



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA CERRAHİ SINIR
POZİTİFLİĞİNİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKENLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih MANAV

Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Üyesi Hacı İbrahim ÇİMEN

SAKARYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç.Dr.Ahmet GÖKÇE, Doç.Dr.Hasan Salih SAĞLAM, Doç.Dr.Osman KÖSE, Doç.Dr.Fikret HALİS ve değerli tez danışmanım Dr.Öğr. üyesi Hacı İbrahim ÇİMEN'e,

Klinikte birlikte çalıştığım Op.Dr.Salih BUDAK, Op.Dr.Hüseyin AYDEMİR ağabeylerime, değerli kıdemlim Op.Dr.Yavuz Tarık ATİK'e, asistan arkadaşlarım Dr.Can DİREK, Dr.Anıl ERDİK, Dr.Deniz GÜL, Dr.Burak UYSAL, Dr.Safa ARSLAN'a,

İyi günümde kötü günümde her zaman yanıbaşımdaya olan canım annem Gülsüm MANAV'a, kıymetli babam Vedat MANAV'a, biricik kardeşim Gülizar MANAV'a, Bu zorlu süreçte bana katlanan, hiçbir zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen, çok sevgili eşim Funda MANAV'a sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZET

Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Cerrahi Sınır Pozitifliğini Öngörmedeki Etkenler

Giriş ve Amaç: Cerrahi sınır pozitifliği, radikal prostatektomi yapılan hastalarda istenmeyen bir patolojik sonuçtur. Literatürde, gleason skoru ve evre gibi Prostat Kanseri (PKa)'nde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş diğer değişkenler ve bu değişkenlerin preoperatif olarak ölçülebilen hasta değerleri ile ilişkileri üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır, ancak cerrahi sınır pozitifliğinin preoperatif olarak öngörülmesi ile ilgili yapılan araştırmalar kısıtlı sayıdadır. Çalışmamızın amacı, preoperatif hasta karakteristikleri ve laboratuvar değerlerinin cerrahi sınır pozitifliğini öngörmedeki değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Ocak 2011 ve Ekim 2017 tarihleri arasında radikal prostatektomi geçiren ve 18 yaşından büyük olan 173 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyaları geriye dönük olarak taranarak hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), preoperatif PSA, preoperatif gleason skoru, tutulan kor sayısı, tutulan kor tümör yüzdesi, prostat hacmi, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), AST/ALT oranı (de ritis oranı), preoperatif erektil disfonksiyon varlığı, klinik T evresi, patolojik T evresi, postoperatif gleason skoru, postoperatif tümör yüzdesi, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı durumları ile ilgili bilgiler kaydedilerek araştırmanın bağımlı değişkeni olan cerrahi sınır durumu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Araştırmamızda, VKİ, tutulan kor sayısı, tutulan kor tümör yüzdesi, de ritis oranı, preoperatif gleason skoru ve klinik T evresinin cerrahi sınır pozitif grup ile cerrahi sınır negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, NLR'si 2,5 ve üzerinde olanların 2,5 altında olanlara göre cerrahi sınır pozitifliği riskinin 3,3 kat fazla olduğu, gleason skoru 4 + 4 ve üzeri olanların cerrahi sınır pozitifliği riskinin 3 + 3 olanlara göre 8,9 kat fazla olduğu, VKİ ve biyopsideki tutulan kor sayısındaki artışın ise cerrahi sınır pozitifliği riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamızda VKİ, biyopsideki tutulan kor sayısı, NLR ve preoperatif gleason skorunun cerrahi sınır pozitifliği için prediktif değerinin olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT

Surgical Margin Status Predictors at Patients who Underwent Radical Prostatectomy

Introduction and Purpose: Positive surgical margin is an unwanted pathological outcome at patients who underwent radical prostatectomy. There are numerous studies in the literature on other variables associated with poor prognosis in prostate cancer, such as gleason score and stage, and the relationship between these variables and patient values that can be measured preoperatively but there are limited number of studies regarding the preoperative prediction of the surgical marginal status. The aim of our study was to investigate the predictive value of preoperative patient characteristics and laboratory values for surgical margin status.

Materials and Methods: We included 173 patients who underwent radical prostatectomy between January 2011 and October 2017 in the study. Patients' medical histories were scanned retrospectively and age, body mass index (BMI), preoperative PSA, preoperative gleason score, number of positive cores, percentage of tumor in positive cores, prostate volume, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), AST / ALT ratio (de ritis ratio), presence of preoperative erectile dysfunction, clinical T stage, pathological T stage, postoperative gleason score, postoperative tumor percentage, seminal vesicle invasion, extraprostatic spread, perineural invasion, lymphovascular invasion and lymph node metastasis were recorded and compared with surgical margin status.

Results: In our study, it was determined that BMI, number of positive cores, percentage of tumor in positive cores, de ritis ratio, preoperative gleason score and clinical T stage were statistically significantly different between the surgical margin positive group and negative group. Positive surgical margin risk increased by 3,3 times in patients who have 2,5 and higher NLR values compared to patients who have NLR lower than 2,5. In addition, positive surgical margin risk increased by 8,9 times in patients who have 4 + 4 and higher gleason score compared to patients who have 3 + 3 and lower gleason score. It was found that increase in BMI and number of positive cores significantly increases positive surgical margin risk.

Conclusion: In our study, it was determined that BMI, number of positive cores, NLR and preoperative gleason score were predictive value for surgical margin status.



