

Prostat kanserinde son yıllardaki paradigma değişimleri

The developments in paradigm of prostate cancer in recent years

Dr. Sertaç Yazıcı^{1,2}, Dr. Halil Kızılöz³, Dr. Haluk Özen¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Ospedale San Bassiano, Üroloji Departmanı, Bassano del Grappa (VI), Veneto, İtalya

³Kurtalan Devlet Hastanesi, Siirt

ÖZET

Batı toplumlarında prostat kanseri en sık tanı konulan kanser olmakla birlikte aynı zamanda kanser ile ilgili olarak ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Son zamanlarda prostat kanseri gelişme mekanizmaları, yeni tanı yöntemleri, cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerine yönelik araştırmalarda çok ciddi ilerleme sağlanmıştır. Bu makalede, prostat kanseri için mevcut tanı ve tedavi yöntemlerinde son on yılda ortaya çıkan yeni gelişmeler özetlenecektir.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, tanı, tedavi, paradigma değişiklikleri

İletişim (✉): syazici@hacettepe.edu.tr

ABSTRACT

In the Western Society, prostate cancer is one of the most commonly diagnosed cancers, but also one of the most predominant causes of death in relation to cancer. The reason for its prominence is the lack of clear understanding of the cancer and how it is spread. Recently, progress has been made in researches focusing on the path toward understanding the mechanism of prostate cancer development, the diagnostic tools, and novel surgical and medical treatment methods. This article reviews recent developments in current diagnostic and treatment methods for prostate cancer

Key words: prostate cancer, diagnosis, treatment, paradigma shift

Prostat kanseri tanı ve tedavisinde son yıllarda çok ciddi gelişmeler kaydedilmiştir. Prostat kanseri tanısında yeni belirteçlerin (PCA3, TMPRSS2:ERG gen füzyonları) kullanıma girmesi, daha gelişmiş tanı araçlarının kullanılması (MRG), lokalize hastalık tedavisinde fokal tedavi yöntemlerinin (HIFU, kriyoterapi) öne çıkması, cerrahi teknolojideki gelişmeler (robotik cerrahi) ve prostat kanseri gelişim ve yayılma mekanizmalarının daha iyi anlaşılması sonucu kastrasyona dirençli prostat kanserli (KDPK) hastalarda yeni tedavi ajanlarının sağkalıma olan katkısı son on yılda prostat kanserindeki en önemli paradigma değişimleridir

Prostat kanseri tanısında yeni belirteçler: PCA3 ve TMPRSS2-ERG gen füzyonu

Prostat spesifik antijenin (PSA) prostat kanseri taramasında kullanıma girmesinden sonra tanı anında prostat kanseri evresi ve derecesinde izlenen epidemiyolojik gerilemeye rağmen PSA'ya dayalı tanı ve tedavi şemalarında fazladan tanı ve tedavi sorunu halen devam etmektedir. PSA her ne kadar prostata özgün bir belirteç olsa da prostat kanserine özgün değildir. Bu yüzden diğer benign prostat hastalarında da yükselmesi PSA'yı duyarlı bir test olmaktan uzak tutmaktadır. 1999 yılında Bussemakers ve arkadaşları tarafından tanımlanan PCA3 (1), insan prostat dokusuna has, kodlanmayan bir haberci RNA antijenidir. PCA3, 9. kromozomun uzun kolunda lokalize DD3 (Differential Display Code-3) geninin transkripsiyonu ile oluşan ve gen transkripsiyonu aşamasından sonra translasyon aşamasında (muhtemelen evrimsel süreçte gelişen genetik veya epigenetik mutasyonlar/

modifikasyonlar sonucu) eksprese edilmeyen bir antijen olsa da özellikle prostat kanseri dokularında yüksek oranda eksprese edilir (2). Başka hiçbir insan dokusunda PCA3 ekspresyonuna raslanmamıştır (1). Şu an için insan prostat kanseri dokusu için bilinen en spesifik translasyonel kodlanması olmayan antijenik yapıdır (AUC-ROC: 0,98) (3). PCA3 gerek kanda gerekse idrarda bakılabilmektedir.

PCA3'ün prostat kanseri dokusu için neredeyse mükemmele yakın özgüllüğü ve duyarlılığı, ne yazık ki belki de prostat kanseri tansından daha önemli olan prostat kanseri derecelendirmesi ve hastalığın saldırganlığının öngörüsü için yeterli değildir (3). Prostat kanseri gibi çoğunlukla indolan seyreden ve günümüzde fazladan tanı ve fazladan tedavi konuları tartışılan bir hastalık için PCA3 biyopsi veya tedavi kararının verilmesinde standart algoritmaya girememiştir.

PCA3'ün ileri evre ve yüksek dereceli prostat kanseri ile kanser progresyonunu öngörmedeki yetersizlikleri ve PSA'nın gerek prostat kanseri tanısındaki sınırlılığı, gerekse progresyonun öngörülmesindeki yetersizliği, yeni biyobelirteçleri gerekli kılmıştır.

2007 ve 2008 yıllarında Avrupa ve Amerika merkezli iki makalede PCA3'ün PSA'nın tanısal doğruluğuna yapacağı katkı değerlendirilmiştir(4). Her iki çalışmada da PCA3'ün yaş, rektal muayene, prostat hacmi ve serbest PSA oranı ile yapılan değerlendirmede tanısal katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Daha sonraki bir dizi çalışmada PCA3, risk nomogramlarına entegre edilmeye çalışılmış, %21 ila %55 oranında gereksiz biyopsilerden kaçınılırken, %2-6,8 oranında tümörün kaçırılma riskinden bahsedilmiştir (5, 6).

