



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Araştırmaları
Genel Müdürlüğü



Klinik Kalite



PROSTAT KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ



Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

EYLÜL • 2017

PROSTAT KANSERİ
KLİNİK PROTOKOLÜ

İÇİNDEKİLER

PROSTAT KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

1. GENEL BİLGİLER	5
1.1. Protokolün Amacı	5
1.2. Geliştirme Süreci	5
2. TARAMA	6
3. TANI	7
3.1. İlk Biyopsi Kararı	7
3.2. Biyopsi Tekniği	7
3.3. Tekrar Biyopsi Kararı	8
3.4. Satürasyon Biyopsisi	8
3.5. Tekrar Biyopsi ve Multiparametrik Prostat MR	8
3.6. Evreleme	8
3.6.1. Öneriler	9
3.6.2. TNM Evrelemesi	9
4. TEDAVİ	10
4.1. Aktif İzlem	10
4.2. Bekle ve Gör	10
4.3. Radikal Prostatektomi (RP)	10
4.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu	11
4.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi	11
4.3.3. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvant Tedavi	11
4.4. Radyoterapi	11
4.5. Brakiterapi	12
4.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri	12
4.7. Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi	12
4.8. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi	12
4.8.1. Androjen Baskılanma Tedavisi	13
4.8.1.1. LHRH Agonistleri	13
4.8.1.2. LHRH Antagonistleri	13
4.8.2. Antiandrojenler.....	13
4.9. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri	13
4.9.1. Abirateron Asetat	14
4.9.2. Enzalutamid	14
4.9.3. Sipulusel-T	14
4.9.4. Radium-223 (Alfaradin)	14
4.9.5. Kabazitaksel	14
4.9.6. Kemik Koruyucu Ajanlar.....	14
5. TEDAVİ SONRASI İZLEM	15
5.1. Radikal Prostatektomi Sonrası İzlem	15
5.2. Radyoterapi Sonrası İzlem	15
5.3. Kemoterapi Sonrası İzlem	16
5.4. Hormonoterapi Sonrası İzlem	16
6. AŞAMALI KLİNİK ÖZET	18
7. EKLER	19
EK (1) Klinik Performans Göstergeleri	19
EK (2) Kaynakça	20



Adenine

GENEL BİLGİLER

1

GENEL BİLGİLER

Prostat kanseri, erkeklerde dünya genelinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada teşhis konulan iç organ kanseri olup, kansere bağlı mortalite açısından da beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise hem teşhis konulma hem de kansere bağlı mortalite açısından akciğer kanserinden sonra ikinci sırada olup kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır. Prostat kanseri, genelde semptomsuz ilerleyen ve mortalitesi düşük bir hastalık olup, taranacak hastalarda verilecek tedavinin morbiditesinin çok iyi değerlendirilmesi, gereksiz tanıya yönelik işlemler ve tedaviden kaçınılması gerekmektedir. Bu nedenle, biyopsi yapılacak hasta seçimi gereksiz tanı ve tedaviden kaçınmak için son derece önem kazanmaktadır.

1.1. Protokolün Amacı

Bu protokolün amacı; prostat kanserine ilişkin iyi klinik uygulamaları tanımlayarak, prostat kanseri tarama, tanı, tedavi ve izleminde yüksek kalitede bir temel ölçüt oluşturmaktır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından takip edilen prostat kanseri klinik kalite performans göstergeleri Ek 1'de yer almaktadır.

1.2. Protokol Hazırlama Süreci

Protokol, Üroloji alanındaki uzman hekimlere rehberlik etmeyi hedefler. Bu protokol, Üroloji alanındaki akademisyenler ve uzman hekimler ile Türk Üroloji Derneği temsilcisi ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü temsilcisinden oluşan Tablo1'de yer alan çalışma grubu tarafından hazırlanmıştır.

Tablo 1: Çalışma Grubu Listesi

Prof. Dr. Ali Fuat ATMACA	YBÜ, Ankara Atatürk EAH
Prof. Dr. Altuğ TUNCEL	SBÜ, Ankara Numune EAH
Prof. Dr. M. Abdurrahim İMAMOĞLU	SBÜ, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH Türk Üroloji Derneği Temsilcisi
Prof. Dr. Mesut GÜRDAL	Ankara Gülhane EAH
Prof. Dr. Öner ODABAŞ	SBÜ, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Çalışma Grubu Koordinatörü
Doç. Dr. Melih BALCI	SBÜ, Ankara Numune EAH
Op. Dr. Asım ÖZAYAR	YBÜ, Ankara Atatürk EAH
Op. Dr. Sertaç ÇİMEN	SBÜ, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH
Olgun ŞENER, Kamu Yönetimi Uzmanı	Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü

*Prokolün tasarımı SAGEM personeli Grafiker Selda CAN tarafından yapılmıştır.

Çalışma grubu, prostat kanseri protokolünü hazırlamak için ülkeye özgü koşulları dikkate alarak, Ek 2'de yer alan ulusal ve uluslararası kaynaklardan yararlanmıştır. Çalışma grubunun hiçbir üyesi, bu protokoldeki önerilerin yanlılığına yol açacak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Prostat kanseri taraması, prostat kanserini erken evrede teşhis ederek mortalite ve morbiditeyi azaltmayı amaçlamaktadır. Taramanın toplum tabanlı (*belirli bir yaş üzerindeki sağlıklı erkeklerin tamamının taranması*) olarak mı, oportünistik olarak mı (prostat kanseri açısından risk faktörü taşıyan bireylerin taranması) yapılması gerektiği gerek dünyada gerekse de ülkemizde tartışmalı konulardan birini oluşturmaktadır. Ürolojik ve onkolojik kılavuzlar ve güncel literatür verileri incelendiğinde prostat kanserinde toplum tabanlı taramanın kansere bağlı mortaliteyi azaltmadığı, hastaların “aşırı” tanı ve tedavi almasına yol açarak bunlarla ilişkili zararlı etkilerin artışına sebep olduğu gözükmemektedir. Bu nedenle oportünistik tarama yapılması benimsenmiştir. **Prostat kanserinde oportünistik tarama;**

1. Yaşı 50 veya üzerinde olup herhangi bir alt üriner sistem semptomuyla hekime başvuran,
2. Yaşı 50 veya üzerinde olup hiçbir semptomu olmayan ama kişisel olarak prostat kanseri taraması isteyen,
3. Yaşı 40 veya üzerinde olup ailesinde (birinci ve/veya ikinci derece akrabalarında) prostat kanseri ve/veya BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu* öyküsü olan,
4. Yaşı 75` in üzerinde olmayan ve/veya yaşam beklentisi 15 yıldan uzun olan ,
5. Yaş sınırı gözetmeksizin parmak ile rektal muayenede kanser şüphesi olan bireylerin taranmasını amaçlamaktadır. Taramada normal değerler saptanan hastalarda bir sonraki kontrol 2 yıl sonra, aile öyküsü olanlarda 1 yıl sonra olmalıdır.

