



Prognostic influence of 5 alpha reductase inhibitors in patients with localized prostate cancer under active surveillance

Aktif izlem ile takip edilen lokalize prostat kanserli hastalarda, 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin prognoza etkisi

Tayyar Alp Özkan¹ , Oğuz Özden Cebeci¹ , İbrahim Çevik² , Özdal Dillioğlugil³ 

Cite this article as: Özkan TA, Cebeci OÖ, Çevik İ, Dillioğlugil Ö. Prognostic influence of 5 alpha reductase inhibitors in patients with localized prostate cancer under active surveillance. Turk J Urol 2018; 44(2): 132-7.

ABSTRACT

Objective: The incidence of prostate adenocarcinoma (PCa) is increased with the use of prostate-specific antigen (PSA). In the current study, we aimed to investigate the impact of 5- alpha- reductase inhibitors (5-ARI) on pathological progression in patients followed by active surveillance (AS).

Material and methods: Records of 69 patients with localized prostate cancer under AS (PSA \leq 15 ng/mL, PSAD \leq 0.20, \leq cT2c, Gleason sum \leq 3+3, the number of cancer positive cores \leq 3) were evaluated retrospectively. Patients were followed-up with quarterly PSA testing and semiannual digital rectal examination during the first 2 years, and semiannual PSA testing thereafter. Repeat biopsies were done annually and whenever indicated by clinical findings. Pathological progression was defined as increasing Gleason grade, number of cancer-positive cores, and/or increasing percentage of cancer in any core.

Results: Patients using (29/69: 42%) and not using (40/69: 58%) 5-ARI were followed for a median of 39 (IQR: 23-45) and 23.5 (IQR: 17-37.5) months, respectively. Pathological progression was observed in 32% (22/69) of the patients at a median of 25 (IQR: 18-39) months. Pathological progression was observed in 34.5% (10/29) and 30% (12/40) of the patients using and not using 5-ARI, respectively (Log-rank p=0.4151). Definitive treatment was done in 31% (9/29) and 47.5% (19/40) of the patients using and not using 5-ARI, respectively. Patients who did not use 5-ARI received definitive treatment earlier (Log-rank p=0.0342). On multivariate analysis, more than 2 cancer-positive cores (HR: 11.62) and age (HR=0.94) were independently associated with pathological progression (p<0.05), rather than 5-ARI use (p=0.148).

Conclusion: More than 2 cancer- positive cores at the initial biopsy was the strongest covariate associated with pathological progression; these patients should not be offered AS. There was no impact of 5-ARI use on pathological progression in AS.

Keywords: 5-alpha-reductase inhibitors; active surveillance; prostate cancer

ÖZ

Amaç: Prostat spesifik antijeninin (PSA) kullanımına girmesi ile prostat adenokarsinomu (PK) tanısı alan hasta sıklığı artmıştır. Bu çalışmada aktif izlem (AI) yapılan hastalarda, 5-Alfa redüktaz inhibitörlerinin (5-ARI) patolojik ilerleme üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Lokalize PK tanısı ile AI (PSA \leq 15 ng/mL, PSAD \leq 0.20, \leq cT2c, Gleason toplamı \leq 3+3, kanserli örnek sayısı \leq 3) yapılan 69 hastanın kayıtları değerlendirildi. Takipte ilk iki yıl 3 ayda bir PSA, 6 ayda bir parmakla rektal muayene (PRM), ikinci yıldan sonra 6 ay aralarla PSA kontrolü yapılmıştır. Rutin takip için, PSA yüksekliği veya anormal PRM bulgusu varlığında hemen, aksi halde yıllık TRUS biyopsiler yapıldı. Gleason toplamında, kanser saptanan örnek sayısında ve/veya örneklerdeki kanser yüzdesinde artış olması patolojik ilerleme kabul edildi.

Bulgular: Takip süresi 5-ARI kullanan (29/69, %42) hastalarda ortanca 39 (IQR: 23-45), kullanmayanlarda (40/69, %58) ise 23,5 (IQR: 17-37,5) ay idi. Patolojik ilerleme %32 (22/69) hastada, ortanca 25 (IQR: 18-39) ay sonra gelişti. 5-ARI kullanan hastaların %34,5'inde (10/29), kullanmayanların ise %30'unda (12/40) patolojik ilerleme görüldü (Log-rank p=0,4151). 5-ARI kullanmayan hastaların %47,5'ine (19/40), kullananların %31'ine (9/29) definitif tedavi uygulandı. Definitif tedavinin 5-ARI kullanmayanlarda kullananlara göre daha erken dönemde yapıldığı tespit edildi (Log-rank p=0,0342). Çok değişkenli analizde yaş (HR: 0,94) ve kanserli örnek sayısının 2'den fazla olması (HR: 11,62) patolojik ilerleme üzerine etkili bağımsız faktörler idi (p<0,05). 5-ARI kullanımının patolojik ilerleme üzerine etkisi saptanmadı (p=0,148).