“PCA3 ve TMPRSS2-ERG gen füzyonu ile ilgili yapılan bir çok çalışmada bu iki belirtecin PSA'nın kanser tanısındaki tanısıl doğruluğunu arttırdığı, eğri altında kalan alanı kısmen büyüttüğünü göstermektedir ancak her iki test de uygulamadaki zorlukları ve tanısıl getirilerinin sınırlılığı sebebiyle rutin klinik kullanıma henüz girememiştir.”

Amerikan Ulusal İlaç ve Besin Birliği (FDA), PCA3'ün klinik kullanımını, daha önce en az 1 negatif biyopsisi olan ve yeni bir biyopsi önerilen 50 yaş üzeri erkeklerde kullanımını 2012 yılında onaylamıştır. EAU kılavuzlarında ise PCA3'ün daha önce negatif biyopsisi olan ve yeniden biyopsi önerilen hastalarda başvurulabileceği ancak fiyat etkinliğinin henüz netleşmediği belirtilmektedir (7).

Literatürde, PSA ve PCA3'e ek olarak kanser tanısı ve kanser progresyonunda ek öngörü değeri olabilecek bir diğer belirteç olan TMPRSS2-ERG gen füzyonu üzerinde oldukça sık durulmaktadır. TMPRSS2-ERG füzyon geni 22. kromozomun uzun kolunda lokalize iki loküsün füzyonu ile oluşmaktadır TMPRSS2 androjenler tarafından regüle edilen ve prostat kanserinde hormona direnç aşamasında ekspresyonu artan bir molekül ve ERG (ETS related gene) geni de yine prostat kanserinde ekspresyonu artan ETS(Erythroblast Transformation Specific) ailesinden bir onkogendir. Bu iki genin füzyonu prostat kanserine oldukça özgün bir durumdur. TMPRSS2-ERG gen füzyonu da yine PCA3 gibi (prostat masajı sonrası alınan) idrar örneklerinde çalışılabilir. Ayrıca dondurulmuş doku kesitleri ve formaldehitte fikse edilmiş parafin kesitler ve hatta sistemik dolaşımda dolaşan tümör hücrelerinde (Circulating Tumor Cells-CTC) bakılabilmektedir. Füzyon geninin tüm prostat kanserlerinin ortalama %50'sinde bulunduğu bildirilmektedir(8). Özellikle PSA, PCA3 ve TMPRSS2-ERG füzyon geni tayini ile her bir belirtecin tek başına yakalayamadığı oranda yüksek eğri altı alan değerlerine ulaşıldığı bildirilmektedir. Avrupa'da 6 merkezden 500'e

yakın erkek üzerinde yürütülen prospektif bir çalışmada; PSA, klinik evre ve kanser tanısı alan hastalarda Gleason skoruna dayalı olan ERSPC risk tablosuna ek olarak PCA3 ve TMPRSS2-ERG gen füzyonu sırasıyla, tek tek ve bir panel halinde uygulanmış, tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi ile öngörü değerleri için AUC-ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Prostat kanseri tanısı alan 193 erkekte hem PCA3'ün hem de TMPRSS2-ERG gen füzyonunun ERSPC skalasında elde edilen öngörü değerlerine belirgin bir şekilde ek katkı sağladığı bildirilmiştir (9). Ayrıca ERSPC ölçütü ile elde edilen eğri altında kalan alan prostat kanseri öngürüsü için 0,799'dan, PCA3 ile 0,833'e, PCA3 artı TMPRSS2-ERG gen füzyonu birlikte kullanıldığında 0,842'ye yükselmiştir. Literatürde PCA3 ve TMPRSS2-ERG gen füzyonu ile ilgili yapılan bir çok çalışmada bu iki belirtecin PSA'nın kanser tanısındaki tanısıl doğruluğunu arttırdığı, eğri altında kalan alanı kısmen büyüttüğünü göstermektedir ancak her iki test de uygulamadaki zorlukları ve tanısıl getirilerinin sınırlılığı sebebiyle rutin klinik kullanıma henüz girememiştir.

Prostat kanseri tanısında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MRG kılavuzlu biyopsi

Definitif tedavi öncesi prostat kanseri tanısında histopatolojik örnekleme güncel tedavi yaklaşımlarında temel bir öğedir ve biyopsi kararına PSA ve parmakla rektal muayene bulgularına göre karar verilir(7). Günümüzde prostat biyopsisi ultrason eşliğinde prostat anatomisi haritalanarak en az 10-14 kor olacak şekilde yapılmaktadır(10). Alınan örnek sayısına paralel olarak kanser yakalama oranları da artmaktadır. Ancak ilk biyopside 18-20 kor üzerinde alınan örneklem sayısından sonra kanser yakalama oranları belirgin bir şekilde artmadığı gibi komplikasyon oranları, tetkik masrafları ve gereksiz tanı (over-detection) oranları da yükselmektedir(11).

Son dönemlerde multi-parametrik manyetik rezonans görüntülemenin (MP-MRG) prostat biyopsisinde test doğruluğunu arttırdığını destekler çalışmalar gündeme gelmiştir.

T2 ağırlıklı (anatomik) MRG ile birlikte difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrast şiddetlendirmeli görüntüleme ve spektroskopiden en az ikisinin birlikte kullanımının orta ve yüksek riskli prostat kanserlerinin en az %90'ını yakaladığı bildirilmektedir(12). Ancak MRG özellikle 0.5 cc'den küçük ve düşük dereceli (Gleason skoru<6) tümörlerin yakalanmasında yetersiz kalmaktadır.

