

Prostat Kanseri Kemik Metastazına Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Survival in Patients Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer Bone Metastasis

Selahattin MENTEŞ¹, Feryal KARACA¹, Sıddık KESKİN²

¹ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Adana, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Van, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, prostat kanserlerinde metastatik kemiğe radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Prostat kanserinin kemik metastazı nedeniyle radyoterapi almış olan 92 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Yetmiş yaşından küçük hastalarda %57.1 oranında ölüm gözlenirken, >70 yaş hastalarda bu oran %74 olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin karşılaştırılmasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesine de >70 olan hastaların ≤70 hastalara göre ölüm riskinin 2.135 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (p>0.05). Visseral organ metastazı ile birlikte kemik metastazı olan hastalarla, yalnız kemik metastazı olan hastaların sağ kalımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur (p<0.01). Akciğer metastazı ile birlikte kemik metastazı olan ve karaciğer metastazı ile birlikte kemik metastazı olan hastaların hepsi (%100) ölmüştür, yalnız kemik metastazı olan hastalarda ise ölüm oranı %49.2'ye düşmüştür. Radyoterapi sahası ile ölüm oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Hastanın visseral organ metastazı, evlilik durumu, tanı anındaki Gleason skoru, yaşı ve kilosu metastatik kemiğe radyoterapi uygulanan prostat kanserli hastaların sağ kalımını etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Kemik metastazı, Prostat kanseri, Radyoterapi, Sağ kalım

Abstract

Objective: This study aimed to compare the factors that are thought to affect the survival of patients who received radiotherapy to the metastatic bone in prostate cancers.

Material and Methods: The study included 92 patients who received radiotherapy for prostate cancer bone metastasis.

Results: While death was observed with a rate of 57.1% in patients aged ≤70 years, this rate was determined as 74% in patients aged >70 years. Although there was no statistically significant difference in comparing these values, it was observed that patients aged >70 years tend to have a 2.135 times higher risk of death compared to patients aged ≤70 years (p>0.05). When the survival of patients with visceral organ metastasis and bone metastasis was compared with those with only bone metastasis, a statistically significant result was observed (p<0.01). While all (100%) patients who had bone metastasis with lung metastasis and had bone metastasis with liver metastasis died, the mortality rate decreased to 49.2% in patients with only bone metastasis. The relationship between the radiotherapy portal and mortality was not statistically significant.

Conclusion: A patient's visceral organ metastasis, marital status, Gleason score at the time of diagnosis, age, and weight affect the survival of patients with prostate cancer treated with radiotherapy to the metastatic bone.

Keywords: Bone metastasis, Prostate cancer, Radiotherapy, Survival

Yazışma Adresi: Feryal KARACA, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Adana, Türkiye

Telefon: +905054071993

Email: feryalkaraca@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1474-1382, 0000-0002-1371-7356, 0000-0001-9355-6558

Geliş tarihi: 14.01.2021

Kabul tarihi: 18.04.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.860872

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden birisi olup, dünyadaki kanserlerin yaklaşık olarak %15 kadarını oluşturmaktadır (1,2). Prostat, meme ve akciğer kanseri olan hastaların, yaklaşık olarak %85'inde kemik metastazı (KM) olma riski bulunmaktadır. PK tanısı konulan hastaların takipleri sırasında %1.7-11.9 kadarında KM gözlenmektedir (3,4). KM'de ağrı, kırık, pending kırık, parapleji ve pleji gibi semptomlar gözlenebilmektedir.

Sınırlı sayıda KM olan hastalar, çoklu KM'ye sahip hastalara göre daha iyi prognoz göstermektedir. KM'li hastalarda sağ kalım süresi, primer tümörün yerleşim yeri, beyin metastazı ve visseral organ tutulumları belirlemektedir. Günümüzde yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile KM'li hastaların hayat kalitesi ve sağ kalım süreleri artmaktadır. Prostat kanseri kemik metastazında primer tedavi olarak androgen blokaj tedavisi (ABT) verilmektedir. Bu hastalarda son yıllarda ABT tedavisine kemoterapi (docetaxel) veya abiraterone acetate da eklenmiştir (5,6). KM'li hastaların hem ağrı palyasyonunu sağlamak hem de hayat kalitesini arttırmak için radyoterapi (RT) verilmektedir (7,8). İki bin on dokuz yılında European Association of Urology (EAU) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN), düşük volümlü metastazı olan M1 hastalar için ABT tedavisi ile kemiğe yönelik RT önermiştir (5,6).