Sonuç: AI'de başlangıç biyopside kanserli örnek sayısının 2'den fazla olması patolojik ilerleme için en önemli risk faktörüdür; bu hastalara AI önerilmemelidir. AI yapılan hastalarda 5-ARI kullanımının patolojik ilerleme üzerine etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: 5-alfa redüktaz inhibitörleri; aktif izlem; prostat kanseri.

¹Department of Urology, Health of Sciences University, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey

²Department of Urology, Okan University, School of Medicine, İstanbul, Turkey

³Department of Urology, Kocaeli University School of Medicine, Kocaeli, Turkey

Submitted:
28.11.2017

Accepted:
19.12.2017

Correspondence:
Tayyar Alp Özkan
E-mail:
alpozkan@gmail.com

©Copyright 2018 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Prostat Adenokarsinomu (PK), erkek hasta popülasyonunda sıklık açısından ikinci, kansere bağlı ölümlerde ise 6. sırada yer almaktadır.^[1] Bu durum, PK'nın erken tanısı ve yavaş ilerlemesinin sonucudur. PK tanısı alan hastaların bir kısmında hastalık ya çok yavaş ilerlemekte, ya da hayat boyu klinik ilerleme göstermemektedir.^[2-4]

Gleason skoru düşük lokalize PK saptanan hastalarda; tedavi başarısı açısından benzer onkolojik sonuçlara sahip ancak ciddi yan etkilere neden olan Radikal Radyoterapi (RT) ve Radikal Prostatektomi (RP) dışında; Aktif İzlem (Aİ) de "Avrupa Üroloji Demeği ve Amerikan Üroloji Demeği Kılavuzları" içerisinde yerini almıştır.^[5,6]

5- α Redüktaz İnhibitörleri'nin (5-ARI), hem benign hem de kanserli prostat hücrelerinde *apoptosise* yol açtıkları bilinmektedir.^[7] Bununla beraber; 5ARI'nın PK'dan korunmak amaçlı kullanımı halen tartışmalıdır ve kararı, iyi bir bilgilendirmeden sonra hastanın vermesi önerilmektedir.^[8]

Bu çalışmada; PK nedeniyle Aİ yapılan hastaların medikal tedavileri, serum total Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerleri, parmakla rektal muayene (PRM) bulguları ve Transrektal Ultrason (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsi kayıtlarını inceledik; hastalarda alt üriner semptomlar için kullanılan 5-ARI'nın, prognoz üzerine etkilerini araştırdık.

Gereç ve yöntemler

Şubat 2002-Nisan 2011 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Lokalize PK tanısı ile Aİ yapılan 90 hastanın bilgileri, geriye dönük kayıtlara dayalı olarak değerlendirildi. Hastaların 3'ü, TRUS biyopsi patolojisinde Gleason toplamının 6'dan fazla olması; 9'u, GnRH analogları ve/veya anti-androjenler veya 5-ARI tedavi kullanmaları; 2'si, PSA dansitesinin yüksek olması; 3'ü, tekrar biyopsilerinin eksik olması; 4'ü, tıbbi kayıtlarının yetersiz olması nedenleriyle çalışmadan çıkartıldı. Değerlendirme, 69 hasta üzerinden yapıldı.

Klinik takip, ilk biyopsilerden itibaren protokole göre yapılmıştır. Hastalık evrelemesi, 2010 TNM sistemine göre gerçekleştirildi. TRUS biyopsisi sonucu PK saptanarak Aİ'ye alınan tüm hastaların kontrolü; ilk iki yıl 3 ayda bir PSA, 6 ayda bir PRM; ikinci yıldan sonra 6 ay aralıklarla PSA ve PRM ile yapıldı. Rutin takip için TRUS biyopsiler; PSA yüksekliği veya anormal PRM bulgusu varlığında hemen; aksi durumlarda ise yıllık olarak yapıldı. Tekrar biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde kanser saptanan hastaların Gleason toplamlarındaki, kanserli örnek sayısındaki veya kanserli örneğin kanser yüzdesindeki artış, "Patolojik İlerleme" kabul edildi. Patolojik ilerleme olan hastalara, definitif tedavi önerildi.