Ailesinde, birinci ve ikinci derecede akrabalarında prostat kanseri ve/veya meme/over kanseri öyküsü olanlarda prostat kanseri görülme riski artmaktadır.

- BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları meme ve over kanseri riskini arttırır. Bu nedenle bireyin ailesinde meme ve/veya over kanseri öyküsü olması söz konusu gen mutasyonlarını akla getirmelidir.

Prostat kanseri tarama/taramama kararının verilmesinde göz önünde bulundurulması gereken kriterler aşağıdaki çerçevede özetlenmiştir:

TARAMA?

1.	Yaş?
2.	Üriner Semptom?
3.	Taranma İsteği?
4.	Ailesinde Prostat, Meme ve/veya Over Kanseri Öyküsü?
5.	Yaşam Beklentisi?

Prostat kanseri, genelde semptomsuz ilerleyen mortalitesi düşük bir hastalık olup taranacak hastalarda verilecek tedavinin morbiditesinin çok iyi değerlendirilmesi, gereksiz tanı ve tedaviden kaçınılması gerekmektedir. Bu nedenle biyopsi yapılacak hasta seçimi gereksiz tanı ve tedaviden kaçınmak için son derece önem kazanmaktadır. Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konmaktadır.

Tarama, serum total Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyi ve parmakla rektal muayenenin kombine edilmesini gerektirir. Prostat kanseri tanısında en yaygın kullanılan belirteç prostat spesifik antijen (PSA) dir. Bununla birlikte PSA'nın özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri düşük olup kanser tanısı için mutlak alt sınırı değeri henüz tanımlanamamıştır. PSA'nın prostat kanserini tahmin etmede yetersizliği nedeniyle PSA deriveleri (PSA dansitesi ve yaşa özgü PSA), PSA'nın moleküler formları (serbest PSA yüzdesi ve proPSA), PSA kinetikleri (PSA artış hızı ve ikilenme zamanı) ve prostatın görüntülenmesi ikincil destek olarak kullanılsa da bunların hiçbirinin tek başına tanıda kullanılması uygun değildir. Çok değişken kullanılarak yapılan tanısall yaklaşımların daha uygun olduğu gösterilmiştir. Parmakla rektal muayene, prostat biyopsisi kararında hala önemli bir yer tutmaktadır. Prostat kanserlerin çoğu prostatın periferik alanında yerleşimli olduğu için tümör hacmi > 0.2 ml olduğunda rektal muayene sırasında saptanabilir hale gelmektedir. PSA düzeyinden bağımsız olarak tek başına rektal muayene ile prostat biyopsi kararı verilebilir ve pozitif muayene bulgusunun varlığında kanser belirleme olasılığı artmaktadır.

3.1. İlk Biyopsi Kararı

- Biyopsi kararı için PSA değeri en az iki kez ölçülmelidir.
- Bir erkekte, prostat kanseri yok denecek PSA alt sınır değeri tanımlanamamıştır, bir başka deyişle normal olarak tanımlanabilecek serum total PSA değeri yoktur. Bu nedenle 50-60 yaş aralığında 2.5 ng/ml, 60-70 yaş aralığında 3.5 ng/ml alt sınır olarak günlük pratikte kullanılabilir.
- PSA değeri 4-10 ng/ml arasındaki durumlarda serbest/total (s/t) PSA oranı BPH - prostat kanseri ayırımında kullanılabilir. Biyopside prostat kanseri saptama ihtimali s/t PSA oranı < 0.10 ise %56, > 0.25 ise %8'dir. Ancak serbest PSA, ölçümü sırasında laboratuvar ve klinik faktörlerden kolayca etkilenebilmektedir. Bu nedenle s/t PSA oranı biyopsi kararındaki yeri sınırlı olup kullanırken bu durum göz önünde tutulmalıdır.
- PSA düzeyinde yükseklik saptanan erkeklerde enfeksiyon semptomları ve bulguları yoksa biyopsi öncesinde PSA'yı düşürme amaçlı antibiyotik tedavisi önerilmez. Antibiyotik sonrası PSA düzeyinde değişim olması ya da değişmemesi biyopsi kararını etkilemez. PSA değerini düşürmek için verilen uzun süreli antibiyotik kullanımı biyopsi sonrası sepsis riskini arttırdığı için uygulanmamalıdır.
- Transüretal olarak prostatın rezeke edilmesi (TURP) ve sistoskopi, prostat kanser tanısı koymak için bir araç olarak kullanılmamalıdır.

3.2. Biyopsi Tekniği

- Prostat biyopsisi, transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde 10-12 odaktan yapılmalıdır.
- Biyopsi sırasında lokal anestezi uygulanmalı ve antibiyotik baskısı altında yapılmalıdır.
- İlk kez yapılacak biyopside transizyonel zon örneklemesine gerek yoktur.

3.3. Tekrar Biyopsi Kararı

- İlk biyopsi sonucu benign olan erkeklerde izlem sırasında yeni rektal muayene bulgusunun ortaya çıkması ya da total PSA değerinin yükselmeye devam etmesi durumunda,
- İlk biyopside atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ya da üç veya üzeri odakta yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (HGPI) saptanması durumunda,
- Multiparametrik MR görüntülemesinde pozitif bulgular saptanması durumunda tekrar biyopsi önerilir. Tekrar biyopsi, genişletilmiş biyopsi (transizyonel zonu da dahil ederek) ya da satürasyon tekniği şeklinde yapılır. Tekrar biyopsi sonucu benign ise hasta izleme alınmalı, yüksek kanser bulgusu olmadığı sürece tekrar biyopsi alınmamalıdır. Tekrar biyopsinin genellikle ilk biyopsiden 3-6 ay sonra yapılması önerilir.

3.4. Satürasyon Biyopsisi

Ultrason eşliğinde transrektal ya da transperineal olarak yapılabilir. İlk biyopside alınan 12 odağa ek olarak örnek alınan odaklardan daha lateralden daha çok biyopsi ve transizyonel zon, apikal gibi bölgelerden ek biyopsiler alınması veya prostatın sistematik olarak bölgelere ayrılıp bu bölgelerden çoklu biyopsi alınması (toplamda 20-24 odak) şeklinde uygulanır.