“Son dönemlerde MR kılavuzluğunda daha etkin bir biyopsi şeması oluşturulmaya çalışılmaktadır. MR'dan beklenen daha az örneklem sayısı ile daha yüksek tanı oranı yakalayabilmektedir. Bu arada klinik önemsiz kanserlerin ayrımı ve komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.”

MRG ayrıca transizyonel bölge tümörlerinin ayrımında da düşük bir duyarlılığa sahiptir. Ancak 3 Tesla elektromanyetik güçte ve endorektal coil kullanımı ile bu handikapın azaltılması amaçlanmaktadır(13).

Son dönemlerde MR kılavuzluğunda daha etkin bir biyopsi şeması oluşturulmaya çalışılmaktadır. MR'dan beklenen daha az örneklem sayısı ile daha yüksek tanı oranı yakalayabilmektedir. Bu arada klinik önemsiz kanserlerin ayrımı ve komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır. Literatürde birkaç çalışmada MR kılavuzluğunda yapılan biyopsinin ultrason kılavuzluğunda yapılan biyopsiye eşdeğer veya daha etkin olduğu bildirilmiştir(14,16). Daha az örnekleme ile daha az komplikasyon ve daha az klinik önemsiz kanser yakalanmaktadır. Her ne kadar MR kılavuzlu biyopsiler umut verici sonuçlar sunsa da biyopsi protokolü ve teknik henüz standart değildir. Bununla ilgili 3 teknik bildirilmektedir. Buna göre:

- 1) Daha önce MR ile haritalanan prostatın ultrason ile korele edilerek biyopsi yapılması.
- 2) Gerçek zamanlı MR kılavuzlu prostat biyopsisi. Bu teknikte, hasta MR cihazı içinde prostat görüntülemesine alınır. Şüpheli alanlar değerlendirilir ve MR uyumlu biyopsi aparatları ile iğne ucu şüpheli bölgeye ilerletilir. Örnek alınmadan önce iğne ucu bir kez daha kontrol edilerek ateşleme yapılır. Bu teknikte kolayca anlaşılacağı gibi işlem oldukça uzun sürmekte ve hasta konforu oldukça etkilenmektedir.
- 3) MR-Ultrason hibrit kılavuzlu biyopsi (MR-TRUS fusion). Bu teknikte ise daha önce çekilmiş bir MR görüntüsünün bir yazılım ile ultrason görüntülerine entegrasyonu söz konusudur.

“MR kılavuzlu biyopsiler günümüzde tekrar biyopsilerinde bir tercih olarak klinik kullanıma girmiştir. Özellikle daha önce negatif biyopsisi olan ve MP-MRG ile şüpheli lezyonları bulunan ve diğer klinik sebeplerle tekrar biyopsisi önerilen hastalarda MR kılavuzlu biyopsiler tanı-tedavi algoritmasına girmek için oldukça güçlü adaylardır.”

MR kılavuzlu biyopsiler günümüzde tekrar biyopsilerinde bir tercih olarak klinik kullanıma girmiştir. Özellikle daha önce negatif biyopsisi olan ve MP-MRG ile şüpheli lezyonları bulunan ve diğer klinik sebeplerle tekrar biyopsisi önerilen hastalarda MR kılavuzlu biyopsiler tanı-tedavi algoritmasına girmek için oldukça güçlü adaylardır. MR kılavuzlu biyopsilerin sağlayabileceği avantajlar özetle şu şekilde sıralanabilir (17, 18).

- Orta-yüksek riskli hastalıkta artmış biyopsi duyarlılığı
- Tümör dercesi ve evresinin daha doğru değerlendirilmesi
- Düşük dereceli kanserlerin fazladan tanısının azaltılması
- Normal MR bulguları olan düşük riskli hastaların biyopsisinden kaçınma
- Biyopsi örneklem sayısının azaltılması

Lokalize prostat kanserinde aktif izlem

Batı dünyasında en sık tanı konulan kanser olan prostat kanseri hayat boyu her 100 erkekte 18'inde bulunmaktadır. Ancak bu yüksek rakam, hayat boyu prostat kanserinden ölme riski olan %3 rakamına oldukça ters düşmektedir. Bu çelişki son 10 yılda prostat kanserinde fazladan tanı ve tedaviyi tartışmaya açmıştır. Aktif izlem, prostat kanserinde ilk tedaviye alternatif olarak ortaya atılan özellikle düşük riskli hastalarda bir alternatiftir(19). Güncel yaklaşımlarda, hastalık evresi, PSA seviyesi, PSA dansitesi, biyopsi Gleason skoru, biyopsi müsbet örneklem sayısı, örneklemdeki kanserli doku oranı

aktif izlem adaylarını belirlemedeki kriterlerdir(20). Aktif izlemedeki hastalar tekrar biyopsileri ve PSA kinetikleri ile yakından izlenirler. Olası bir yüksek risk hastalık durumu, hastalık ilerlemesi veya düşük evreleme/dereceleme (under staging, under grading) durumu için kontrol altında tutulurlar. Aktif izlemedeki temel amaç yaşam süresi ve kalitesini etkilemeden radikal tedaviyi ertelemek ve radikal tedavinin komplikasyonlarından korunmaktır.

Günümüzde genel kabul gören aktif izlem protokollerinde kullanılan kriterler düşük riskli bir çok kanserin radikal cerrahiye gidini engelleyememekte aynı zamanda da mevcut kriterlerle bir çok tanımlanamamış yüksek riskli kanserin aktif izlem protokolüne dahil edilmesini engelleyememektedir(21,22). Bu durum aktif izlem adaylarında tanısız doğruluğu çok daha yüksek testler ve kriterlerin gereksinimini ortaya konmalıdır.