Takipte RP veya RT şeklinde definitif tedavi alan hastaların operasyon günleri veya RT başlangıç günleri, "definitif tedavi zamanı" olarak kayıt edildi. Çalışma protokolünde dahil edilme ölçütleri için, PRIAS kriterleri temel alındı. Hastaların çalışmaya dahil edil-

me ölçütleri, Tablo 1'de gösterildi. TRUS için, Toshiba SSA-550A Ultrasonografi Cihazı ile 6 Mhz 150° Endorektal (PVT-651VT) Başlık; biyopsi için, 18G 20 cm biyopsi iğnesi kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Toplanan verilerin istatistiksel analizi için, "STATA MP Parallel Edition İstatistik Programı" (Statistics/Data Analysis StataCorp Texas USA; Sürüm 11,2) kullanıldı. Verilerde normal dağılımı değerlendirmek için, "Shapiro-Wilk Normalite Testi" kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde; "Aritmetik Ortalama \pm Standart Sapma (SD)" ve "Ortanca" (Çeyrekler Açıklığı [IQR]) kullanıldı.

Sürekli değişkenlerde; verilerin normal dağılımda olduğu durumlarda "T Testi", normal dağılım olmadığı durumlarda "Wilcoxon Rank-sum Testi" kullanıldı. Kategorik değişkenler için, "Ki-Kare Testi (χ^2)" kullanıldı. Hastalarda patolojik ilerleme veya definitif tedavi uygulanmasına kadar geçen sürenin değerlendirilmesi, "Kaplan-Meier Yöntemi" ile; gruplar arası karşılaştırmalar ise, "Log-Rank Testi" ile yapıldı. Kaplan-Meier eğrisinde; X aksındaki zaman çentikleri, "takipten çıkan"; aşağıya düşüşler, "olayın gerçekleştiği" (patolojik ilerleme veya definitif tedavi) hastaları göstermektedir.

Patolojik ilerlemeyi öngörülebilir kullanılabilecek bağımsız faktörler, "Cox Proportional Hazard Metodu" kullanılarak, "Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz Yöntemleri" ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde bağımsız faktörleri değerlendirme amacı patolojik ilerlemeyi kesin olarak öngörmek değil; etkisi olan faktörleri tespit etmektir. Bu nedenle, modelleme işleminde modele alma ve çıkarma için, p eşik değeri $<0,1$ alındı. Yapılan diğer tüm testlerde p değeri $<0,05$; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tüm grubun yaş ortalaması $67 \pm 7,8$ ve ortanca takip süresi 26 ay (IQR:18-42) idi. Hastaların %42'si 5-ARI kullanıyor, %58'i (40/69) kullanmıyordu (Tablo 2). 5-ARI kullanan hastaların %32'si (n=7) finasterit ve %68'i (n=22) dutasterit kullanıyordu.

5-ARI kullanan hastaların ortanca takip süresi 39 ay (IQR:23-45); kullanmayanların 23,5 ay (IQR:17-37,5) idi. Ortanca 25 ayda (IQR:18-39), hastaların %32'sinde (22/69) patolojik ilerleme oldu.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

PSA ≤ 15 ng/mL
PSAD $\leq 0,20$ ng/mL/cc
Klinik evre $\leq T2c$
Gleason toplamı ≤ 6
Kanserli örnek sayısı ≤ 3
Prostat kanserine yönelik tedavi almamış olmak
PSA: prostat spesifik antijen; PSAD: prostat spesifik antijen dansitesi

Hastaların 22'sinin biyopsi patolojisinde, ortanca 19,5 ay (IQR:14,5-35,5) sonra ilerleme saptandı. 18 Gleason derece artışı, 3 odak sayısında artış ve 1 kanserli örnek yüzdesinde artış görüldü. Hastaların %10,1'ine (7/69), kendi tercihleri nedeni ile definitif tedavi uygulandı. %30,4'una (21/69) RP, %10,6'sına (8/69) RT yapıldı.

Aİ'ye devam eden %59,4 (40/69) hastanın ortanca takip süresi, 39 ay (IQR:23-46) idi. PK'ya bağlı ölüm izlenmedi. PK dışı nedenlere bağlı ölüm oranı %5,8 (4/69) idi. Aİ'de olan hastalardan 5-ARI kullananların %34,5'inde (10/29), kullanmayanların ise %30'unda (12/40) patolojik ilerleme görüldü (p=0,693).

Patolojik ilerleme olan 5-ARI kullanan hastalarda takip süresi ortalama 30,4±11 ay; kullanmayanlarda 26,8±11,5 ay idi. 5-ARI kullanımı ile patolojik ilerlemeye kadar geçen sürenin değerlendirilmesinde, 5-ARI kullanımının patolojik ilerlemeyi yavaşlatmadığı saptandı (Şekil 1, Log-rank p=0,4151). Kendi isteği ile definitif tedavi yapılan 7 hasta değerlendirme dışına bırakıldığında, 5-ARI'nin patolojik ilerlemeye etkisi olmadığı saptandı (Log-rank p=0,4114). Ancak, kendi isteği ile definitif tedavi yapılan 7 hastadan hiçbirisi 5-ARI kullanmıyordu.