3.5. Tekrar Biyopsi ve Multiparametrik prostat MR

Multiparametrik prostat MR, pahalı ve ülkemiz-

de yaygın olmamakla birlikte yakın gelecekte primer tanı ya da ikinci biyopsi yerini alabilecek invaziv olmayan bir tetkiktir. Prostat kanseri şüphesinin devam ettiği durumlarda tekrar biyopsi planlanıyorsa, biyopsi öncesinde mümkünse multiparametrik MR incelemesi yapılmalıdır. Tekrar biyopside sistematik biyopsiye ek olarak multiparametrik MR'da saptanan odaklardan da biyopsi alınmalıdır.

3.6. Evreleme

Prostat kanseri evrelemesinde 2009 TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır. Klinik evrelemede kullanılan parametreler; PSA, parmakla rektal muayene, prostat biyopsisi bulguları ve görüntüleme yöntemleridir. TNM evreleme sisteminde, T; kanserinin organ içindeki durumunu (PSA, parmakla rektal muayene, TRUSG ve multiparametrik MR ile), N; lenf nodu tutulumunu (BT, MR) ve M ise uzak metastazını (torakoabdominal BT ve kemik sintigrafisi) göstermektedir.

Prostat kanserinde klinik evrelemenin amacı, tedavi öncesi klinik parametreleri kullanılarak hastalığın yaygınlığını kestirmek ve hastalığın prognozunu tahmin ederek en uygun tedaviyi seçmektir. Prostat kanserinde evreleme yapılırken hangi yöntemlere ihtiyaç duyulacağı risk değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. En sık kullanılan risk sınıflaması D'Amico'dur. Doğru evreleme ile en uygun tedavi seçeneğine ulaşılır.

Tablo 2: Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflaması

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Tanım	PSA <10 ng/ml ve Gleason skoru* < 7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru >7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-4 veya cN+
	Lokalize			Lokal-ileri

* Tümörün agresifliğinin öngörülmesini sağlayan, skor aralığı 2 ila 10 arasında değişen histopatolojik bir derecelendirme sistemidir.

3.6.1. Öneriler

- Evrelemede; PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları saptanır ve tedavi seçenekleri belirlenir.
- Uluslararası literatürde D'Amico risk sınıflaması sisteminin kullanımı basit ve kolay olması nedeniyle önerilen sistemdir.
- Düşük risk taşıyan hastalarda evreleme amaçlı BT ve kemik sintigrafisi incelemesine ihtiyaç yoktur.
- Orta risk grubunda, birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya MR yapılması önerilmektedir.
- Yüksek risk grubundaki tüm hastalara kemik sintigrafisi, BT veya MR (mümkünse multiparametrik MR) yapılmalıdır.

3.6.2. TNM Evrelemesi

- TX Primer tümör değerlendirilemiyor ,
- T0 Primer tümöre dair kanıt yok,
- T1 Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen ve görüntülemeyle gösterilemeyen tümör,
- T1a Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun %5 veya daha azında tespit edilmiş,
- T1b Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun %5'inden fazlasında tespit edilmiş,
- T1c Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilmiş (ör;

PSA yüksekliği nedeniyle),

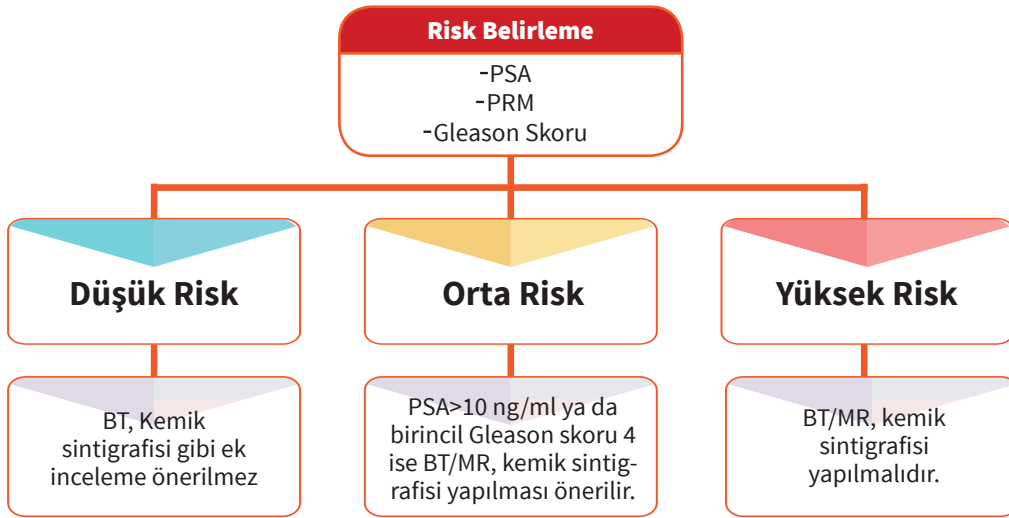
- T2 Tümör prostata sınırlı¹,
- T2a Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş,
- T2b Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok,
- T2c Tümör her iki lobu tutmuş,
- T3 Tümör prostat kapsülüne ulaşmış^{2**},
- T3a Ekstrakapsüler tutulum mevcut (bir veya iki taraflı),
- T3b Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş,
- T4 Tümör fiske veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş; örneğin eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı

Bölgesel Lenf Nodları (N) :

- NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş,
- N0 Bölgesel lenf nodu tutulumu yok,
- N1 Bölgesel lenf nodu tutulumu,

Uzak Metastaz (M):

- M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var
- M1a Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
- M1b Kemik(ler)
- M1c Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer bölge(ler)



Şekil 1: Prostat CA Risk Belirlenmesi

¹Tümör iğne biyopsisi ile bir veya iki lobda tespit edilmiş ancak palpe edilemiyor veya görüntülemede güvenilir şekilde gösterilemiyorsa T1c olarak sınıflandırılır.

²Tümör prostat apeksine invaze veya prostat kapsülünü tutmuş (kapsülü aşmamış) ise T3 değil T2 olarak sınıflandırılır.

4

TEDAVİ

Prostat kanserinde tedavi planlaması yapılırken; hastanın yaşı, ortalama yaşam beklentisi, tümörün evresi ve risk grubu göz önünde bulundurulması gereken ana kriterlerdir. Bu kriterlere ek olarak, özellikle geriatric yaş grubunda hastanın performans durumu ve eşlik eden sağlık sorunları mutlak suretle değerlendirilmelidir.