Düşük evreli hastalık tanımı ilk olarak D'Amico tarafında Gleason skor 6 ve altı, PSA 10 ng/ml ve altı ve klinik evre T1c veya T2a olarak tanımlanmıştır(23). Epstein'e göre ise bu kriterlere sadece 1 veya 2 örneklemede kanser olan, her bir örneklemede %50'den daha az kanser dokusu izlenen ve PSA dansitesi 0.15'ten az olan hastalar eklenmiştir. Günümüzde aktif izlem adayı bir çok muhtemel hasta bu kriterlere göre belirlenmektedir. Bu kriterlere uygun hastalarda 0.5 cc'den daha küçük kanser olma olasılığı oldukça yüksektir. 0.5 cc eşik değeri Stamey'in tarihi önemi olan bir çalışmasına dayandırılrsa da 2011 yılında Klotz'un bir bildirisinde bu eşik değerin 1.3 cc'ye çıkarılması önerilmiştir(24).

Düşük riskli hastalığın akıbeti hemen her zaman sessiz ve durağandır. Esas sorun gerçekten de düşük riskli hastalıkları nasıl yakalayabileceğimizdir. Mevcut test olanakları ve daha önce belirlenen kriterlerdeki en önemli sorun fazla ve eksik evreleme ve derecelemedir.

Son dönemlerde aktif izlemin daha yaygın kabulü için yeni bir tanımlama sistemi geliştirilmesi, özellikle düşük riskli hastalarda prostat kanseri teriminin kullanılmaması bunun yerine 'epitel kökenli sessiz lezyonlar' (Indolent lesions of epithelial origin, IDLE) teriminin kullanılması önerilmiştir(24).

Aktif izlem nasıl yapılmalıdır sorusunun henüz bir standart cevabı yoktur. Her klinik için belirlenmiş standart protokollerin yanında izlem protokolünün kişiye göre belirlenmesi de faydalı olacaktır. Klotz'un tanımında izlemedeki hastaların 12 ay içinde yeniden biyopsiye alınmaları gereklidir (24).

“PSA ikilenme zamanı ve hızının da yalnız başına cerrahi kararı verdirmemesi gerektiği, bunun MR veya tekrar biyopsisi ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği de unutulmamalıdır.”

Tekrar biyopsilerinde lateral zonlar, anterior bölge ve anterolateral apikal bölgelerden örnekleme önerilmektedir. Eğer 12 ay içindeki tekrar biyopsi ilk biyopsi ile aynı veya negatif gelirse 3-5 yıl sonra takip eden biyopsiler önerilmektedir. Tabi ki bu zaman periyodunun belirlenmesinde PSA kinetiği, ırk, aile hikayesi, biyopsi pozitif kor sayısı, Gleason paterni de çok önemli belirteçler olacaktır. PSA takibinin ilk iki yıl 3 ayda bir sonrasında 6 ayda bir yapılması ve ikilenme zamanı için ise en az 8-9 ardışık PSA değerinin olması önerilmektedir.

Daha önce bahsedilen MP-MRG, aktif izlem hastalarında izlem protokolünde önemli bir rolü olabilir. Biyopside düşük riskli olan ancak PSA'sı yükselen veya klinik olarak şüpheli bulguları olan hastalarda yol gösterici olabilir. Standart transrektal biyopsi tekniklerinde yeterli ve etkin bir şekilde örneklenemeyen prostat bölgeleri MR ile rahatlıkla görüntülenebilmektedir. Özellikle negatif prediktif değerinin yüksek olması düşük riskli hastalarda gereksiz cerrahiden kaçınılmasını sağlayacaktır.

PSA ve diğer belirteçler şu ana için yüksek riskli hastalığın güvenle tanımlanmasında yetersiz gibi görünmektedir. Yüksek riskli hastalığın en güvenilir bulgusu tekrar biyopsisinde Gleason graded 4 tümör bulunması gibi durmaktadır. Ancak bazı çalışma grupları küçük miktarda Gleason grade4 tümörlerde dahi izlemin güvenli olabileceğini bildirmektedirler(25). PSA ikilenme zamanı ve hızının da yalnız başına cerrahi kararı verdirmemesi gerektiği, bunun MR veya tekrar biyopsisi ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği de unutulmamalıdır.

Lokalize prostat kanserinde fokal tedaviler

Klinik olarak lokalize prostat kanseri sayısının gelişen tanı ve tarama yöntemleri sayesinde artması, diğer yandan fazladan tanı ve

“Fokal terapiler hala araştırma aşamasındadır. Klinik çalışmalar dışında bu tedaviler bir tedavi alternatifi olarak sunulmamalıdır.”

tedavi konseptinin farkedilmesi ile prostat kanseri tedavisinde radikal rostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapi seçeneklerine alternatif olarak daha minimal invaziv tedavi seçenekleri olan High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) ve kriyoterapi giderek artan oranda araştırılmaya başlanmıştır. Her ne kadar HIFU halen deneysel bir çalışma niteliğinde olsa da AUA kılavuzlarının da bir alternatif tedavi olarak sunulmuştur.

Kriyoterapi, dondurma teknikleri ile hücre ölümü esasına dayanır. Buna göre, hızlı ve derin bir dondurma işlemi ile dehidrasyon sağlanarak protein denatürasyonu, buz kristalleri ile hücre membran rüptürü, vasküler hasar ve mikrotrombüs oluşumu ile lokal iskemi sağlanması ve apoptozisin uyarılması ile hücre ölümü sağlanmaktadır(26).

