



KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Akif ERBİN

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Tarık ESEN

Koç Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi” derlemesini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Üretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Nöroürolojide “Pratik Ürodinami El Kitabı”, Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Çocuk Ürolojisi Güncelleme”, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı” ve Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme” eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi” derlemesi, Uzm. Dr. Akif Erbin ve Prof. Dr. Tarık Esen editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. R. Cankon Germiyanoglu
Türk Üroloji Derneği Başkanı

KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Uzm. Dr. Akif ERBİN¹ ve Prof. Dr. Tarık ESEN²

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Koç Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ TANIMI

İlk olarak Huggins ve Hodges tarafından 1941 yılında prostat kanseri hastalarında androjen baskılanmasının tedavi (ABT) edici etkisinin gösterilmesinden sonra ABT lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserinde temel tedaviler haline gelmiştir (1). Androjen baskılanması cerrahi katrasyon (bilateral orşiektomi) ve medikal kastrasyon (monoterapi ya da maksimal androjen blokajı) olarak iki şekilde sağlanabilir. Hastalarda ilk zamanlarda bu tedavilere cevap oranları oldukça yüksek olsa da sonraki dönemlerde hastalık ilerler ve non-metastatik ya da metastatik kastrasyon dirençli döneme girer. Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) androjen reseptör (AR) bağımlı ve bağımsız olmak üzere birbiri ile iç içe girmiş kompleks mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir. Kastrasyon direncine neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamasına rağmen AR amplifikasyonu, AR overekspresyonu, AR DNA' sında hipermetilasyon ve AR' deki çeşitli mutasyonlar öne çıkmaktadır. Prostat kanseri klinik örneklerinde AR' nin 20' nin üzerinde splice varyantı belirlenmiştir. Bunlardan tümör dokusunda AR-V7 varyantının varlığının KDPK gelişimini öngördüğü ve kötü prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (2).

Kastrasyona dirençli prostat kanseri serum testesteron seviyesinin kastre düzeyde olmasına rağmen biokimyasal ya da radyolojik progresyon gelişmesi durumudur. KDPK teşhisi için ön şart ise tüm sekonder hormonal manipulasyon seçeneklerinin mutlak kastrasyon düzeyinde denenmiş olmasıdır. Testesteronun kastre düzeyi < 50 ng/dl (< 1.7 nmol/L) olarak kabul edilir (3). Biokimyasal progresyon, PSA değerinin 2 ng/dl' nin üzerinde olmak koşulu ile bir hafta ara ile ölçülen üç PSA değerinin ikisinde nadir PSA değerinin %50' sinden fazla artış olmasıdır. Radyolojik progresyon ise kemik sintigrafisinde 2 ya da daha fazla yeni metastaz olması ya da yumuşak doku metastazlarında 'Solid tümörlerde cevap değerlendirme' (RECIST; Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre yumuşak doku lezyonu olmasıdır. RECIST kriterleri ilk olarak Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC; European Organization for Research and Tre-

atment of Cancer) ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü ve Kanada Ulusal Kanser Enstisüsü işbirliği ile 2000 yılında oluşturulmuştur (4). 2009 yılında ise RECIST 1.1 olarak revize edilmiştir (5).

KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

KDPK' da tedavinin amaçları genel ve kansere özgü sağkalımı uzatmak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. KDPK' da tedavi yaklaşımı hastanın semptomatik olup olmamasına, metastatik olup olmamasına (metastatik ise tümör yüküne), dosetaksel alıp almamasına ve performans skorlarına göre belirlenen genel duruma göre değişmektedir (Tablo 1);

1. Asemptomatik non-metastatik
2. Asemptomatik ya da minimal semptomatik metastatik
3. Semptomatik metastatik
 - 3a. Performansı iyi ve dosetaksel almamış.
 - 3b. Performansı iyi ve dosetaksel almış
 - 3c. Performansı kötü ve dosetakek almamış
 - 3d. Performansı kötü ve dosetaksel almış

Tablo 1. KDPK' da tedavi seçenekleri

Asemptomatik Non-Metastatik	Asemptomatik ya da minimal semptomatik mKDPK	Semptomatik mKDPK (Birinci basamak)	KDPK ikinci basamak (Dosetaksal sonrası)
Androjen baskılama tedavisi	Dosetaksel	Dosetaksel	Kabazitaksel
İkincil hormonal tedaviler	Enzalutamid	Enzalutamid	Enzalutamid
Hormonal olmayan tedaviler	Abirateron	Abirateron	Abirateron
	Sipuleucel-T	Sipuleucel-T	Radium-223

Hastaların performans durumu çeşitli skollama sistemleri ile değerlendirilmektedir. Bunlar içerisinde Karnofsky ve ECOG en çok önerilen performans skorlarıdır (1).