Tablo 3: Tedavi Seçenekleri

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Lokal İleri Evre
Aktif izlem RP ERT veya brakiterapi Bekle ve gör	RP±PLND ERT±Brakiterapi+AHT (6 ay) Bekle ve gör	RP+PLND ERT±Brakiterapi+AHT (3 yıl) Bekle ve gör	RP+PLND ERT+AHT (3 yıl) Bekle ve gör

RP: Radikal prostatektomi, **PLND:** Pelvik lenf nodu diseksiyonu, **ERT:** Eksternal radyoterapi, **AHT:** Adjuvant hormonal tedavi

4.1. Aktif İzlem

Aktif izlem, hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden tedavisinin ertelenerek hastanın yakından izlenmesidir. Aktif izlemde amaç klinik önemsiz kanserlerin gereksiz tedavisinin engellenmesi ve buna bağlı morbiditenin önlenmesidir. **Hasta seçim kriterleri;**

- cT1- T2a
- Gleason ≤ 6
- PSA ≤ 10
- Transrektal prostat biyopsisinde ≤ 2 kor pozitifliği ve tutulan kordlarda $\leq \% 50$ tutulum
- PSA dansitesi $< 0,15$ ng/ml/cc
- 10 yıldan fazla yaşam beklentisi.

Aktif izlemde hastalar 6 ayda bir PSA, yılda bir rektal muayene, 1. yılda ve sonrasında yılda bir olmak üzere prostat biyopsisi ve gereğinde multiparametrik MR ile takip edilir. Takipte; biyopsi sonucunda değişiklikler (gleason derecesinde, tutulan kor sayısında ve oranında artış), tümör

evresinde artış, PSA değişikliği (özellikle ikilenme zamanı < 3 yıl) ve hasta isteği durumlarında küratif tedaviye geçilir.

4.2. Bekle ve Gör

Ertelenmiş ya da semptomatik tedavi anlamına gelmektedir. Hastalık ile ilgili semptoma sebep olan lokal veya sistemik progresyon bulguları ortaya çıkana kadar hastayı konservatif olarak izlemeye dayanır. Yaşam beklentisi kısa (< 10 yıl), yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda uygulanabilir. Amaç hastayı tedaviye bağlı yan etkilerden korumaktır.

4.3. Radikal Prostatektomi (RP)

Prostat dokusunun eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde eksize edilmesidir. İleri yaş ile birlikte prostat kanserinden bağımsız nedenlere bağlı mortalite arttığı için yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalara uygulanmalıdır ve tedavi için bir yaş sınırlaması yoktur. Radikal Prostatektominin en önemli avantajı organın

tamamının çıkartılması sebebiyle tümör evrelemesinin en doğru biçimde yapılabilmesidir. Kısa dönemde kanama, enfeksiyon, ürinom ve lenfösel en sık görülen komplikasyonları oluşturmaktadır. Uzun dönemde en önemli komplikasyonlar erektil disfonksiyon ve inkontinanstır. Cerrahi; açık perineal, açık retropubik, laparoskopik ve robot yardımcı olarak uygulanabilir. Açık radikal prostatektomi genelde retropubik yaklaşımla uygulanmaktadır. Bu yaklaşımda pelvik lenfadenektomi, sinir koruyucu uygulamalar ve cerrahi sınır negatifliği için gerekli manevralar uygulanabilmektedir. Laparoskopik radikal prostatektomi daha iyi görüntüleme sağlanması, daha az ağrı ve kısa hastanede kalış süresi gibi çeşitli avantajları ile açık yöntem alternatif olarak yola çıkmıştır. Ancak bu avantajlar hepsi aynı anda gerçekleşmeyebilir. Laparoskopik yöntem transperitoneal veya ekstraperitoneal olarak uygulanabilir. Robotik radikal prostatektomi 3 boyutlu görüntü sağlanması, kullanılan robotik kolların fleksibilitesi ve hareket yeteneği ile laparoskopik yöntem göre önemli avantajlar sağlamaktadır. Hiçbir yöntemin uzun dönemde onkolojik ve fonksiyonel olarak birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

4.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

Düşük riskli hasta grubunda PLND endikasyonu yok iken orta risk grubunda nomogramlar kullanılarak yapılan hesaplamada risk %5'in üzerinde ise, yüksek riskli ve lokal ileri evre hasta grubunda genişletilmiş PLND yapılmalıdır (Lateralde genitofemoral sinir, medialde mesane yan duvarı, süperiorde ureter çaprazı, distalde clouquet nodülü olacak şekilde tüm eksternal, internal iliak ve obturator lenf nodlarının çıkartılmasını içerir). Cerrahi esnasında lenf nodlarından frozen inceleme yapılmasına gerek yoktur.

4.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi

Preoperatif dönemde erektil disfonksiyonu

olmayan düşük riskli hasta grubunda uygulanabilir. Ekstrakapsüler yayılım riski yüksek olan cT2c veya cT3 ve Gleason derecesi >7 olan hastalarda uygulanmamalıdır.

4.3.3. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvant Tedavi

Cerrahi sonrasında evresi pT3 N0 olarak saptanan hastalarda adjuvant veya kurtarma (RP sonrası izlemde PSA artışı [PSA değeri 0.5 ng/ml ulaşmadan önce kurtarma RT]) önerilir. Cerrahi sonrası pN1 saptanan hastalarda tutulan lenf nodu 2 ve üzerinde veya PSA>0.1 veya ekstranodal tutulum durumlarında AHT veya AHT+ERT hastalara uygulanmalıdır.

4.4. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), yaklaşık yüzyıldır kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Ancak son yıllardaki teknolojik gelişmeler neticesinde risk altında bulunan sağlıklı dokuların daha iyi korunmasına, düşük yan etki profiline, hedef dokulara verilen dozun güvenle artırılmasına ve daha etkin tümör kontrolü sağlanmasına imkan tanıyan modern RT teknikleri giderek artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır. RT, lokalize prostat kanserli olgular için radikal prostatektomi sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları sunan önemli bir küratif tedavi seçeneğidir.