Dokunun dondurulması için doku içine 12-17 G iğneler ile girilir. Bu çoğu zaman transrektal ultrason eşliğinde yapılır. Mesane boynu ve eksternal sfinkter termoregülatörlerle ve üretra ısıtıcı koruyucu kateterlerle korunarak prostat dokusu -40 dereceye kadar soğutulur.

Günümüzde kriyoterapi için enkasyonlar organa sınırlı düşük riskli hastalığın tedavisi ile sınırlıdır. Prostat boyutu 40-60 gramdan düşük, serom PSA düzeyi 20 ng/ml'den düşük, Gleason skoru da 7'den az olmalıdır. Bugün için kriyoterapi için 10 ve 15 yıllık sağkalım ile ilgili elimizde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Hastalara bu tedavi alternatifi sunulurken bu bilgi paylaşılmalıdır.

Kriyoterapi için belirlenen başarı kriterleri radyoterapi için belirlenen kriterler olarak alınmaktadır(ASTRO). Buna göre en az 3 ardışık PSA ölçümünde yükselme ve nadir olarak PSA 0.5 ng/ml alınması genel kabul gören yaklaşımdır. Buna göre yeni yayınlanan bir metaanalizde kriyoterapi ile 5 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalım oranları, düşük risk için %60, yüksek risk için %36 olarak bildirilmiştir(51). Ancak literatürdeki kriyoterapi bildirilerinde standart bir nüks tanımı yapılamamış, orta ve uzun dönem sağkalım sonuçları elde edilememiştir(26).

Literatürdeki HIFU çalışmaları kriyoterapiye göre daha azdır. Ayrıca, belirlenmiş herhangi bir başarı kriteri de yoktur. Genel olarak PSA ve/veya biyopsi datasına göre HIFU başarısı %63-87 arasında bildirilmektedir(27). Ancak ortalama izlem süresi sadece 12-24 aydır. HIFU'da temel olarak yüksek yoğunluklu ultrasonik dalgalar kullanılarak dokunun termal olarak ablasyonu amaçlanmaktadır. HIFU'yu takiben izlenen en sık komplikasyon üriner retansiyondur. Ortalama sondalı kalma süresi de 12-35 gün arasındadır. Termal etki ile oluşan mesane boynu darlığı ve mesane çıkım obstrüksiyonu sebebiyle TUR veya mesane boynu insizyonu gereksinimi oldukça sıktır. Ayrıca postoperatif gelişen %55-70 oranındaki erektil disfonksiyon ayrı bir endişe konusudur. HIFU günümüzde, özellikle minimal invaziv prostat cerrahileri ve robot teknolojisinin gelişimi ile uygun bir tedavi alternatifi olmaktan uzaktır. Kılavuzlarda HIFU ve kriyoterapi için genel öneri kategorisi C'dir. Fokal terapiler hala araştırma aşamasındadır. Klinik çalışmalar dışında bu tedaviler bir tedavi alternatifi olarak sunulmamalıdır(28).

Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri tedavisinde hala altın standarttır. Konvansiyonel anatomik radikal prostatektomi ilk yapıldığı yıllardan beri oldukça fazla kez modifikasyona uğramış ve üroonkologlar arasında oldukça iyi bilinen ve uygulanan bir girişim halini almıştır. Ancak laparoskopik cerrahinin gelişmesi ve robot sistemlerinin cerrahi pratiğe girmesi ile radikal prostatektomiye yaklaşım da son yıllarda derin bir değişim içine girmiştir. Teknolojinin bu kadar yoğun uygulama alanı bulduğu minimal invaziv prostat cerrahisi ve robotik cerrahide unutulmamalıdır ki henüz açık prostatektomi ile yapılan prospektif randomize uzun dönemli boylamsal bir çalışma yoktur. Robot teknolojisi ile yapılan ayrıntılı anatomik cerrahiler ile prostatektomiden beklentilerin değiştiği bir gerçektir. Son yıllarda 'trifecta' (üçlü etki; Kanser kontrolü, kontinans ve potens) paradigması artık 'pentafecta' paradigmasına evrilmiştir (Beşli etki: Kanser kontrolü, kontinans, potens, daha az ameliyat sonrası komplikasyon ve negatif cerrahi sınıır) (29,30).

“5 yeni ajanın metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (KDPK) sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu ajanların farklı çalışma mekanizmaları mevcuttur: tubulin bağlayıcı kemoterapi (kabazitaksel); immünoterapi (sipuleucel-T); CYP-inhibisyonu (abirateron); androjen reseptör blokajı (enzalutamid); ve radyoizotop terapisi (radium-223).”

Kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde yeni tedavi seçenekleri

Son üç yılda, 5 yeni ajanın metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (KDPK) sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu ajanların farklı çalışma mekanizmaları mevcuttur: tubulin bağlayıcı kemoterapi (kabazitaksel); immünoterapi (sipuleucel-T); CYP-inhibisyonu (abirateron); androjen reseptör blokajı (enzalutamid); ve radyoizotop terapisi (radium-223). Uzun yıllardır kastrasyona dirençli prostat kanserinde sağkalım avantajı olan tek ajan olarak dosetaksel kullanılmıştır. Mevcut yeni ajanların gelişimi, dosetaksel öncesi ve dosetaksel sonrası olmak üzere iki farklı alanda yoğunlaşmıştır.