Hastalara definitif tedavi uygulama süresi 5-ARI kullanımına göre değerlendirildiğinde; 5-ARI kullanmayan hastaların

%47,5'ine (19/40), kullananların ise %34'üne (10/29) definitif tedavi uygulandı; bu tedavinin, 5-ARI kullanmayanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha erken yapıldığı tespit edildi (Şekil 2, Log-rank p=0,0342).

Hastalar; yaş, başvuru PSA'sı ve prostat hacmi açısından; iki grup arasında farklılık izlenmedi (Tablo 2). Definitif tedaviye kadar geçen takip süresi; 5-ARI kullananlarda Ortanca 24 ay (IQR:20-39), kullanmayanlarda 17 ay (IQR:9-32) idi (p=0,0386). Definitif tedavi için RP yapılan hastaların %85,7'sinde (18/21) operasyon sonrası patolojide Gleason artışı teyit edilirken; 2 tanesinde, RP Gleason toplamı artmayarak 3+3'te kaldı.

Biyopsi Gleason toplamı 5+4 olması nedeni ile RP yapılan 1 hastanın patoloji sonucu, pT2c N1 olarak raporlandı. Operasyon sonrası 14. ay, kemik metastazları nedeni ile Goserelin 10,8 + Bikalutamid 50 mg ile tedavi başlandı.

Tek değişkenli analizde; yaş, eşlik eden hastalık, klinik evre, 5-ARI kullanımı, PSAD, başlangıç prostat hacmi, başlangıç PSA değeri ve pozitif örnek sayısı, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çok değişkenli analiz içinse; yaş, ilk biyopside saptanan kanserli örnek sayısı ve 5-ARI kullanımı ile model oluşturuldu (p=0,047).

Çok değişkenli analizde yaş, patolojik ilerleme ile ilişkili (HR: 0,94 [%95CI: 0,89-0,99], p=0,017) iken; 5-ARI kullanmamanın patolojik ilerleme ile ilişkisi saptanmadı (p=0,148). Biyopsi ile saptanan kanserli örnek sayısı, patolojik ilerlemeye etkisi en fazla olan bağımsız değişken idi (Tablo 3, HR: 11,62 [%95CI: 1,28-104,97], p=0,029)).

Tartışma

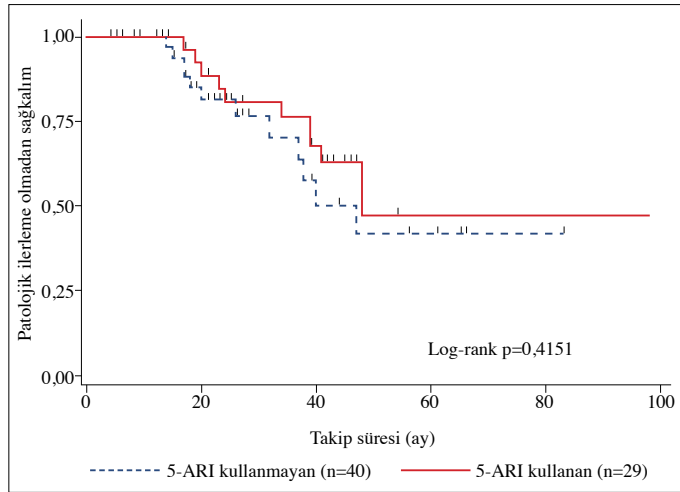
Düşük risk PK saptanan hastalarda Aİ, kılavuzlardaki yerini almıştır.^[5] Yavaş ilerleyen bu hastalıktan korunma konusunda yapılan araştırmalarda, 5-ARI kullananlarda PK gelişiminin yaklaşık %30 oranında azaldığı bildirilmiştir.^[4,9] Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak; PSA, oranı, PSAD ve PSADT parametreleri tedavi tetikleyici değil, tekrar biyopsi endikasyonu olarak kullanılmıştır. PSA ikilenme zamanının tedavi endikasyonu olarak kullanıldığı; Toronto serisinde %48 (65/135), Rotterdam serisinde %30,5 (25/82) oranlarında bildirilmiştir. Ancak tedavi uygulanan hastaların histopatolojik sonuçları, ayrıca belirtilmemiştir.^[10,11]

İki yüz altmış iki hastanın dahil edildiği bir Aİ çalışmasında, Ortanca 29 ay takip süresinde patolojik ilerleme nedeniyle RP yapılan hastaların; %50'sinde (20/43) patoloji sonucu Gleason toplamının 7 ve üzerinde olduğu; %8'inde cerrahi sınır pozitifliği; %15'inde prostat dışına taşma olduğu; %4'ünde ise lenf nodu pozitifliği olduğu bildirilmiştir.^[12] Hasta seçim ölçütleri açısından oldukça konservatif olan Johns Hopkins serisinde, %2,1 (2/96) lenf nodu pozitifliği bildirilmiştir.^[13] Bizim çalışmamızda, Gleason toplamı 9 olan 1 hastada, RRP sonrası lenf nodu metastazı saptanmış ve hastalığın ilerleyen döneminde kemik metastazı gelişmiştir.