Eksternal radyoterapi ve/veya brakiterapi olarak uygulanmaktadır. Eksternal radyoterapide günümüzde önerilen yöntemler yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve üç boyutlu görüntüleme eşliğinde RT (IGRT)'dir. Düşük riskli hastalarda 74-78 Gy IMRT veya brakiterapi, orta riskli hastalarda IMRT (76-78 Gy) ile kombine kısa dönem AHT (6 ay) veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonu, yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarında içeren IMRT (76-78 Gy) ile kombine uzun dönem AHT (3 yıl) veya IMRT+brakiterapi+AHT önerilen tedavi alternatifleri ve dozlarıdır.

Yan etkiler: Hastalar akut ve geç yan etkiler ve erektil disfonksiyon açısından bilgilendirilmelidir. İntestinal yan etkiler en sık görülen komplikasyonlardır. Doz artırımlı IMRT + HT ile ciddi intestinal ve üriner yan etki (≥derece 3) görülme sıklığı sırasıyla %2-3 ve %2-5'dir.

4.5. Brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olarak uygulanabilir. LDR brakiterapide kalıcı implante edilen radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. HDR brakiterapisinde ise geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. TRUSG eşliğinde yüksek litotomi pozisyonunda çekirdekçik (seed) yüklü iğneler ile transperineal olarak prostata çekirdekçikler yerleştirilerek işlem gerçekleştirilir. Brakiterapi evre cT1b-T2a N0, M0; biyopside Gleason derecesi 6 ve tutulan kordlarda tümör oranı <50% veya Gleason derecesi 3 + 4 ve tutulan kordlarda tümör oranı <33%; PSA < 10 ng/mL; prostat hacmi < 50 cm³; IPSS < 12 ve Qmax > 15 mL/dk olan hastalarda tek başına uygulanabilir. Orta, yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta ERT ile kombine kullanılabilir.

Yan etkiler: Akut üriner yan etkiler implant yerleştirilmesinden 1-2 hafta içerisinde dizüri, sık idrar yapma ve hematüri şeklinde gelişir ve 6-12 haftaya kadar sürebilir. Prostat ve çevre dokulardaki ödem zayıf idrar akımına ya da üriner obstrüksiyona yol açabilir. Kronik üriner yan etkiler 6 ay sonra ortaya çıkar ve sık idrar yapma, idrar kaçırma, üretral darlık ve üretral nekrozu içerir.

4.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri

Kriyoterapi: Prostat dokusunun dondurularak yok edilmesidir.

Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU): Akustik enerji, ultrasonik odaklama ile birlikte prostat

içinde ısı oluşturmak için kullanılır, böylece fokal lezyonlar veya tüm prostat ablasyonu gerçekleştirir.

4.7. Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi

Radikal prostatektomi sonrasında takipte iki defa ölçülen PSA değerinin > 0.2 ng/mL üzerinde ve radyoterapi sonrasında ise nadir PSA seviyesinin ≥2 ng/mL üzerindeki artışı biyokimyasal nüks olarak tanımlanmaktadır. **Radikal prostatektomi sonrası tedavi alternatifleri;**

- Prostatik fossaya RT (PSA < 0.5 ng/ml iken 66 Gy), AHT ve bekle gör (Özellikle kısıtlı yaşam beklentisi olanlarda)
- Radyoterapi sonrası tedavi alternatifleri;
- Kurtarma RP (>10 yıl yaşam beklentisi, PSA < 10 ng/ml, yeni biyopsi gleason skoru ≤7 RT öncesi klinik evresi T1 ve T2), brakiterapi, AHT, HIFU, kriyoterapi ve bekle gör.

4.8. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Hastalar ilk tanıda metastatik olabilecekleri gibi birincil tedavi sonrası izlemde de metastatik hale gelebilirler.

- M1 metastatik hastalarda birincil tedavide dosetaksel + HT önerilir.
- Dosetaksel; 75 mg/m², 3 haftada bir 6-10 kür uygulama önerilir.

Performans durumu ve komorbidite nedeniyle kemoterapi alamayacak hastalarda tek başına HT başlanmalıdır. Hormonal tedavi sürekli veya aralıklı olarak uygulanabilmektedir. Aralıklı tedavide hastanın PSA değeri < 4 ng/ml olduğunda tedavi kesilir (Hormonal tedavinin verildiği süre, testosteron üretiminin sağlanabilmesi için tedavi 9 ayı geçmemelidir) ve PSA > 20 ng/ml olduğunda tedavi tekrar başlanmalıdır. Hormonal tedavi; primer androjen üreten organların cerrahi olarak çıkarılması (Bilateral orşiektomi) veya hipotalamus-hipofiz-testis

aksına müdahale ile androjen üretiminin durdurulması (LHRH agonistleri/antagonistleri) ile yapılır. Antiandrojenlerin tek başına kullanımları artık önerilmemektedir. Maksimal androjen blokajıda (Bilateral orşiektomi+antiandrojen, LHRH+antiandrojen) yan etki profilinin arttırılması ve sağ kalıma ciddi etkisinin olmaması nedeniyle ilk basamakta kullanımı önerilmemektedir.

4.8.1. Androjen Baskılanma Tedavisi

Tek başına hormonal tedavinin lokalize prostat kanseri tedavisinde yeri yoktur. Düşük ve orta riskli hastalıkta uygun bir tedavi şekli değildir. Yüksek riskli prostat kanseri olup diğer lokal tedavi seçeneklerine uygun olmayan ve PSA ikilenme zamanı <12 ay olan, PSA değeri > 50ng/ml olan ve kötü diferansiye tümörü olan hastalarda tek başına HT kullanılabilir. Fakat PSA ikilenme zamanı >12 ay ise önerilmemelidir.

4.8.1.1. LHRH Agonistleri

Kronik kullanımı ile LHRH down regülasyonu meydana gelir. Sonuçta LH, FSH sekresyonu ve buna bağlı olarak serum T düzeyi azalır. Leuprolide, Goserelin ve Triptorelinin aylık, 3 ve 6 aylık depo formları mevcuttur. Serum T düzeyi genellikle 2-4 haftada kastre düzeye iner. Flare-up (Alevlenme) fenomeni nedeniyle tedaviye antiandrojen ile başlanmalı ve 1 ay kullanılmalıdır.

4.8.1.2. LHRH Antagonistleri

Hipofizdeki LHRH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak hızlı şekilde serum FSH, LH ve T seviyesini düşürürler. Flare-up fenomeni gelişmez. Aberelix ve Degarelix aylık olarak kullanılırlar. Aberelixin uzun süreli kullanımında anafilaksi gelişme riski mevcuttur (%4).

4.8.2. Antiandrojenler

Prostat hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde T ve DHT ile yarışarak apoptozisi başlatırlar. Steroidal (siproteron asetat, megesterol asetat,

medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid) olarak 2 gruba ayrılır.