Bizim çalışmamızda, prostat kanserlerinde metastatik kemiğe radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Nisan 2016-Şubat 2020 tarihleri arasında primeri PK olan KM nedeniyle başlangıç tedavisinde RT almış 92 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar No:75/2020). Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

Radyoterapi

Doksan hastaya yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity-Modulated Radiation Therapy IMRT) tedavi yöntemi ile 30Gy, bir hastanın tek lezyonuna 800cGy stereotaktik vücut radyoterapisi (Stereotactic Body Radiotherapy SBRT), bir hastanın tek lezyonuna 1500cGy SBRT yöntemi ile eksternal palyatif RT verilmiştir.

İstatistiksel analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi yapılmıştır. Ortanca sağ kalım süresini belirlemek üzere Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır. Ayrıca, hastalarda ortanca sağ kalım sürelerine etkili olabilecek değişkenleri belirlemek üzere Cox regresyon modeli kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (version 20) istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 73.91 yıl (60-89), boy ortalaması 163.18 cm (155-177) ve ağırlık ortalaması 70.23 kg (62-85) olarak bulunmuştur. Hastalar ortalama 22.25 ay (5-32) süre takip edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen kategorik değişkenler ve bu değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler **Tablo 1**'de verilmiştir. Hastaların 52'si (%57.8) evli iken, 21'i (%23.3) bekar, 17'si (%18.9) dul idi. Hastaların %45.7'si 70 yaş ve altında, %54.3'ü 70 yaş üzerindedir. Akciğer metastazı ile birlikte KM olan 22 (%23.9) ve karaciğer metastazı ile birlikte KM olan 9 (%9.8) hasta mevcuttu. Ortalama 22.25 ay (5-32) takip sürecinde 61 (%66.3) hasta ölümlü, 31 (%33.7) hasta halen yaşamaktadır. Çalışmaya dâhil edilen KM hastalara eksternal RT verilmiştir. Hastaların hiçbirinde beyin metastazı görülmemiştir.

Ölüm oranı ile ilişkili olabilecek değişkenleri belirlemek üzere; ölüm oranlarının yaş grubuna göre dağılımını **Tablo 2**'de verilmiştir. Yetmiş yaş altı olan hastalarda %57.1 oranında ölüm gözlenirken >70 olan hastalarda bu oran %74 olmuştur. Bu değerler karşılaştırıldığında, her ne kadar istatistik olarak anlamlı sonuç bulunmamış olsa da >70 olan hastalarda ölüm oranı riskinin 2.135 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir ($p > 0.05$). Sağ kalım süreleri ortalaması 23.21 ay (95% Güven Aralığı: 21.179-25.249) olarak bulunurken, ortanca sağ kalım süreleri 29 ay (%95 güven aralığı: 27.252-30.748) olarak bulunmuştur.

Tablo 3'te KM ile birlikte visseral organ metastazı olan hastalarda ölüm oranı oranları verilmiştir. Akciğer metastazı ile birlikte KM olan hastaların tümü ölmüştür (%100). Benzer şekilde karaciğer metastazı ile birlikte KM olan hastaların da tümü ölmüştür (%100). Yalnız KM olan 31 (%50.8) hasta halen yaşamakta ilken, 30

Tablo 1. Sosyodemografik ve tedavi özellikleri

		n	%
Yaşanılan yer	Adana	56	60.9
	Ceyhan	24	26.1
	Kozan	6	6.5
	Yumurtalık	6	6.5
Medeni hal	Evli	52	57.8
	Bekar	21	23.3
	Dul	17	18.9
Yaş	≤70	42	45.7
	>70	50	54.3
Tanı anında primerin T evresi	T2c	6	6.5
	T3a	8	8.7
	T3b	44	47.8
	T4	34	37.0
Tanı anında kan PSA düzeyi	≤10	14	15.2
	10-20	46	50.0
	>20	32	34.8
Tanı anında Gleason skoru	2-6	38	41.3
	7	33	35.9
	8-10	21	22.8
KM tanısı anında ECOG	2	8	8.7
	3	52	56.5
	4	32	34.8
KM tanısı anında visseral organ metastaz durumu	Var	31	33.7
	Yok	61	66.3
RT sahası	Pelvis	5	5.4
	Ekstremiteler	17	18.5
	Vertebra	29	31.5
	Diğer	9	9.8
	2>	32	34.8
Metastaz	Akciğer+Kemik Metastazı	22	23.9
	Karaciğer+Kemik Metastazı	9	9.8
	Yalnız Kemik Metastazı	61	66.3
KM tanısı anında evreleme metodları	Sintigrafi	14	15.2
	PET	31	33.7
	PSMA PET-CT	16	17.4
	MRG	9	9.8
	İkiden Fazla Tanı Yöntemi	22	23.9
Sağ kalım durumu	Yaşıyor	31	33.7
	Ölü	61	66.3