1. Non-metastatik KDPK

Henüz metastazın olmadığı ve çoğunlukla asemptomatik olan non-metastatik KDPK evre, doğru planlanmış tedaviler ile metastatik evreye geçiş ve sağkalım

açısından avantaj sağlanabilecek uygun bir evredir. Non-metastatik KDPK' da bazal PSA düzeyi, PSA- ikilenme zamanı, ilk kemik metastazı gelişim zamanı kemik metastazsız sağkalım ve genel sağkalım açısından belirleyici faktörlerdir (6). Bu faktörler hangi hastaların metastatik hastalık açısından değerlendirilmeleri gerektiğine karar vermede yardımcı olabilir. Non-metastatik KDPK' da tedavi seçenekleri;

1.1. Androjen baskılama tedavisi: KDPK' da androjen baskılama tedavisinin devam edilmesi tartışmalıdır. Yapılan retrospektif analizde KDPK' da LHRH analoglarının devam edilmesinin sağkalıma ılımlı fayda sağladığı bildirilmiştir (7). ABT' de tedaviye uyumun sorun olduğu hastalarda androjen baskılanması için altın standart yaklaşım bilateral orşiektomidir.

1.2. İkincil hormonal tedaviler: ABT' ye rağmen biokimyasal progresyon gösteren hastalarda ikincil hormonal tedaviler olarak birçok seçenek bulunmaktadır. Bunlar; antiandrojenin kesilmesi, doz artırımı, değişimi, östrojen kullanımı, LHRH değişimi ve adrenolitik ajanların (ketakanazol) kullanımınıdır. Yapılan randomize çalışmalarda bu yaklaşımlara biokimyasal cevap olduğu gösterilmiş olsa da sağkalım faydası kanıtlanamamıştır.

1.3. Hormonal olmayan tedaviler:

1.3.1. Dosetaksel: KDPK tüm gruplara etkin olan dosetaksel non-metastatik evredeki hastalarda progresyona kadar olan süreyi uzatmaktadır. Bu, özellikle non-metastatik yüksek riskli hastalardan kemoterapiyi tolere edebilecek olanlar ve asemptomatik ya da minimal semptomatik KDPK hastaları için uygun seçenek olarak durmaktadır.

1.3.2. Sipuleucel-T: Asemptomatik ya da minimal semptomatik metastatik KDPK hastaları için uygun bir seçenektir.

2. Metastatik KDPK

Metastatik KDPK' da yeni tedavi yaklaşımları ile çeşitli sağkalım avantajları sağlanmış olsa da bu evrede kür şansı bulunmamaktadır.

2.1. Metastatik KDPK' da ilk basamak tedaviler

2.1.1. Dosetaksel: Mikrotübül stabilizasyonu ile hücre bölünmesine etki ederek antimitotik etki gösterir. 2004' te sunulan SWOG 99-16 çalışmasında Mitaxantrone

karşı anlamlı median sağkalım avantajının (2-2.9 ay) gösterilmesi ile Dose-taksel KDPK' da ilk basamak standart tedavi olarak onay almıştır (8). Tax 327 çalışmasında da benzer şekilde Mitaxantrone karşı Dose-taksel'in sağkalım avantajı gösterilmiştir (9). Avrupa Üroloji Derneği güncel klavuzlarında önerilen doz 10 sıklusa kadar 3 haftada bir 75 mg/m²' dir (1). Ayrıca hastalara allerjik reaksiyonlardan kaçınmak için Prednison 5 mg BID verilmesi de önerilmektedir. Dose-taksel bağlı en sık yan etkiler (SWOG ve Tax 327 çalışmalarında sırası ile); hematolojik toksisite (%53 ve %32), kardovasküler toksisite (%47 ve %10) ve nöropati (%23 ve %30)' dir. Dose-taksel tedavisi sonrası genel sağkalımı tahmin etmede bazı bağımsız prognostik faktörler tanımlanmıştır; önceki Estramustine, ağrı, anemi (Hb < 13 g/dL), iç organ metastazı ve kemik lezyonlarında progresyon. Hastalar bu faktörlere göre düşük (0 ya da 1 faktör), orta (2 faktör) ve yüksek risk (3 ya da 4 faktör) olarak sınıflandırıldığında median genel sağkalım oranları arasında anlamlı farklılıklar (sırası ile 25.7 vs 18.7 vs 12.8 ay) görülmüştür (10).