Hormonal tedavinin yan etkileri; libido kaybı, erektil disfonksiyon, sıcak basması, metastatik olmayan kemik kırıkları, vücut yağ oranında artış, kas kitlesinde azalma, metabolik sendrom, kardiyovasküler yan etkiler halsizlik ve anemiden oluşmaktadır.

4.9. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) tanısı koymak için gerekli kriterler;

1. Serum testosteronunun kastre seviyede kabul edildiği 50 ng/dl'nin (<20 ng/dl değeri de kullanılabilir) altında olması,
2. En düşük değer sonrası bir hafta arayla ardışık bakılan üç PSA değerinin ikisinde en düşük PSA değeri üzerinde %50 artış görülmesi ve PSA'nın 2 ng/ml üzerinde olması,
3. Radyolojik progresyon için anlamlı kabul edilen; kemik taramasında iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi, Response Evaluation Criteria in solid tumours (RECIST kriterlerine göre yumuşak doku lezyonlarında genişleme. Hastada bu kriterler mevcut ise hastaya KDPK tanısı konur.

KDPK tanısı alan hastada ilk yapılması gereken eğer hasta anti-androjen tedavisi almıyor ise tedaviye anti-androjen eklenmesidir. Eğer düşük doz bicalutamid alıyor ise dozu arttırılmalıdır. KDPK tanısı alan ve hali hazırda anti-androjen kullanan veya anti-androjen başlanması sonrasında progresyon gösteren hastalarda ikinci sırada yapılması gereken, kullanılan anti-androjenin kesilmesidir. Hastaların %15-30'u androjen çekilmesine PSA'nın %50'den fazla düşmesi şeklinde, ortalama 4 ay sürecek bir yanıt vermektedir. Bu yanıt anti-androjenin kesilmesinden 2-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

Anti-androjen kesilmesi sonrasında (3. basa-

mak) progrese olan KDPK hastalarında ikincil hormonal manipülasyonlar olarak adlandırılan östrojen (Dietilstilbesterol) ve adrenolitik (ketokonazol gibi) ilaçlar denenebilir. Ancak bu ilaçların yüksek oranda ve ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. İlk üç basamaktaki tedavi sonrasında progresyon gelişen KDPK hastalarında birkaç tedavi seçeneği mevcuttur.

Bunlar;

- Abireteron asetat
- Enzalutamid
- Spilusel T
- Radium-223
- Dosetaksel
- Kabazitaksel'den oluşmaktadır.

Dosetaksel öncesinde Abireteron asetat, Enzalutamid ve Spilusel T kullanılabilir iken, sonrasında Abireteron asetat, Enzalutamid, Radium-223 ve kabazitaksel kullanılabilir. Bu tedavilerin belirli bir kullanım sırası yoktur ve tedavide hangi ilacın kullanılacağı önceki tedavilere göre karar verilmelidir. Dosetaksel sonrası yanıt alınamayan ve progresyon gelişen hastalarda tekrar dosetaksel tedavisi önerilmez.

4.9.1 Abirateron Asetat

Gonadal ve gonad dışındaki dokularda androjen sentezi için önemli bir enzim olan sitokrom P450c17 (CYP17) enzimini inhibe etmektedir. İkili bir etkiyle hem 17 alfa hidroksilazı hemde C17-20 liyazı bloke etmektedir. Bu etkisiyle testosteron üretimini adrenal ve testis dışında prostat kanser hücrelerinde de bloke etmektedir. Bu durum mineralokortikoid üretiminin artmasına yol açan yolun daha fazla çalışmasına yol açar ve sonuçta ilaç kullanımında artmış mineralokortikoid aktivitesine bağlı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler; hipokalemi, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesidir. ACTH bağımlı pozitif geri beslemeyi azaltmak için tedaviye düşük doz glukokortikoid eklenirse

bu yan etkiler azalacaktır. Kullanım şekli; oral olarak 1000 mg/gün + 2x5 mg prednizolondur.

4.9.2. Enzalutamid

Reseptör affinitesi oldukça yüksek olan yeni bir non-steroidal antiandrojendir. Androjen reseptörlerine bağlanmayı, nükleer translokasyonu ve transkripsiyonu bloke eder. Günlük oral olarak 160 mg dozunda kullanılır.

4.9.3. Sipulusel-T

Prostat hücre membranında yerleşmiş bir enzim olan prostatik asit fosfataz'a karşı sitotoksik etki yapan dendritik hücre bazlı bir aşıdır. Dendritik hücreler hastadan lökoferez yöntemi ile alınır, PAP ile reaksiyona sokulur, pürifiye edilir ve yeniden hastaya enjekte edilir. Asemptomatik ya da minimal semptomatik (ECOG 0-1) KDPK hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir.

4.9.4. Radium-223 (Alfaradin)

α -ışınım yayıcı olan kemik spesifik bir ajandır. Genel sağkalım faydasının dışında bir α -radyoizotop yayıcı olan radium-223'ün ağırlı kemik metastazı olan hastalarda önemli palyatif etkisi gösterilmiştir. Yalnızca kemik metastazı olan hastalarda uygun olan bir tedavi seçeneğidir. Visseral metastazı olan hastalarda uygulanmaz.

4.9.5. Kabazitaksel

Taksan direncini aşmak için geliştirilmiş yarı-sentetik taksan türevidir. Hematolojik yan etkileri dosetakselden daha fazladır.

4.9.6. Kemik Koruyucu Ajanlar

Zoledronik asit (Bifosfonat) ve denosumab (RANKL monoklonal antikor) KDPK hastalarında kemik metastazlarına bağlı morbiditeyi azaltmak için uygulanmalıdır. Tedavi öncesinde ve takibinde hastaların diş muayeneleri yapılmalı ve çene nekrozu açısından hastalar takip edilmelidirler.