KM: Kemik Metastazı, RT: Radyoterapi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans skoru, PSA: Prostat Spesifik Antijen, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

(49.2 %) hasta ise ölmüştür. **Tablo 3**'te görüldüğü üzere; visseral organ metastazı olan hastalarla, yalnız KM olan hastaların sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). KM'ye akciğer (22) ve karaciğer (9) metastazlarının eşlik ettiği hastalarda ölüm oranı %100 iken, yalnız KM olan hastalarda ölüm oranı % 49.2 olarak bulunmuştur.

Ölüm oranlarının, RT sahasına göre dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir. RT sahası ile ölüm oranı arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte, en yüksek ölüm oranı % 82.4 ile ekstermite metastazı olan hastalarda gözlenmiştir. Bunu %80 ile pelvis metastazı, %55.2 ile vertebra metastazı olan hastalar izlenmiş ve en düşük ölüm oranı ise %44.4 ile diğer kemik bölgelerine metastazı olan hastalarda izlenmiştir. İkiden fazla kemikte metastazı olan hastalarda ölüm oranı % 71.9 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, RT sahasına göre mortalite oranları %82.4 ile % 44.4 arasında değişim göstermiştir.

Değişkenlerin ayrı ayrı etkilerinin yanı sıra, ölüm oranıyla birlikte olan etkilerini de belirlemek üzere Cox regresyon analizi yapılmış ve analiz sonuçları **Tablo 5**'te özetlenmiştir. Referans Kategorisi (RK) belirlenerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Sürekli değişkenlerden boy ve ağırlık değişkenlerine ait katsayılar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre KM olan hastaların ağırlıklarındaki 1 kilogramlık artışın ölüm oranı riskini yaklaşık 1.3 kat artırdığı söylenebilir. Diğer yandan KM olan hastalarda boydaki her 1 santimetrelilik artış ölüm riskini $[(100\% - (100\% \times 0.903)) = 9.7\%]$ yaklaşık %10 azaltmaktadır.

Kategorik değişkenlerden evlilik durumu dul kategorisinde olan hastalarla, evli olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Dul olan hastaların ölüm riski, evli olan hastalara göre 3.2 kat daha fazlaydı.

Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da Gleason skoru 2-6 arasında olan hastalarda Gleason skoru 8-10 arasında olan hastalara göre ölüm oranı ris-

Tablo 2. Sağ kalımın yaşa göre dağılımı

Yaş grupları	Sağ kalım durumu		Toplam
	Yaşıyor	Ölü	
≤70	18 (%42.9)	24 (%57.1)	42 (%100)
>70	13 (%26.0)	37 (%74)	50 (%100)

Ki-kare = 2,903; p = 0.088

Odds Oranı (OR): 2.135; %95 Güven Aralığı (0.886 - 5.142)

Tablo 3. Sağ kalımın metastazın yerine göre dağılımı

Metastaz yeri	Sağkalım Durumu		Toplam
	Yaşıyor	Ölü	
Akciğer+KM	0 (%0.0)	22(%100)	22(%100)
Karaciğer+ KM	0 (%0.0)	9 (%100)	9 (%100)
Yalnız KM	31 (%50.8)	30 (%49.2)	61 (%100)

Ki-kare=23.76; p = 0.001

KM: Kemik Metastazı

Tablo 4. Hastaların ölüm oranlarının RT aldıkları alanlara göre dağılımı

RT sahası	Sağkalım Durmu		Toplam
	Yaşıyor	Ölü	
Pelvis	1(%20)	4 (%80)	5 (%100)
Ekstremitte	3 (%17.6)	14 (%82.4)	17 (%100)
Vertebra	13 (%44.8)	16 (%55.2)	29 (%100)
Diğer	5 (%55.6)	4 (%44.4)	9 (%100)
2> metastaz	9 (%28.1)	23 (%71.9)	32 (%100)

Ki-kare=6.36; p = 0.174

RT: Radyoterapi

Tablo 5. Cox regresyon analizi sonuçları

	Beta	St. Hata	Wald	p	Odds Oranı	% 95 Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Primerin Tanısı anında yaş (yıl)	0.043	0.032	1.868	0.172	1.044	0.981	1.111
Boy (cm)	-0.102	0.052	3.879	0.049	0.903	0.816	1.000
Ağırlık (kg)	0.120	0.045	7.263	0.007	1.128	1.033	1.231
Bekar	-0.248	0.545	0.206	0.650	0.781	0.268	2.273
Dul	1.167	0.516	5.116	0.024	3.213	1.169	8.836
Evli Referans kategori, (RK)							
Tanı Anında PSA ≤10	-1.326	0.539	6.055	0.014	0.266	0.092	0.763
Tanı Anında PSA 10-20	-0.720	0.467	2.380	0.123	0.487	0.195	1.215
Tanı Anında PSA ≤10, (RK)							
Tanı Anında Gleason skoru 2-6	-0.423	0.446	0.901	0.343	0.655	0.273	1.570
Tanı Anında Gleason skoru 7	-0.397	0.492	0.649	0.421	0.673	0.256	1.766
Tanı Anında Gleason 8-10 (RK)							
MRG	0.988	0.478	4.272	0.039	2.686	1.052	6.8
İkiden Fazla Yöntem	0.514	0.687	0.560	0.454	1.673	0.435	6.434
Sintigrafi (RK)							

MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme, RK: Referans kategori, PSA: Prostat spesifik antijen

kinin [(100%-(100%×0.655)= 34.5%] yaklaşık olarak %35 daha düşük olduğu söylenebilir.

Diğer yandan, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanı konan hastaların sintigrafi yöntemi ile tanı konularına göre ölüm oranı riski yaklaşık 2.7 kat daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Primeri PK olan hastalarda KM gelişme riski primeri solid kanser olan hastalara göre daha fazladır. PK'de KM genellikle aksiyel iskelet kemiklerinde ve pelvis kemiklerinde görülür. İlerlemiş PK olan hastaların yaklaşık %85'inde KM görülmekle birlikte bunlar sıklıkla vertebra, pelvis kemikleri ve kostaları tutmaktadır (9).

Omurga ve skapula, vertebra gibi üç boyuta sahip olan kemiklerde, KM'den şüpheleniliyorsa tanı koymak için MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Kemik sintigrafisi KM'leri göstermede direk grafiden daha duyarlıdır. PET-CT ise KM'nin tespitinde, MRG ve kemik sintigrafisinden daha üstündür (10). PSMA PET-CT ile konvansiyonel yöntemlerle görülemeyen lezyonlar tespit edilebilmektedir (11). Kemik metastazının primer tedavisi RT'dir. KM'ye sahip olan hastalarda ağrıyı azaltmak, patolojik kırık gelişmesini önlemek, kemik fonksiyonların iyileştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmak amaçlanmaktadır (10).

Nørgaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kemik metastazı olan prostat kanserli hastaların %47'sinde 1 yıllık sağ kalım gözlenmiştir (12). Bizim yaptığımız çalışmada KM nedeniyle RT görmüş olan tüm (%100) hastaların ortalama sağ kalım süreleri 2 yıldan az idi (23.21 ay olarak bulunmuştur) (p>0.05) (Tablo 2).

Daha önce yapılan çalışmalarda (13,14) primeri PK olan KM'li hastalarının ortalama yaşları 61-65 arasında iken bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama yaşları 73.91 yıl (60-89) olarak bulunmuştur. Zhao ve arkadaşları primeri PK olan KM'li >70 yaş hastaların sağ kalım sürelerinin, ≤70 yaş olan hastalara göre daha az olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada ise >70 yaş hastalarda, ≤70 yaş hastalara göre ölüm riskinin 2.135 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Guo ve arkadaşları, prostat kanserine bağlı KM olan hastalarda en sık metastazın akciğere, ardından da karaciğere olduğunu belirtmişlerdir (16). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 3). Zhao ve arkadaşları visseral organ metastazı ile birlikte KM olan hastaların sağ kalım sürelerinin yalnız KM olan hastalara göre daha az olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada, kemik metastazına akciğer ve karaciğer metastazlarının eşlik ettiği hastaların hepsi (%100) ölürken, visseral organ metasta-

zı olmayıp yalnız KM olan hastalarda ölüm oranının %49.2'ye gerilediği gözlenmiştir. Visseral organ metastazı ile birlikte KM olan hastaların sağ kalım süreleri ile yalnız KM olan hastaların sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 3).

Mayadağlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kanser hastalarında KM'lerin yerleri sıklık sırasına göre vertebra %69, pelvis %41, femur %25, üst ekstremiteler %15, kraniyum %14 olarak tespit edilmiştir (10). Bizim yaptığımız çalışmada ise en sık kemik metastazı yerinin %31.5 ile vertebralar olduğu görülmüştür. Metastaz yerlerine göre RT verilen hastaların sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır (Tablo 4).

Zhao ve arkadaşları hiç evlenmemiş olan prostat kanserine bağlı KM olan hastaların sağ kalım sürelerinin kötü olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada ise dul hastaların ölüm oranlarının evli olanlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 5). MRG ile KM tanısı konan hastaların ölüm riski yaklaşık 2.7 kat daha yüksek bulunmuştur.

Feng Zhao ve arkadaşları yaptığı çalışmada PK tanısı anındaki Gleason skoru ≥ 8 olan hastaların sağ kalım sürelerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada da Gleason skoru 8-10 arasında olan hastaların ölüm riskinin, Gleason skoru 2-6 arasında olan hastalara göre %35 daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Eksternal RT prostat kanserine bağlı KM olan birçok hastada ağrı palyasyonu için etkili bir tedavidir. Hastaların KM'nin yeri ve kliniğine göre birçok RT doz şemaları bulunmaktadır. Hastanın metastatik lezyonunun yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak doz/fraksiyonlar değişebilmektedir. Birçok çalışmada tek fraksiyonasyon RT verilen hastalarla multipl fraksiyonasyon RT verilen hastaların aynı semptomatik palyasyonu sağladığı gösterilmiştir (17). Bizim yaptığımız çalışmada prostat kanserine bağlı KM olan hastalara 30Gy IMRT, 1x800cGy SBRT, 1x1500cGy SBRT yöntemi ile eksternal palyatif RT verilmiştir.

SONUÇ

Prostat kanserine bağlı KM olan hastaların, KM'lerine RT vererek sağ kalım sürelerini takip ettiğimiz çalışmamızda; visseral organ tutulumu olmayıp yalnız KM olan hastaların sağ kalım sürelerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Aksine KM ile birlikte akciğer veya kara-

ciğer metastazı olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde dul olan hastaların evlilere, >70 yaş hastaların ≤ 70 yaş hastalara kıyasla sağ kalım sürelerinin daha az olduğu görülmüştür.

Etik Onam: Çalışmaya başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar No:75/2020). Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkı oranı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH et al. Cancer treatment and survivorship statistics CA. Cancer J Clin. 2016;66(4):271-289.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):359-386.
3. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: A population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011;14(2):177-183.
4. Zhuo L, Cheng Y, Pan Y, Zong J, Sun W, Xu L et al. Prostate cancer with bone metastasis in Beijing: an observational study of prevalence, hospital visits and treatment costs using data from an administrative claims database. BMJ Open. 2019;9(6):e028214.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer (Version 2.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf. Accessed 16 March 2021.
7. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist. 2007;12:20-37.
8. Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B, Clemons M, Wheatley-Price P. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2015;89:197-202.
9. Büyükalpelli R. Prostat kanserinde ağrı ve tedavisi. Üroonkoloji Bülteni. 2009;1:7-13.
10. Mayadağlı A, Bulut G, Ekici K. Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım. J Kartal TR. 2011;22(1):49-55.
11. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(3):397-403.
12. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). J Urol. 2010;184(1):162-167.

13. Bandini M, Marchioni M, Preisser F, Zaffuto E, Tian Z, Tilki D et al. Survival after radical prostatectomy or radiotherapy for locally advanced (cT3) prostate cancer. *World J Urol.* 2018;36(9):1399–1407.
14. Preisser F, Mazzone E, Knipper S, Nazzani S, Bandini M, Shariat SF et al. Rates of positive surgical margins and their effect on cancerspecific mortality at radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):130–139.
15. Zhao F, Wang J, Chen M, et al. Sites of synchronous distant metastases and prognosis in prostate cancer patients with bone metastases at initial diagnosis: a population-based study of 16,643 patients. *Clin Trans Med.* 2019;8:30.
16. Guo Y, Mao S, Zhang A, Wang R, Zhang Z, Zhang J et al. Prognostic significance of young age and non-bone metastasis at diagnosis in patients with metastatic prostate cancer: a SEER population-based data analysis. *J Cancer.* 2019;10(3):556–567.
17. Hartsell WF, Scott CB et al. Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(11):798–804.