2.1.2. Enzalutamid (MDV 3100): Yeni jenerasyon androjen reseptör blokleri olan Enzalutamid yüksek reseptör afinitesi sayesinde dihidrotestesteron reseptörünü hem hedef hücre yüzeyinde hem de nükleus üzerinde bloke eder. Faz-3 AFFIRM çalışması ile plaseboya göre anlamlı genel sağkalım (sırası ile 18.4 vs 13.6 ay) ve ölüm riskinde (%37 azalma) avantaj sağladığı görülmüş ve FDA onayı almıştır (11). 2014 yılında yayınlanan PREVAİL çalışmasında kemoterapi öncesi kullanımı değerlendirilmiş ve radyolojik progresyonsuz sağkalım, PSA progresyonsuz sağkalım süresinde anlamlı uzama sağladığı; ölüm riskinde %29 azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak PREVIAL çalışması plasebo kolunda aşırı ölüm nedeni ile erken sonlandırılmıştır (12). Enzalutamid günlük 160 mg tek doz önerilmektedir. Beraberinde kortikosteroid kullanılabilir ancak zorunlu değildir. En sık yan etkiler hipertansiyon ve yorgunluktur.

2.1.3. Abirateron: Yeni jenerasyon androjen biosentez inhibitörü olan Abirateron asetat androjen sentezinde rol oynayan sitokrom p450 c17 üzerinden 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini bloke ederek etki göstermektedir. Bu etki sayesinde testis ve adrenal dışında prostat kanseri hücrelerinde de testesteron üretimini bloke eder. ACTH üzerinden gerçekleştirilen bu mekanizma sonucunda mineralokortikoid artışı meydana gelir ve buna bağlı çeşitli yan etkiler görülür; hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı yüklenmesi. ACTH bağımlı bu yan etkileri minimize etmek için Abirateron ile birlikte Prednisolon kullanılması gerekir. Tedavi kullanım dozları 1000 mg/gün Abirateron ve 5 mg/gün Prednisolon şeklindedir.

Abirateron karaciğerde metabolize olduğundan tedavi sonrası ilk üç ayda karaciğer fonksiyon testlerinin yakın takibi gereklidir.

Abirateron, COU-AA-301 çalışması ile 2011 yılında Dose-taksel bazlı kemoterapi almış metastatik KDPK'li hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır. COU-AA-301 çalışmasında Abirateron plasebo ile karşılaştırılmış ve anlamlı genel sağkalım avantajına sahip olduğu görülmüştür (sırası ile 14.8 vs 10.9 ay) (13). Kemoterapi sonrası Abirateronun sağkalım avantajının gösterilmesi dose-taksel bazlı kemoterapi öncesi kullanımını gündeme getirmiş ve bu amaçla COU-AA-302 randomize kontrollü faz-3 çalışması dizayn edilmiştir. Çalışmada Abirateron'un kontrol grubuna göre radyografik progresyonsuz sağkalımı artırdığı (sırası ile 16.5 vs 8.3 ay) ve ölüm riskinde %25 azalma sağladığı gösterilmiştir (14). Bu sayede abirateron, Dose-taksel bazlı kemoterapi öncesi de FDA onayı almıştır.

2.1.4. Sipuleucel-T: Hastanın periferik kanından lökoferez yöntemi ile elde edilen dentritik hücreler prostatik asit fosfotaz (PAP) ile işaretlenerek Sipuleucel-T hücre aşısı elde edilmektedir. Verilen bu antijenlere karşı antikor cevabı olanlarda sağkalım anlamlı olarak daha uzun olmaktadır. IMPACT çalışmasında 512 asemptomatik ya da minimal semptomatik metastatik KDPK hastasında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı sağkalım faydası (median 4.1 ay) gösterilmiş ve bu sayede 2010 yılında FDA onayı almıştır (15). Aşıya karşı genel toleransın iyi olmasına karşın tedaviye yanıtı göstermede objektif kriterlerin bulunmaması, hastanın fayda görüp görmediğini belirlemede zorluklar oluşturmaktadır. Sipuleucel-T PSA düzeyleri üzerine anlamlı etki yapmamaktadır. Bununla birlikte maliyet probleminin de olması sipuleucel-T aşısının yaygınlaşmasını engellemiştir.