5

TEDAVİ SONRASI
İZLEM

5.1. Radikal Prostatektomi Sonrası İzlem

- Prostat kanseri radikal prostatektomi sonrası nüks edebileceği için hastalar izlenmelidir. Böylece hastalığın nüks etmesi durumunda ikinci bir tedavi zamanında başlatılabilir.
- Hekimler arasında geniş kabul gören bir izlem takvimi bulunmamakla birlikte özellikle genç yaşta RP ameliyatı geçirmiş hastalarda ve nüks açısından orta veya yüksek risk grubunda bulunan hastalarda izlemin önemi büyüktür.
- Düşük risk grubundaki hastalar için standart bir izlem şeması bulunmamakla birlikte orta veya yüksek riskli (PSA \geq 10 ve/veya Gleason skoru \geq 7 ve/veya klinik evre \geq T2b) hastalarda ilk 2 yıl 3 ayda 1, daha sonraki iki yıl 6 ayda bir ve sonrasında da yıllık izlemler yeterli olacaktır.
- Tanı aşamasında olduğu gibi RP sonrası izlemde de hastalar ilk olarak serum total PSA düzeyi ve parmakla rektal muayene ile değerlendirilmelidir.
- İzlemde hastanın öyküsünün (semptomatolojisinin), serum total PSA düzeyinin ve parmakla rektal muayene bulgularının değerlendirilmesinin sonucunda klinik gereklilik olduğu düşünülüyorsa görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek yoktur.
- *Sonuç olarak RP sonrası izlem aşağıdaki çerçevede verilen temel takip parametrelerinin etrafında şekillenir:*



RP Sonrası Temel Takip Parametreleri

1.	Öykü
2.	Parmakla Rektal Muayene
3.	Total PSA

5.2. Radyoterapi Sonrası İzlem

- Radyoterapi sonrası hastalar 3-6 ayda bir takip edilmelidir.
- Takip randevuları sırasında hastaların semptomları değerlendirilmeli ve serum total PSA düzeylerine bakılmalıdır. Tedavi sonrası serum total PSA 'nadir' (en düşük) düzeyi belirlenmelidir.
- Serum total PSA düzeyinin yükselmesi durumunda ve/veya semptomlara göre radyolojik görüntüleme yapılması önerilir.
- Radyoterapi sonrası nüks hastanın serum total PSA düzeyinin nadir (en düşük) düzeyin 2 ng/mL üzerine çıkması (PSA \geq nadir+2) olarak tanımlanır.
- Prostata uygulanan radyoterapi sonrası hastalarda sistit (%20), hematüri (%18), proktit (%30), uretra darlığı (%4-8), üriner inkontinans (%1), alt ekstremitelerde ödem (%6), erektil disfonksiyon (%25-60) ve sekonder kanser (1/300) gibi komplikasyonlar gözlemlenebilir. Bu nedenle hastalar radyoterapi sonrasında nüksün veya tedavi başarı/başarısızlığının yanısıra bu açıdan da takip edilmelidirler.
- *Sonuç olarak RT sonrası izlem aşağıdaki çerçevede verilen temel takip parametrelerinin etrafında şekillenir:*



RT Sonrası Temel Takip Parametreleri

1.	Öykü
2.	En Düşük PSA Düzeyi
3.	Total PSA
4.	Radyoterapi Komplikasyonları

5.3. Kemoterapi Sonrası İzlem

- Kemoterapi alan hastalar prostat kanserinin yanısıra aldıkları kemoterapinin toksisitesi açısından da takip altında olmalıdırlar.
- Kemoterapi hormona dirençli (androjen-bağımsız) prostat kanseri hastalarına verildiği için hastaların takibinde serum total PSA düzeyi tek başına yeterli olmayabilir. Bu nedenle takiplerde serum total PSA düzeyinin yanısıra serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri de bakılmalıdır.
- Hastalar takip randevularında spinal kord kompresyonu, üreterik obstrüksiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi, hepatotoksite, kemik kırıkları ve üriner retansiyon gibi olası metastatik prostat kanseri ve kemoterapi komplikasyonları açısından öykü, fizik muayene ve lüzumu halinde laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir.
- *Sonuç olarak KT sonrası izlem aşağıdaki çerçevede verilen temel takip parametrelerinin etrafında şekillenir:*



KT Sonrası Temel Takip Parametreleri

1.	Öykü
2.	Total PSA, LDH, ALP, Ca, hemogram, ure, Cr, ALT, AST
3.	Fizik muayene± görüntüleme (Metastatik prostat kanseri komplikasyonları?)

5.4. Hormonoterapi Sonrası İzlem

- Hormonoterapi sonrası izlemde serum total PSA düzeyi temel takip parametresidir. Üç aylık takiplerle tedavi sonrası `nadir` (en düşük) serum total PSA düzeyi belirlenmelidir.
- Sonrasında 6 aylık takiplere geçilerek kastrasyon etkisinin devam ettiğinden emin olunmalıdır. Total serum PSA düzeyinin artmaya

başladığı başka bir deyişle- kastrasyon etkisinin azalmaya başladığı düşünülduğünde serum testosteron düzeyi tesbiti de yapılmalıdır.

- Hormonoterapinin metastatik prostat kanseri nedeniyle verildiği hastalar takip randevularında spinal kord kompresyonu, üreterik obstrüksiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi ve kemik kırıkları gibi olası metastatik prostat kanseri komplikasyonları açısından öykü, fizik muayene ve lüzumu halinde laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir.
- Takip randevularında hastalar sıcak basması, erektil disfonksiyon, osteoporoz, hiperlipidemi, jinekomasti, diyabet, anemi ve kas kitlesinde azalma gibi yan etkiler açısından da kontrol edilmelidirler.
- *Sonuç olarak HT sonrası izlem aşağıdaki çerçevede verilen temel takip parametrelerinin etrafında şekillenir:*



HT Sonrası Temel Takip Parametreleri

1.	Öykü
2.	Total PSA±testosteron
3.	Açlık kan şekeri, hemogram, lipit profili
4.	Hormonoterapi komplikasyonları?
5.	Fizik muayene± görüntüleme (Metastatik prostat kanseri komplikasyonları?)

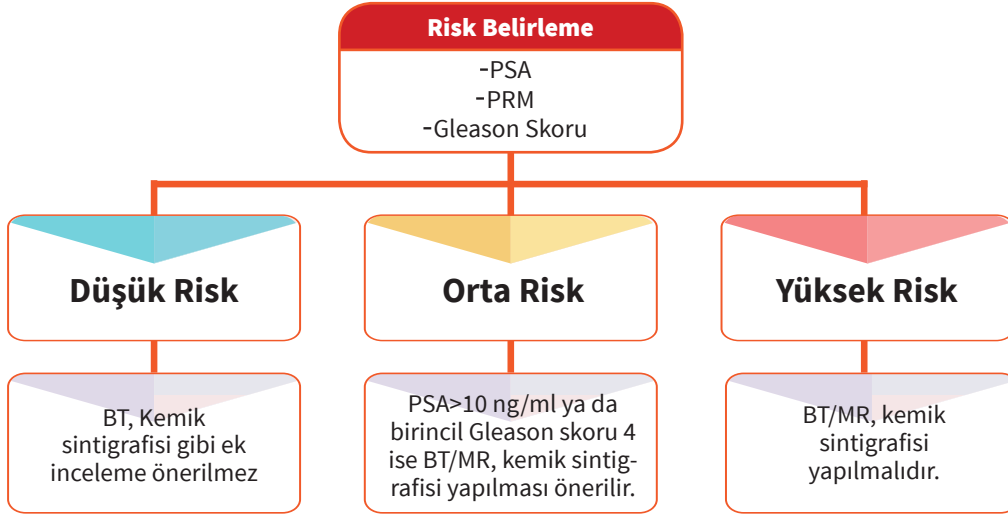
Prostat kanseri tanısı almış bir hastanın takibinde serbest PSA'nın yeri yoktur.