“Dosetaksel sonrası progresyon gelişen hastalarda FDA tarafından onaylanmış mevcut seçenekler abirateron asetat, kabazitaksel ve enzalutamiddir. Dosetaksel öncesi ise abirateron, sipuleucel-T ve radium-223'ün kullanımı kastrasyona dirençli prostat kanserinde FDA tarafından onaylanmıştır”

Dosetaksel sonrası progresyon gelişen hastalarda FDA tarafından onaylanmış mevcut seçenekler abirateron asetat, kabazitaksel ve enzalutamiddir. Dosetaksel öncesi ise abirateron, sipuleucel-T ve radium-223'ün kullanımı kastrasyona dirençli prostat kanserinde FDA tarafından onaylanmıştır (Tablo 1). Kemik metastazlı hastalarda kullanıma giren bir RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) inhibitörü olan denosumab da bu başlık altında tartışılacaktır.

Abirateron asetat

Abirateron asetat (AA), adrenal, testiküler ve prostat kanseri hücre içi androjen sentezinde önemli rolü olan CYP17 (P-450c17) enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederek etki gösterir. Kolesterolen seks steroidlerine ve kortikosteroidlere giden üretim zinciri, CYP17 inhibisyonu sonrası mineralokortikoidlere doğru kayar ve buna bağlı olarak hipokalemi, hipertansiyon ve ödem gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Düşük doz glukokortikoid tedavisi ile ACTH bağımlı pozitif feedbackteki azalma sonucu bu yan etkiler azaltılır.

AA'nın kastrasyona ve kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda etkinliği COU-AA-301 isimli faz 3 çalışmada gösterilmiştir(31) Bu çalışmada önceden dose-taksel tedavisi almış ve progresyon gelişmiş metastatik hastalar 2:1 oranında 1000 mg AA (po) ve 10 mg predizon (797 hasta) veya plasebo ve 10 mg prednizon olarak (398 hasta) randomize edilmişlerdir. Ara değerlendirilmede AA'nın plaseboya göre genel sağkalım uzattığı görülmüş (AA ve plasebo için sırasıyla 14.8 ve 10.9 ay; HR:0.65, P<0.001) ve randomizasyona son verilmiştir. İkincil hedefler açısından bakıldığında da AA'nın plaseboya olan üstünlüğü progresyonsuz sağkalım (5.6 vs. 3.6 ay) ve PSA yanıt oranlarında da (%29 vs. %6) gösterilmiştir. Yapılan son analizde ise ortalama sağkalım AA grubunda 15.8 ay, plasebo grubunda ise 11.2 ay olarak rapor edilmiştir (HR 0.74, 95% CI 0.64-0.86; p<0.0001) (32). COU-AA-301 çalışması sonucu kemoterapiye ve kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda AA kullanımı FDA tarafından Nisan 2011'de onaylanmıştır.

AA'nın etkinliği COU-AA-302 çalışmasında kemoterapi öncesi metastatic KDPK'li hastalarda da değerlendirilmiştir (33). Radyolojik progresyonsuz sağkalım AA grubunda plaseboya göre daha uzun bulunmuş (AA ve plasebo için sırasıyla 16.5 ve 8.3 ay, HR 0.53, P<0.001), fakat ortanca 22.2 ay izlem sonrası

Tablo 1. Metastatik KDPK tedavisinde sağkalım avantajı gösteren ajanlar:

Ajan	Çalışma	Karşılaştırma	Sağkalım aWvantajı	FDA onayı
Kemoterapi öncesi				
Abirateron asetat + Prednizon	COU-AA-302	Plasebo + Prednizon	*5.2 ay	Aralık 2012
Sipuleucel-T	IMPACT	Plasebo	4.1 ay	Nisan 2010
Radium-223	ALSYMPCA	Plasebo	3.6 ay	Mayıs 2013
Enzalutamide	PREVAIL	Plasebo	2.2 ay	N/A
Kemoterapi sonrası				
Abirateron asetat + Prednizon	COU-AA-301	Plasebo + Prednizon	4.6 ay	Nisan 2011
Enzalutamide	AFFIRM	Plasebo	4.8 ay	Ağustos 2012
Kabazitaksel + Prednizon	TROPIC	Mitoksantron + Prednizon	2.4 ay	Haziran 2010
Dosetaksel + Prednizon	TAX327	Mitoksantron + Prednizon	5.2 ay	Mayıs 2004

*Genel sağkalım AA grubu lehine bulunmakla beraber AA kolunda ortanca değere ulaşamamıştır.

genel sağkalım AA grubu lehine bulunmakla beraber AA kolunda ortanca değere ulaşamamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında AA tedavisi alan hastalarda sitotoksik kemoterapiye başlangıç süresi gecikmiş, ağrıya bağlı analjezik kullanımı azalmış ve PSA progresyonu gecikmiştir. Her iki çalışmada da Grade 3-4 mineralokortikoid ile ilişkili yan etkiler ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma AA grubunda daha sık gözlenmiştir. COU-AA-302 çalışması sonrası metastatic KDPK'li hastalarda AA kullanımı FDA tarafından Aralık 2012'de onaylanmıştır.

Enzalutamid (MDV3100)

Enzalutamid, nonsteroidal bir androjen reseptör(AR) antagonistidir. Prostat kanseri hücrelerinin nükleuslarındaki AR'lerine yüksek afinite ile bağlanarak AR nükleer translokasyonunu inhibe eder ve kompleksin DNA'ya bağlanmasını engeller(34).