2.2. Metastatik KDPK' da ikinci basamak (dose-taksel kemoterapisi sonrası) tedaviler

Metastatik KDPK' da ikinci basamak tedaviler kabazitaksel, abirateron, enzalutamid ve radium-223' tür.

2.2.1. Kabazitaksel: Bir taksan derivesi olan Kabazitaksel, Dose-taksel dirençli hastalar için geliştirilmiştir. Referans çalışması olan TROPIC çalışmasında, Dose-taksel sonrası progresyona sahip 755 metastatik KDPK hastasında Mitoksanton' a karşı progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajının (sırası ile 15.1 vs 12.7 ay) olduğu gösterilmiştir. Ancak hastalarda yüksek oranda hematolojik yan etkiler (%82 nötropeni ve %8 sepsis) görülmüştür (16). Bu nedenle en azından yüksek riskli hastalarda granülosit stimulan faktör profilaksisi ile kullanılması gerekir.

2.2.2. Radium-223: Bir alfa partikülü olan ve ışın yayan Radium-223, KDPK hastalarında ilk olarak kemik koruyucu tedavi olarak kullanılmış ancak sonraları sağkalım avantajının olduğu gösterilmesi ile Dosetaksel sonrası için tedavi onayı almıştır. İç organ metastazı olmayan sadece kemik metastazlı KDPK hastalarında 2013 yılında yapılan Faz III ALSYMPCA çalışmasında, Radium-223' ün plaseboya göre genel sağkalımda (median 14.9 vs 11.3 ay) ve ağrının giderilmesinde avantajlı olduğu gösterilmiştir (17). Günümüzde Radium-223 tedavisi iç organ metastazı olmayan sadece kemik metastazı olan ve bu metazlara bağlı yoğun kemik ağrısı kliniği olan hastalarda sağkalımı artırmak ve ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış görülmektedir. ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarından ilham alınarak ilerleyen yıllarda asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalar ile yapılacak çalışmalar Radium-223' ün endikasyonlarını genişletebilir. Radium-223 tedavisi 4 hafta ara ile toplam 6 enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavinin toksik etkileri hafif derecededir ve genelde tolere edilebilir. Tedavi sonrasında genellikle önemli radyasyon yayını olmaz; hasta rutin günlük yaşamını sürdürebilir.

2.3. Metastatik KDPK' da kemik koruyucu tedaviler

Çoğu metastatik KDPK hastası ağrılı kemik metastazlarına sahiptir. Ağrının yanı sıra hastalarda iştahsızlık, bulantı, kabızlık, depresyon gibi durumlar görülebilir. Kemik ağrılarına yönelik palyatif amaçlı EBRT tek fraksiyonda dahi oldukça efektif bir yöntemdir. Radyoterapi mevcut olmadığında tek doz 3. jenerasyon Bisfosfonat infüzyonu düşünülebilir. Metastatik KDPK hastalarında kemik metastazlarına bağlı spinal kord kompresyonu, vertabral kollaps ve patolojik kemik kırıkları gibi sağkalımı azaltabilecek komplikasyonlar da gelişebilir. Metastazlara bağlı spinal kord kompresyonu acil tanı ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Bu nedenle erken teshis edilmesi oldukça önemlidir. Spinal kord kompresyonundan şüphelenildiğinde en kısa sürede yüksek doz Kortikosteroid verilmeli ve MRI çekilmesi gerekir. Sonrasında dekompresyon açısından beyin cerrahisi ile konsülte edilmesi gerekmektedir. Spinal kord kompresyonunda EBRT de tedavi seçenekleri arasında geçmektedir.

Metastatik hastalıkta ABT başlamadan önce kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi, eksiklik görülmesi durumunda osteoporozun engellenmesi açısından D vitamini ve kalsiyum destek tedavileri verilmesi gerekmektedir. Bunun harici kemik koruyucu olarak bisfosfonat (zoledronik asit) ve RANKL inhibitörü (denosumab) ilaçlar kullanılmaktadır.