**AŞAMALI KLİNİK
ÖZET**

Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflaması

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Tanım	PSA <10 ng/ml ve Gleason skoru* < 7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru >7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-4 veya cN+
	Lokalize			Lokal-İleri



TARAMA?

1.	Yaş?
2.	Üriner Semptom?
3.	Taranma İsteği?
4.	Ailesinde Prostat, Meme ve/veya Over Kanseri Öyküsü?
5.	Yaşam Beklentisi?

Tedavi Seçenekleri

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Lokal İleri Evre
Aktif izlem RP ERT veya brakiterapi Bekle ve gör	RP±PLND ERT±Brakiterapi+AHT (6 ay) Bekle ve gör	RP+PLND ERT±Brakiterapi+AHT (3 yıl) Bekle ve gör	RP+PLND ERT+AHT (3 yıl) Bekle ve gör

EK (1)

KLİNİK PERFORMANS GÖSTERGELERİ

İndikatör	Hesaplama Yöntemi
PR.01. 50 yaş ve 75 yaş aralığındaki erkek hastalardan üriner sistem şikayetleri ile gelenlerde PSA (prostat spesifik antijen) bakılma oranı	$\frac{\text{PSA bakılan hasta sayısı}}{\text{Üriner sistem şikayetleri ile gelen 50 yaş ve 75 yaş aralığındaki erkek hasta sayısı}} \times 100$
PR.02. 50 yaş ve 60 yaş aralığındaki erkek hastalardan PSA (prostat spesifik antijen)'sı 2.5 ng/ml ve üzerinde olanlarda prostat biyopsisi yapılma oranı	$\frac{\text{Prostat biyopsisi yapılan hasta sayısı}}{\text{PSA (prostat spesifik antijen)'sı 2.5 ve üzerinde olan erkek hasta sayısı}} \times 100$
PR.03. 60 yaş ve 70 yaş aralığındaki erkek hastalarda PSA (prostat spesifik antijen)'sı 3.5 ng/ml ve üzerinde olanda prostat biyopsisi yapılma oranı	$\frac{\text{Prostat biyopsisi yapılan hasta sayısı}}{\text{PSA (prostat spesifik antijen)'sı 3.5 ve üzerinde olan erkek hasta sayısı}} \times 100$
PR.04. 70 yaşın üzerindeki erkek hastalarda PSA (prostat spesifik antijen)'sı 4.5ng/ml ve üzerinde olanda prostat biyopsisi yapılma oranı	$\frac{\text{Prostat biyopsisi yapılan hasta sayısı}}{\text{PSA (prostat spesifik antijen)'sı 4.5 ve üzerinde olan erkek hasta sayısı}} \times 100$
PR.05. İlk istemde ve Prostat kanseri tanısı alan hastalarda serbest PSA (Prostat Spesifik Antijen) bakılma oranı	$\frac{\text{Serbest PSA(Prostat Spesifik Antijen) bakılan hasta sayısı}}{\text{Prostat Kanseri tanısı alan tüm hasta sayısı}} \times 100$
Pr. 06. Prostat kanseri tanılı radyoterapi alan hastalarda, radyoterapi sonrası komplikasyon görülme oranı	$\frac{\text{Radyoterapi tedavisi sonrası Komplikasyon tanısı alan hasta sayısı (sistit, inkontinans, proktit)}}{\text{Prostat kanseri tanısı ile radyoterapi alan hasta sayısı}} \times 100$
PR.07.Prostat kanserli hastalarda Radikal prostatektomi sonrası komplikasyon görülme oranı	$\frac{\text{Radikal prostatektomi sonrası Komplikasyon tanısı alan hasta sayısı}}{\text{Radikal prostatektomi yapılan hasta sayısı}} \times 100$

EK (2)

KAYNAKÇA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G et al. Prevalance of incidental prostate cancer:A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-1757.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the ERSPC at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-2035.
4. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Eng J Med*. 2016;374(18):1795-1796.
5. Chou R, LeFevre ML. Prostate Cancer screening-the evidence, the recommendations and the clinical implications. *JAMA*. 2011;306(24):2721-2722.
6. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4543.
7. Ilic D, O` Connor D, Green S et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2011;107(6):882-891.
8. Affenberg GB, Meeks JJ. Application of the 2013 American Urological Association early detection of prostate cancer guideline: who will we miss? *World J Urol*. 2014;32(4):959-964.
9. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*. 2014;114(3):323-325.
10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent- update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-137.
11. Pound CR et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
12. Shipley WU. PSA following irradiation for prostate cancer: the upcoming ASTRO symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1115.
13. Roach M III et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-974.
14. Parker J et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS):a new Medical Research Council/ National cancer institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1376-1379.
15. Saad F et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormon-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882.
16. Tannock IF et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM* 2004;351:1502-1512.
17. Arnsrud Godtman, R., et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 354.
18. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143.
19. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
20. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.

21. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117.
22. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 2013. 112: 925.
23. Hara, R., et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*, 2008. 71: 191.
24. Turkbey, B., et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*, 2011. 186: 1818.
25. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.
26. 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.
27. Bianco, F.J., Jr., et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*, 2005. 66: 83.
28. Walz, J., 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.
29. Bill-Axelsson, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 370: 932.
30. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057.
31. Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robot-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*, 2016. 96: 373.
32. Eastham, J.A., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2003. 170: 2292.
33. Vickers, A.J., et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 475.
34. Rider, J.R., et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol*, 2013. 63: 88.
35. Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*, 2007. 178: 493.
36. Donohue, J.F., et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: longterm outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*, 2006. 176: 991.
37. Briganti, A., et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*, 2009. 55: 261.
38. Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol*, 2003. 43: 627.