Faz 3 plasebo kontrollü AFFIRM çalışmasında enzalutamidin etkinliği kemoterapi sonrası progresyon gösteren KDPK'li hastalarda değerlendirmiştir(35). Hastalar 2:1 oranında 160 mg oral enzalutamid (800 hasta) ve plasebo (399 hasta) gruplarına randomize edilmişlerdir. Ortanca 14.4 aylık takip sonunda enzalutamid alan grupta genel sağkalım 18.4 ay , plasebo grubunda ise 13.6 ay olarak bulunmuş (HR 0.63, P<0.001), enzalutamid alan grupta ölüm riskinde %37 azalma rapor edilmiştir. İkincil sonuçlar açısından da enzalutamidin üstünlüğü belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır: PSA seviyesinde

%50 veya daha fazla azalma (%54 vs. %2, P<0.001), yumuşak doku cevap oranı (%29 vs. %4, P<0.001), PSA progresyonuna kadar geçen süre (8.3 vs. 3.0 ay, P<0.001) ve radyolojik progresyonsuz sağkalım (8.3 vs. 2.9 ay, P<0.001). Halsizlik, diyare ve sıcak basması enzalutamid grubunda daha sık görülmüş, enzalutamid alan 5 hastada ise epilepsi (%0.6) rapor edilmiştir. Kemoterapiye dirençli KDPK'li hastalarda enzalutamidin kullanımı FDA tarafından Ağustos 2012'de onaylanmıştır.

Bir başka çalışmada ise (PREVAIL), KDPK'li hastalarda kemoterapi öncesi enzalutamid tedavisinin sağkalım üzerine etkinliği araştırılmış ve erken sonuçlar 2014 ASCO Genitoüriner Kanser Sempozyumunda açıklanmıştır. Bu çalışmada 1717 kemoterapi-naiv, asemptomatik vey orta derecede semptomatik metastatik KDPK'li hasta oral enzalutamid (160mg) veya plasebo gruplarına randomize edilmişler ve ortanca 20 aylık takip sonrası plasebo ile karşılaştırıldığında enzalutamidin ölüm riskini %29 oranında (HR 0.706, P<0.0001), radyografik progresyon riskini ise %80 oranında (HR 0.19, P<0.001) azalttığı tespit edilmiştir (36). KDPK'li hastalarda kemoterapi öncesi enzalutamid kullanımı FDA tarafından henüz onaylanmamıştır.

Kabazitaksel

Semisentetik bir taksan türevi olan kabazitaksel, metastatik KDPK'li hastalarda

dosetaksel sonrası sağkalımı uzattığı gösterilen ilk ajandır. Randomize faz 3 TROPIC çalışmasında, dosetaksel tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon görülen 755 metastatik hasta, 1:1 oranında kabazitaksel (25 mg/m², 3 haftada bir IV infüzyon) ve 10mg prednizon, veya mitoksantron (12mg/m², 3 haftada bir IV infüzyon) ve 10mg prednizon gruplarına randomize edilmişlerdir(37). Kabazitaksel alan hastalarda genel sağkalım mitoksantron alan hastalara göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuş (Kabazitaksel ve mitoksantron için sırasıyla 15.1 ay ve 12.7 ay, HR 0.70, P<0.0001), kabazitaksel tedavisi alanlarda ölüm riski %28 azalmıştır (HR 0.72, P<0.0001). Bununla birlikte grade 3-4 toksisite kabazitaksel alan hastalarda belirgin olarak daha sık gözlenmiştir. Grade 3-4 nötropeni kabazitaksel grubunda %82, mitoksantron grubunda ise %58 olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle 65 yaş üstü hastalarda, febril nötropeni hikayesi olanlarda, performans status kötü olan ve ciddi komorbiditesi olan hastalarda kabazitaksel ile birlikte rutin G-CSF profilaksisi önerilmektedir. Kemoterapi sonrası progresyon gösteren metastatik KDPK'li hastalarda kabazitaksel kullanımı Haziran 2010'da FDA tarafından onaylanmıştır.

Spilecuel-T

Prostat kanseri hücrelerine karşı immün cevap oluşturmak amacıyla geliştirilen otolog dendritik hücre aşısıdır. Hastadan lökoferez ile toplanan dendritik hücreler antijen sunan hücre olarak kullanılırlar. Prostatik asit fosfataza (PAP) karşı immün cevabın indüklenmesi amacıyla dendritik hücreler, *ex-vivo* ortamda rekombinan immunojen bir füzyon proteini olan PA2024 ile kültür yapılarak PAP ve GM-CSF füzyonu oluşturulur(38). İmmün olarak aktive olmuş hücreler hastaya tekrar infüzyon ile geri verilir (iki haftada bir, toplam 3 kez). Faz 3 IMPACT

çalışmasında, asemptomatik veya orta derecede semptomatik metastatik KDPK'li hastalarda spilecuel-T tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır(39). Spilecuel-T tedavisi sonucu genel sağkalımda plasebo grubuna oranla ölüm riskinde %22 azalma tespit edilmiş ve aşı kolunda anlamlı bir sağkalım avantajı ortaya konulmuştur (Ortanca genel sağkalım spilecuel-T ve plasebo için sırasıyla 25.8 ve 21.7 ay; HR 0.78, P=0.03).

Spilecuel-T aşısı, asemptomatik ya da orta derecede semptomatik (ECOG 0-1) metastatik KDPK'li hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir ve bu hasta grubu için Nisan 2010'da FDA tarafından onaylanmıştır. Bu tedavinin dissemine hastalık kanıtı olarak yalnızca artmış PSA seviyeleri olan KDPK'li hastalar ile viseral organ metastazı ile seyreden daha ileri evre hastalarda yararına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Genellikle iyi tolere edilebilen bir tedavi olup yan etkiler genellikle aşının infüzyonu ile ilişkilidir ve geçicidir. En önemli dezavantajı yüksek maliyetidir (100.000 dolar).

Radium-223

Alfa partikül ışınımı yapan, kemik metastazlarını hedef alan bir ajandır. Faz 3 ALSYMPCA çalışmasında, 4 haftada bir toplam 6 doz iv radium-223 enjeksiyonu plasebo ile karşılaştırılmıştır(40). Hastaların %43'ü kemoterapi almayı reddeden veya kemoterapi için uygun olmayan hastalar; %57'si ise önceden dosetaksel alan hastalardı. Ortanca sağkalım radium-223 grubunda belirgin olarak daha uzun bulundu (radium-223 ve plasebo için sırasıyla 14 ve 11.2 ay, HR 0.69, P=0.002). Radyum-223 genel olarak iyi tolere edilmiş olup grade 3-4 notrope-niradyum-223 ile %2, plasebo kolunda %1 oranında saptanırken grade 3-4 trombositopeni sırasıyla %4 ve %2 olarak bulunmuştur. Sağkalım avantajı kemoterapi-naiv hastalarda (ortanca sağkalım, radium-223 ve

plasebo için sırasıyla 16.1 ay ve 11.5 ay, HR 0.745), kemoterapi alan hastalara göre (ortanca sağkalım, radium-223 ve plasebo için sırasıyla 14.4 ay ve 11.3 ay, HR 0.71) daha iyi bulunmuştur(40). Bu çalışma sonucunda radium-223 kullanımı semptomatik kemik metastazı olup viseral metastazı olmayan kemo-naiv KDPK'li hastalarda FDA tarafından Mayıs 2013'te onaylanmıştır.

Denosumab

Kemik mteastazlarının tedavisinde kullanılan bir RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) inhibitörüdür. RANKL, kemik metabolizmasının regülasyonundan sorumludur ve prostat kanseri kemik metastazında rolü olan osteoblastlarda çok miktarda eksprese edilir. Denosumab, RANKL'a bağlanarak osteoklast aktivasyonunu engeller(41). Denosumab tedavisinin (120mg sc, 4 haftada bir) antiandrojen tedavisi alan ve kemik metastazı olmayan prostat kanserli hastalarda kemik mineral yoğunluğunu artırdığı ve vertebral kırık insidansını azalttığı gösterilmiştir(42). KDPK'li hastalarda denosumab ile zoledronik asitin karşılaştırıldığı faz 3 randomize çalışmada, ilk iskelet ile ilgili olaya (patolojik fraktür, radyoterapi, spinal kord kompresyonu, cerrahi) kadar geçen süre, denosumab grubunda 20.7 ay, zoledronik asit grubunda ise 17.1 ay olarak bulunmuş (HR 0.82, P=0.0002), denosumab tedavisinin iskelet ile ilgili olay sıklığını %18 azalttığı gösterilmiştir(43). Çene kemiği osteonekrozu açısından her iki grup arasında belirgin fark görülmemekle birlikte (denosumab ve zoledronik asit için sırasıyla %2 ve %1, P=0.09) hipokalsemi denosumab alan hastalarda daha fazla izlenmiştir (%13'e karşın %6, P<0.001). Zoledronik asit ile karşılaştırıldığında denosumabın en önemli avantajları subkutan yolla uygulanması ve böbrek yetmezliği olan hastalarda bile güvenle kullanılabilmesidir.

Kaynaklar

1. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975–9.
2. Clarke RA, Zhao Z, Guo AY, Roper K et al. New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression. *PLoS One*. 2009;4(3):e4995. Epub 2009 Mar 25
3. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res*. 2002 May 1;62(9):2695–8
4. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081–8.
5. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H. et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *EurUrol*2009;56:659–67
6. Hansen J, Aufrich M, Ahyai SA. Et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013;63:201–9
7. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf *Am JSurgPathol*2007;31:882–8.
8. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):534–42. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.014. Epub 2012 Nov 15
9. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res* 2009; 69:1400–6.
10. Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int*. 2013 Nov;112 Suppl 2:6–20. doi: 10.1111/bju.12381.
11. Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, et al. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002; 12: 357–65
12. Akin O, Sala E, Moskowicz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 784–92
13. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*2006; 241: 449–58
14. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology*2002; 224: 701–6.
15. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163: 152–7
16. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003; 169: 125–9.
17. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol*2011; 186: 2214–20
18. 17-Xu S, Kruecker J, Turkbey B et al. Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies. *Comput Aided Surg*2008; 13:255–64
19. 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;65:124–37.
20. Dall'ErA MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62:976–83.
21. Bul M, Zhu X, Rannikko A, et al. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 2012; 62:195–200.
22. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:950–8.
23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*.1998;280(11):969–74.
24. Klotz L, Thompson I. Early prostate cancer--treat or watch? *N Engl J Med*. 2011;365:569.
25. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol*. 2011;29:2795–800.
26. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93(6):710–4.
27. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927–34.
28. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf.
29. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC et al; Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2012; 62(3): 368–81.
30. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF et al; Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2011; 59(5):702–707.
31. 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*. 2013;364(21):1995–2005.
32. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al; COUAA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983–92.
33. 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(2):138–48.
34. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787–90.
35. 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(13):1187–97.
36. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study. *J Clin Oncol* 32, 2014, suppl 4; abstr LBA1).
37. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147.
38. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3089.
39. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411.
40. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213–23.
41. Fizazi K, Yang J, Peleg S, et al: Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts. *Clin Cancer Res* 2003, 9: 2587–2597.
42. Smith MR, Boyce SP, Moynere E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):136–139.
43. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–822.