2.3.1. Zoledronik asit: Bisfosfonatlar metastatik KDPK' da kemik ilişkili olay (KİO) insidansında anlamlı ölçüde azalma sağlamaktadır. Bisfosfonatlar içerisinde en yaygın kullanılanı Zoledronik asit' tir. Üç haftada bir 4 ya da 8 mg Zoledronik asit kullanan hastaların plasebo ile karşılaştırıldığı randomize çalışmada, 15. ve 24. ay takiplerinde 4 mg Zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların plaseboya göre anlamlı olarak daha az (%33 vs %44) KİO' ye sahip olduğu; 8 mg' ye toleransın kötü olduğu ve 4 mg' ye anlamlı faydasının olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda ilk KİO gelişme süresi Zoledronik asit grubunda daha uzun görülmüştür (18). Bütün bunlara karşın Bisfosfonatların sağkalım üzerine herhangi bir faydası kanıtlanmamıştır. Bu ilaçların toksisitesi ile ilgili özellikle çene nekrozu hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Bununla birlikte tedavi öncesi hastaya diş muayenesi önerilmelidir. Çene nekrozu riski uzun dönem kullanımda, travmada, diş enfeksiyonunda ve diş cerrahisinde artmaktadır.

2.3.2. Denosumab: RANKL' ye (receptor activator of nuclear factor KB ligand) karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur ve osteoklastların neden olduğu kemik yıkımını engeller. Metastatik olmayan KDPK hastalarında Denosumab' in plasebo ile karşılaştırıldığında kemik metastazsız sağkalım açısından daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (19). Ancak bu fayda genel sağkalıma yansımamıştır ve metastatik olmayan KDPK için FDA onayı alamamıştır. Denosumab ile Zoledronik asit' in karşılaştırıldığı yüksek volümlü randomize çalışmada KİO' ları önlemede ve geciktirmede Denosumab' in anlamlı olarak daha üstün olduğu (20.7 vs 17.1 ay) gösterilmiştir (20).

3. KPDC' de gelecek vaadeden tedaviler

3.1. Lutesyum 177-PSMA: Prostat spesifik membran antijeninin (PSMA) prostat kanseri dokusunda normal prostat dokusuna oranla yoğun olarak ekspere edildiğinin tespit edilmesi ile birlikte son yıllarda hem tanısal (Ga68 PSMA PET ile) hem tedavi amaçlı (Lutesyum 177-PSMA ile) önemli hedef molekül haline gelmiştir. Bir radyoaktif madde olan Lutesyum 177, enjeksiyon olarak verilen PSMA molekülü ile bağlanarak vücuttaki prostat kanseri hücreleri tarafından tutulmaktadır. Bu sayede kanser dokusunda ışınlama meydana gelmektedir. Yapılan Faz-1 ve Faz-2 çalışmalarda, Lutesyum 177-PSMA tedavisinin antitümör aktivitesinin olduğu, toksisitesinin kabul edilebilir düzeyde olduğu ve PSA yanıtının gerçekleştiği gösterilmiştir (21,22). Henüz uzun dönem yan etkileri ve tedavi protokolleri netleşmemiştir; Faz-3 çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde iç organ-kemik metastazı olan ve diğer tüm tedavi seçeneklerinden sonuç alınamayan hastalarda uygulanmaktadır.

Referanslar

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
2. Qu Y, Dai B, Ye D, Kong Y, Chang K, Jia Z, Yang X, Zhang H, Zhu Y, Shi G. Constitutively active AR-V7 plays an essential role in the development and progression of castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep*. 2015;7;5:7654.
3. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71:630-642.
4. Therasse P, Arbuçk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuçk S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
6. Smith MR, Kabbinavar 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.
7. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
8. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
10. 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.
11. 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.
12. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
13. 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.

14. 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.
15. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
16. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54.
17. 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;369:213-23.
18. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458-68.
19. Smith MR, Saad F, Coleman R, Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379:39-46.
20. Fizazi K, Carducci M, Smith M. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-22.
21. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Phase I trial of ¹⁷⁷Lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4591-601.
22. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, Osborne J, Goldsmith SJ, Larson S, Taskar NP, Scher HI, Bander NH, Nanus DM. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5182-91.

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr