazı olsun veya olmasın eşit derecede etkili ve iyi derecede tolere edildi (172). Ancak, karaciğer metastazı olan erkeklerde, fark edilebilir bir fayda görülmemektedir (172). Enzalutamide, bicalutamid ile karşılaştırıldığı bir faz II çalışmada PFS'de belirgin bir iyileşme görülmüştür (15,7 ay ile 5,8 ay, HR 0,44, p<0,0001) (173).

### Dosetaksel

Mitoksantron artı prednizon tedavisine kıyasla dosetaksel bazlı kemoterapi ile medyan sağkalımda 2-2,9 aylık anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (174). Standart ilk kemoterapide dosetaksel haftada 3 kez 75 mg/m<sup>2</sup> arasında on siklus verilir. Beraberinde prednizon 5 mg BID ile verilebilir. Kontrendikasyon veya majör semptom yoksa prednizon ihmal edilebilir. Hastalar üç risk grubuna ayrıldılar: düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli sırasıyla OS'ler 25,7, 18,7 ve 12,8 ay şeklinde izlenmiştir (175).

### Sipuleucel-T

2010 yılında, sipuleucel-T'nin faz III çalışması, 512 asemptomatik veya minimal semptomatik mCRPC hastasında bir sağkalım yararı göstermiştir (176). Ortanca 34 aylık takipten sonra sipuleucel-T grubunda medyan sağkalım 25,8 ay iken plasebo grubunda 21,7 ay, HR değeri 0,78 idi (p=0,03). PSA düşüşü gözlenmedi ve her iki kolda da PFS benzerdi. Sipuleucel-T, Avrupa'da mevcut değildir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232-237.
2. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al ; Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance (GAP3) consortium. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017;14:312-322.
3. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.
4. Yamamoto T, Musunuru HB, Vesprini D, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. *J Urol* 2016;195:1409-1414.
5. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1335-1341.
6. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10.
7. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359-2364; discussion 2364-5.
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
9. Wilt TJ, Joneses KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132-142.
10. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-1424.
11. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388: ;1057.
12. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980.
13. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004;172:1871-1876.
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803.

15. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96:373-378.
16. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2017;317:1141-1150.
17. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72:84-109.
18. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-487.
19. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72:632-640.
20. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33-37.
21. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:624-629.
22. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92:300-305.
23. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53:118-125.
24. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-8; discussion 518.
25. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int* 2014;114:503-510.
26. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172:2252-2255.
27. Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010;105:1074-1081.
28. Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, et al. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66:138-144.
29. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006019.
30. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *JAMA* 2013;309:2587-2595.
31. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96:373-378.
32. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61:982-986.
33. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68:216-225.
34. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-1418.
35. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014;110:104-109.
36. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239.
37. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1261-1266.
38. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005;44:265-276.
39. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol* 2012;51:963-974.
40. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-1073.
41. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the

- TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451-459.
42. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321.
  43. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5:9-13.
  44. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81-90.
  45. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217-222.
  46. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;93:168-173.
  47. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:11-25.
  48. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56:1021-1024.
  49. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61:143-145.
  50. Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-1708.
  51. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
  52. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:220-229.
  53. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
  54. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-1538.
  55. Ostergren PB, Kistorp C, Fode M, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists are superior to subcapsular orchiectomy in lowering testosterone levels of men with prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Urol* 2017;197:1441-1447.
  56. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-897.
  57. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18 Suppl 3:26-27.
  58. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-464.
  59. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004;22:2546-2553.
  60. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71.
  61. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009;104:800-805.
  62. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
  63. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol* 2015;33:202.e1-202.e7.
  64. Felker ER, Wu J, Natarajan S, et al. Serial magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: incremental value. *J Urol* 2016;195:1421-1427.
  65. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the precise recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol* 2017;71:648-655.
  66. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-2816.
  67. Thomsen FB, Brasso K, Berg KD, et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol* 2016;27:460-466.

68. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-131.
69. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:442-447.
70. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53:941-949.
71. Loeb S, Berglund A, Stattin P. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1742-1749.
72. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
73. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (cancer care ontario guideline): american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:2182-2190.
74. Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015;9:171-178.
75. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the sunnybrook experience. *J Urol* 2016;196:1651-1658.
76. Raldow AC, Zhang D, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Risk group and death from prostate cancer: implications for active surveillance in men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:334-340.
77. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118.
78. Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1064-1071.
79. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:16-22.
80. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:667-674.
81. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:672-678.
82. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*, 1997. 158: 1623.
83. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-995.
84. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
85. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83-94.
86. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576-3581.
87. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:33-39.
88. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106:2603-2609.
89. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-591.
90. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295.
91. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
92. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-5373.
93. Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1311-1315.
94. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527.
95. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of

- the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800-807.
96. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Impact of node status and radiotherapy on failure-free survival in patients with newly-diagnosed non-metastatic prostate cancer: data from >690 patients in the control arm of the stampede trial. *JAMA Oncol* 2016;2:348-357.
  97. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
  98. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
  99. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
  100. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109:32-39.
  101. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-2769.
  102. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004;172:S42-46; discussion S46-7.
  103. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:378-384.
  104. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223-232.
  105. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18f-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
  106. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010;20:1254-1266.
  107. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:878-886.
  108. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:926-937.
  109. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, et al. Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3864-3871.
  110. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1009-1016.
  111. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59:893-899.
  112. Bartkowiak D, Thamm R, Bottke D, et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. *Acta Oncol* 2018;57:362-367.
  113. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34:3648-3654.
  114. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, Sandler HM. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1227-1232.
  115. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al ; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417-428.
  116. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:747-756.
  117. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2012;62:472-487.
  118. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, Pfister D. [Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy]. *Urologe A* 2008;47:1441-1446.
  119. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172:2239-2243.
  120. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005;173:1156-1160.

121. Sanderson KM, Penson DF, Cai J, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006;176:2025-2031; discussion 2031-2.
122. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184:136-142.
123. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy]. *Urologe A* 2006;45:474-481.
124. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-971.
125. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative oncologic and toxicity outcomes of salvage radical prostatectomy versus nonsurgical therapies for radiorecurrent prostate cancer: a meta-regression analysis. *Eur Urol Focus* 2016;2:158-171.
126. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008;180:559-563; discussion 563-564.
127. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182:517-525; discussion 525-527.
128. Bahn DK, Lee F, Silverman P, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:111-114.
129. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007;100:760-764.
130. Williams AK, Martínez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:405-410.
131. Spiess PE, Katz AE, Chin JL, et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2010;106:194-198.
132. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157:921-925.
133. Ahmad I, Kalna G, Ismail M, et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One* 2013;8:e69243.
134. Hamdy FC, Elliott D, le Conte S, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. *Health Technol Assess* 2018;22:1-96.
135. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519-528.
136. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63:625-629.
137. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. *BJU Int* 2011;107:378-382.
138. Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol* 2011;18:646-651.
139. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int* 2017 119:896-904.
140. Karnes RJ, Murphy CR, Bergstralh EJ, et al. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol* 2015;193:111-116.
141. Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60:935-943.
142. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67:852-863.
143. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": data from 917 patients in the control arm of the Stampede trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028-1038.
144. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.
145. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, et al. Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: validation of the glass model and development of a novel simplified prognostic model. *Eur Urol* 2015;68:196-204.
146. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-262.
147. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-746.



148. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-1042.
149. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491.
150. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009266.
151. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-2036.
152. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003506.
153. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al ; STAMPEDE investigators. 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* 2016;387:1163-1177.
154. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158.
155. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-262.
156. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
157. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925.
158. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2098-2106.
159. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al; Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83:664-669.
160. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.
161. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
162. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
163. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
164. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al; TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013;24:2402-2408.
165. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
166. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
167. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
168. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160.
169. Roviello G, Cappelletti MR, Zanotti L, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4636.
170. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
171. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27:286-294.
172. Evans CP, Higano CS, Keane T, et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:675-683.

173. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:153-163.
174. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
175. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-211.
176. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-2085.