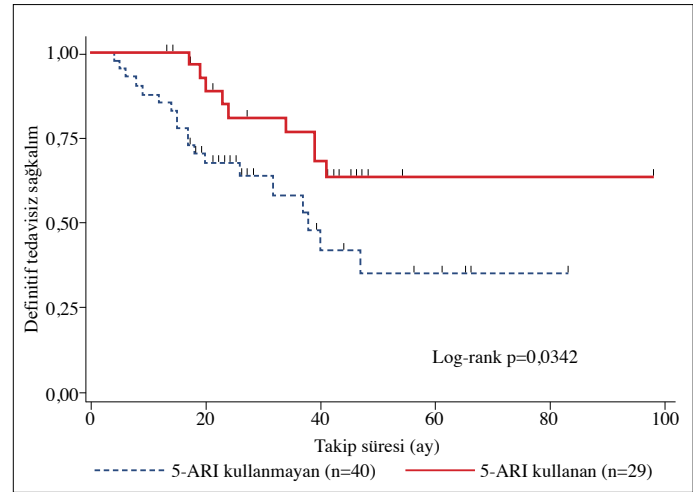
Tablo 2. Hastaların 5-ARI kullanımına göre klinik ve patolojik durumları

	5-ARI var (n=29)	5-ARI yok (n=40)	p
Yaş (yıl); ortalama±SS	66,5±6,1	67,7±8,9	0,336
Başvuru PSA'sı (ng/mL); ortanca (IQR)	5,37 (4,3-6,5)	5,15 (4,0-7,1)	0,523
PSAD (ng/mL/cc); ortalama±SS	0,11±0,04	0,12±0,05	0,346
Prostat hacmi (cc); ortanca (IQR)	51,9 (35-62,3)	42,8 (33,3-55,5)	0,226
Takip süresi (ay); ortanca (IQR)	39 (23-45)	23,5 (17-37,5)	0,013
Tekrar biyopside ilerleme; n (%)	10 (34,5)	12 (30)	0,693
İlk tekrar biyopsi	7 (24,1)	12 (30)	0,179
Sonraki tekrar biyopsiler	3 (10,4)	0	-
Tekrar biyopsi Gleason toplamı 8-10 olan hastalar; n (%)	3 (10,4)	1 (2,5)	0,169
Kendi tercihi ile definitif tedavi uygulananlar; n (%)	0	7 (100)	0,035

5-ARI: 5-alfa redüktaz inhibitörleri; PSA: prostat spesifik antijen; PSAD: prostat spesifik antijen dansitesi; SS: standart sapma; IQR: çeyrekler arası açıklık.



Şekil 1. 5-ARI kullanımına göre patolojik ilerleme olmadan sağkalm



Şekil 2. 5-ARI kullanımına göre definitif tedavi olmadan sağkalm

Tablo 3. Patolojik ilerleme risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları

	Hazard ratio (%95 CI)	p
Yaş, yıl	0,94 (0,89-0,99)	0,017
Kanserli örnek sayısı >2	11,62 (1,28-104,97)	0,029
5-ARI kullanmamak	1,93 (0,80-4,69)	0,148
Tüm model		0,047

5-ARI: 5-alfa redüktaz inhibitörü; CI: confidence interval

Aİ'nin riskli olduğu aşıkardır. Bu riskler, elimizde var olan tanı yöntemleri ile çok iyi hasta seçimi yapılarak sınırlandırılabilir.

Aİ'nin en temel amacı; klinik önemsiz PK olduğu düşünülen hastalarda tedavi ve dolayısıyla tedavinin olası yan etkilerini geciktirmek için; hastaları belli bir protokol dahilinde takip edilmesidir. Sıkı ölçütler kullanılmasına rağmen Aİ hastalarında takip veya definitif tedavi kararı, zaman içerisinde yapılan tekrar değerlendirmeler sonucu verilebilmektedir. Aİ'de ortaya çıkan olumsuz sonuçlar nedeniyle (lenf nodu pozitifliği gibi), daha kesin tanı ve takip ölçütlerine (kanser hücrelerinin genetik yapısı, genetik belirteçler ve tümör ploidişi gibi) ihtiyaç vardır.

PK'nın biyolojik davranışı, tam olarak anlaşılammamaktadır. Bu nedenle de, definitif tedavi seçenekleri ile küratif tedavi şansı olan bir hastalığın, uzun süre tedavisiz bırakılması risk doğurmaktadır. Bizim çalışmamızda patolojik ilerleme; hastaların %86,4'ünde (19/22) tanı sonrası ilk tekrar biyopside; %13,6'sında (3/22) ise, daha sonraki biyopsilerde görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, tümör biyolojisinden daha emin olabilmek çabasıyla; ilk 3 ay içinde "tekrar biyopsi", "çalışmaya dahil etme ölçütleri" içerisinde

almışlardır.^[12] Berglund ve ark.^[14] tarafından bu konuda yapılan bir çalışmada; Aİ planlanan 104 hastaya, başlangıç biyopsiden Ortanca 6 ay sonra yapılan tekrar biyopside %27 (28/104) derece ve/veya evre artışı izlenmiş; hasta grubu çalışma dışına çıkartılarak, Aİ yerine diğer tedavi seçenekleri önerilmiştir. Aİ yapılacak hastaların seçiminde, erken tekrar biyopsi ile klinik önemli PK saptanma olasılığı arttırılabilir.

Dutasterid'in PK üstündeki etkilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, düşük riskli Prostat Adenokarsinom'lu 75 hasta; RP öncesi 4 ay Plasebo, 0,5 mg Dutasterid veya 3,5 mg Dutasterid olmak üzere 3 gruba randomize edilmiştir. Operasyon tarihinde Dutasterid gruplarında, serum ve intraprostatik DHT değerlerinde %90'dan fazla düşüş saptanmıştır. Patolojik olarak değerlendirilen tümör hacmi, Dutasterid gruplarında, plasebo grubundan daha düşük saptanmıştır. Dutasterid grubunda Gleason derecesinde artış olmazken, Plasebo grubunda artış olduğu bildirilmiştir.^[15]

Bu çalışma Dutasterid'in etkilerini değerlendirmek için karşılaştırma plasebo grubu ile yapılmıştır, ancak hastaların ilaç kullanım süresi oldukça kısadır. DHT'da izlenen düşüş, tümör hacminde azalmaya etkili faktörlerden birisi olabilir. Fakat Dutasterid'in tümör üzerindeki uzun dönem etkileri konusunda yorum yapılması için yeterli değildir.

PCPT çalışmasında 9.060 hasta, Finasterid (n=4,368) ve Plasebo (n=4,692) gruplarına randomize edilmiştir. Yedi yıl takip sonunda Finasterid'in, PK prevalansını %24,8 azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu; Finasterid grubunda yüksek derece (Gleason toplamı ≥ 7) PK saptanma oranının, Plasebo grubuna göre %25,5 daha fazla olmasıdır.^[4]

REDUCE çalışmasında 6.729 hasta, Dutasterid ve Plasebo olmak üzere 2 gruba randomize edilmiş; Dutasterid grubunda %19,9 ve Plasebo grubunda %25,1 oranında PK saptanmıştır.

^[9] Bu çalışmanın sonuçlarına göre; uzun dönem Dutasterid kullanımı ile düşük dereceli kanser (Gleason 5-7) oranında azalma olduğu saptanmıştır. Ancak yüksek dereceli kanser (Gleason 8-10) oranının Dutasterid ile ilk 2 yıl değişiklik göstermediği; 4. yıldan sonra ise arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda 5-ARI kullanan %34,5 (10/29) ve kullanmayan %30 (12/40) hastada, ortanca 24 ayda, patolojik ilerleme saptanmıştır (Tablo 2). Bu hastalardan 5-ARI kullananların 3'ünde, kullanmayanların ise sadece 1'inde Gleason toplamı 8-10 olan yüksek dereceli kanser görülmüştür. Bu oran, istatistiksel anlamlı değildir. Ancak yüksek dereceli kanser oranında artış olması ve bunun Ortanca 24 ayda gelişmesi; REDUCE ve PCPT çalışmasında çıkan 5-ARI'nın yüksek dereceli PK'yı arttırdığı sonucunu destekler niteliktedir.

Kısa süreli Dutasterid kullanımının patolojik sonuçlara etkilerinin değerlendirildiği randomize bir çalışmada; 12 örnek TRUS biyopside düşük risk PK saptanan 148 hastaya, 3 ay süre ile 0,5 mg Dutasterid veya Plasebo verilmiştir. Dutasterid grubunun biyopsi sonuçlarında, Plasebo grubuna göre daha az oranda patolojik ilerleme olduğu; Plasebo'nun patolojik ilerlemeyi, Dutasterid'e göre 2,86 kat arttırdığı ortaya konmuştur (OR:2,86, %95 CI 1,40-5,87; p<0,0036).^[16] Her iki çalışmada da 5-ARI kullanım süresi kısadır ve patolojik ilerlemedeki azalma, 5ARI'nın kısa dönem etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Bizim çalışmamızda, uzun dönem 5-ARI kullanımının PK'da patolojik ilerleme açısından bir farklılık yaratmadığı sonucu çıkmıştır (p=0,693).

5-ARI kullanan Aİ hasta grubunda, klinik ilerleme, ilaç kullanımı ile kısa bir dönem yavaşlayabilir. Ancak, 5-ARI kullanımının uzun dönemde patolojik ilerlemeye bir katkısı olmayacaktır. REDEEM çalışmasında; 3 yıl takip sonucunda; Dutasterid kullanımının patolojik veya terapötik ilerlemeyi, Plasebo'ya göre istatistiksel anlamlı olarak geciktirdiği (18 aya karşı 36 ay) saptanmıştır (HR:0,62 %95 CI: 0,43-0,89).

REDUCE ve PCPT çalışmalarının aksine; çalışmanın sonunda yapılan 3.yıl biyopside, Dutasterid kullanan grupta yüksek dereceli PK oranında, plasebo grubuna göre bir farklılık izlenmediği bildirilmiştir.^[17] Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer Dutasterid kullanan grupta, patolojik ilerlemeye kadar olan süre, kullanmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun (24 aya karşı 17 ay) saptanmıştır. Yüksek dereceli kanser oranları açısından, gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Ross ve ark.^[18] çalışmasında, Aİ yapılan ve 5-ARI kullanan 47 hastanın sonuçları, kullanmayan 540 hastanın sonuçları ile patolojik ilerleme açısından karşılaştırılmıştır. Ortanca 1,8 yıl takip sonrası patolojik ilerleme açısından; 5-ARI kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada, çok değişkenli analizde kullanılan parametrelerden hiçbirinin (yaş, ilk biyopside saptanan kanserli örnek sayısı, başlangıç PSA'sı, f/tPSA yüzdesi, alfa

blokör kullanımı, PSAD ve prostat hacmi), 5-ARI kullanımıyla kanser saptanma oranlarında azalmaya katkısı olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece, çok değişkenli analizde pozitif örnek sayısının 2'den fazla olmasının patolojik ilerleme için belirleyici faktör olduğu (HR:11,62) ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, kanserli örnek sayısı 2'den fazla olan hastaların Aİ ile takip edilmemesini önermekteyiz (Tablo 3).

Çok değişkenli regresyon analizleri; yapısı gereği; herhangi bir parametrede olan bir değişime bir başka parametrenin vereceği karşılığı tahmin etme üzerine kuruludur. Dolayısıyla, ancak olgu sayılarının yüksek olduğu çalışmalar güvenli tahminler yapmaya olanak sağlar. Hem bizim çalışmamız hem de Ross ve ark.^[18] çalışmasında 5-ARI kullanan hasta sayısının yeterli olmaması, 5-ARI kullananların takip sürelerinin kullanmayanlardan uzun olması ve hastaların homojen dağılması; PSA, PSAD ve klinik evre gibi önemli parametrelerin patolojik ilerleme ile ilişkisi konusunda çıkan sonuçlar açısından dikkatli değerlendirilmesini gerektirir.

Finelli ve ark.^[19] çalışmalarında, Aİ yapılan 288 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %32'sinde, (93/288) ortanca 38,5 ay takip sonrasında patolojik ilerleme olduğu; 5-ARI kullanan hastalarda (%18,6) kullanmayanlara göre (%36,7) istatistiksel anlamlı oranda daha az patolojik ilerleme olduğu; 5-ARI kullanan hastalarda Aİ'nin terk edilme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 5-ARI kullanan grubun takip süresinin daha uzun olması ve tümörün ilerlemesi için daha fazla süre olmasına rağmen (39'a karşılık 23,5 ay), 5-ARI kullanımının patolojik ilerleme açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık yaratmadığı saptanmıştır. Finelli ve ark.^[19] çalışmalarında 5-ARI kullananların takip süresi uzun olduğu halde (36,7'ye karşı 45,8 ay); bizim çalışmamızdan farklı olarak; 5-ARI kullanımının, ilerleme olan hasta oranını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki en önemli sınırlılık, verilerin geriye dönük kayıtlara dayalı olmasıydı. Çalışma grubunun ortanca takip süresinin, 5-ARI kullanan hastalarda kullanmayanlara oranla istatistiksel anlamlı olarak uzun olması da; her iki grup arasında dengesizliğe neden olmuştur. Bir diğer sınırlılığımız ise, hastalara randomizasyon yapılmamış ve plasebo verilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak, düşük risk PK'da Aİ güvenli bir yöntem olmakla birlikte; definitif tedavide kanserin ilerleme olasılığı da göz ardı edilemez. Çalışmamızda patolojik ilerleme, yüksek oranda ilk biyopside saptanmıştır. Aİ'de, kanserli örnek sayısının başlangıçta 2'den fazla olması, patolojik ilerleme için en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle, biyopsilerinde 2'den fazla kanserli örnek bulunan hastalara Aİ önerilmemelidir. Çalışmamızda 5-ARI, Ortanca 24 ay kullanımında, patolojik ilerlemeyi azaltmada fayda sağlamamaktadır. Ancak, takip süresi uzun olduğu halde, ilerleme daha fazla da değildir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Kocaeli University School of Medicine (18.04.2011 Date, Nr KAEK 3/11, Project No: 2011/40).

Informed Consent: Written informed consent was not obtained due to retrospective design of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.D., T.A.O.; Design - Ö.D., T.A.O., Supervision - Ö.D., İ.Ç.; Resources - T.A.O., Ö.D.; Materials - T.A.O.; Data Collection and/or Processing - T.A.O.; Analysis and/or Interpretation - T.A.O., O.Ö.C., Ö.D., İ.Ç.; Literature Search - O.Ö.C., T.A.O.; Writing Manuscript - T.A.O., O.Ö.C.; Critical Review - İ.Ç., Ö.D.

Acknowledgements: This manuscript was based on the my doctoral dissertation prepared in Kocaeli University Faculty of Medicine. I present my thanks to my esteemed instructors Levend Özkan, Bahar Müezzinoğlu, Özdal Dillioğlugil, İbrahim Çevik, and my colleagues Oğuz Özden Cebeci, Ali Sarıbacak, Mücahit Kart, Hasan Yılmaz, Turgay Güleçen, Ufuk Yavuz, Murat Üstüner, Seyfettin Çiftçi, B. Serkan Aynur, Kerem Teke for all their support during the preparation process of my doctoral dissertation, and the present manuscript.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that they have not received any financial support for this study.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (18.04.2011 tarih ve KAİK 3/11, Proje No: 2011/40) alınmıştır.

Hasta Onamı: Retrospektif dizayn nedeni ile yazılı hasta onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.D., T.A.O.; Tasarım - Ö.D., T.A.O., Denetleme - Ö.D., İ.Ç.; Kaynaklar - T.A.O., Ö.D.; Malzemeler - T.A.O.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - T.A.O.; Analiz ve/veya Yorum - T.A.O., O.Ö.C., Ö.D., İ.Ç.; Literatür Taraması - O.Ö.C., T.A.O.; Yazıyı Yazan - T.A.O., O.Ö.C.; Eleştirel İnceleme - İ.Ç., Ö.D.

Teşekkür: Bu makale Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hazırlanan uzmanlık tezinden türetilmiştir. Uzmanlık tezimin ve makalenin hazırlanması sürecinde destekleri nedeni ile saygıdeğer hocalarım Levend Özkan, Bahar Müezzinoğlu, Özdal Dillioğlugil, İbrahim Çevik, ve meslektaşlarım Oğuz Özden Cebeci, Ali Sarıbacak, Mücahit Kart, Hasan Yılmaz, Turgay Güleçen, Ufuk Yavuz, Murat Üstüner, Seyfettin Çiftçi, B. Serkan Aynur, Kerem Teke'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Schroder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *J Urol* 2005;174:489-94. [\[CrossRef\]](#)
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46. [\[CrossRef\]](#)
4. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24. [\[CrossRef\]](#)
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618-29. [\[CrossRef\]](#)
6. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N, et al. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol* 2016;13:151-67. [\[CrossRef\]](#)
7. Andriole GL, Humphrey P, Ray P, Gleave ME, Trachtenberg J, Thomas LN, et al. Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J Urol* 2004;172:915-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Kramer BS, Haggerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009;27:1502-16. [\[CrossRef\]](#)
9. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202. [\[CrossRef\]](#)
10. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-31. [\[CrossRef\]](#)
11. van den Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre; Prostate Cancer Research International: Active Surveillance; study. *BJU Int* 2010;105:956-62. [\[CrossRef\]](#)
12. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1635-41. [\[CrossRef\]](#)
13. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-90. [\[CrossRef\]](#)
14. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Gleave M, Qian J, Andreou C, Pommerville P, Chin J, Casey R, et al. The effects of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer--results from a 4-month pre-radical prostatectomy study. *Prostate* 2006;66:1674-85. [\[CrossRef\]](#)
16. Barqawi AB, O'Donnell CI, Siomos VJ, Hou AH. The effect of short-term dutasteride intake in early-stage prostate cancer: analysis of 148 patients who underwent three-dimensional prostate mapping biopsy. *Urology* 2010;76:1067-71. [\[CrossRef\]](#)
17. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1103-11. [\[CrossRef\]](#)
18. Ross AE, Feng Z, Pierorazio PM, Landis P, Walsh PC, Carter HB, et al. Effect of treatment with 5-alpha reductase inhibitors on progression in monitored men with favourable-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:651-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Finelli A, Trotter G, Lawrentschuk N, Sowerby R, Zlotta AR, Radomski L, et al. Impact of 5alpha-reductase inhibitors on men followed by active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:509-14. [\[CrossRef\]](#)