İÇİNDEKİLER

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Prostat ile İlgili Temel Bilgiler.....	2
2. 1. 1. Prostatın Embriyolojik Gelişimi.....	2
2. 1. 2. Prostat Histolojisi.....	3
2. 1. 3. Prostat Anatomisi.....	4
2. 1. 4. Prostat Fizyolojisi.....	7
2. 2. Prostat Kanseri.....	8
2. 2. 1. Epidemiyoloji.....	8
2. 2. 2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2. 2. 2. 1. Aile Hikayesi ve Genetik.....	9
2. 2. 2. 2. Prekürsör lezyonlar.....	10
2. 2. 2. 3. Hormonlar.....	11
2. 2. 2. 4. Obezite.....	11
2. 2. 2. 5. Diyet Faktörleri.....	12
2. 2. 2. 6. Yaş.....	13
2. 2. 2. 7. Irk ve Yaşanan Coğrafya.....	13
2. 2. 2. 8. Diğer.....	14
2. 2. 3. Patoloji.....	14
2. 2. 4. Semptom ve Bulgular.....	15
2. 2. 5. Tanı.....	16
2. 2. 5. 1. Parmakla Rektal Muayene (PRM).....	18
2. 2. 5. 2. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	19
2. 2. 5. 3. Transrektal Biyopsi.....	23
2. 2. 6. Evreleme.....	25
2. 2. 7. Tedavi.....	27

2. 2. 7. 1. Aktif izlem ve Bekle Gör	28
2. 2. 7. 2. Radikal prostatektomi	29
2. 2. 7. 3. Radyoterapi	31
2. 2. 7. 4. Hormonal Terapi	31
2. 3. PKa' da Cerrahi Sınır Pozitifliği ile İlişkili Olabilecek Faktörler	35
2. 3. 1. Perinöral invazyon.....	36
2. 3. 2. Lenfovasküler invazyon.....	36
2. 3. 3. Seminal vezikül invazyonu.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3. 1. Araştırmanın Yeri:	37
3. 2. Araştırmanın tipi:	37
3. 3. Araştırmaya dahil edilen hastalar:	37
3. 4. Araştırmanın değişkenleri:	37
3. 5. Araştırmanın gerçekleştirilmesinde kullanılan testler:	37
3. 6. Araştırma verilerinin analizi:	37
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	52
6.SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	71

KISALTMALAR

PKa: Prostat Kanseri

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

PSA: Prostat Spesifik Antijen

TDF: Testis Determining Faktör

MIF: Mülleryen İnhibe Edici Faktör

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

AAH: Atipik Adenomatöz Hiperplazi

ASAP: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon

PIA: Proliferatif İnflamatuvar Atrofi

DHT: Dihidrotestosteron

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

PRM: Parmakla Rektal Muayene

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

PCA3: Prostat Kanseri Antijen 3

PHI: Prostat Sağlık İndeksi

mpMRG: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

UICC: Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği

IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

VMRT: Volumetrik Ark Radyoterapi

IPSS: International Prostatic Symptom Score

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

LHRH: Luteinize Edici Hormon Releasing Hormon

LH: Luteinize Edici Hormon

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

PLND: Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu

TURP: Transüretral Rezeksiyon

IQR: Çeyreklerarası Aralık

NLR: Nötrofil / Lenfosit Oranı

ED: Eretil Disfonksiyon



ŞEKİLLER

Şekil 1: Prostatın arteriyel kanlanması.....	5
Şekil 2: Prostatın lateral (A), longitudinal (B) ve horizontal (C) kesitlerinin şematik gösterimi.....	7



TABLULAR

Tablo 1: PKa ile ilişkili olabilecek diyet faktörleri.....	12
Tablo 2: Gleason skorlaması ve ISUP dereceleri.....	15
Tablo 3: EAU rehberi erken tanı önerileri.....	17
Tablo 4: EAU rehberi klinik tanı önerileri.....	18
Tablo 5: Düşük PSA değerlerindeki PKa riskleri.....	20
Tablo 6: Yaşa özgü PSA.....	20
Tablo 7: PSA hızının farklı yaş gruplarındaki etkinlikleri.....	21
Tablo 8: Tekrar biyopsi için endikasyonlar.....	25
Tablo 9: TNM evrelemesi.....	26
Tablo 10: EAU nüks riski grupları.....	27
Tablo 11: Aktif izlem ve bekle gör tedavisi.....	29
Tablo 12: Düşük riskli hastalar için tedavi önerileri.....	33
Tablo 13: Orta riskli hastalar için tedavi önerileri.....	34
Tablo 14: Yüksek riskli lokalize hastalar için tedavi önerileri.....	35
Tablo 15: Hastaların preoperatif karakteristikleri.....	39
Tablo 16: Postoperatif bulgular.....	41
Tablo 17: Preoperatif karakteristiklerin karşılaştırılması.....	43
Tablo 18: Postoperatif bulguların karşılaştırılması.....	46
Tablo 19: Preoperatif karakteristiklerin cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkileri.....	48
Tablo 20: Postoperatif bulguların cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkileri.....	49
Tablo 21: Preoperatif tetkik sonuçlarının cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile araştırılması.....	50

1.GİRİŞ

PKa, Dünya genelinde, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser tipidir [1]. Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'da ise en sık görülen birinci kanser çeşididir [2]. Bundan dolayı, önemli miktarda morbidite ve mortaliteyi bereberinde getirmektedir. PKa mortalite hızı, bazı ülkelerde 100 binde 40'ın üzerine kadar çıkabilmektedir [3].

Ülkemizde ise, PKa erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir [4]. PKa insidansı ise 100 binde 35 olarak bulunmuştur [5].

Cerrahi sınır pozitifliği, rezekte edilen dokunun sınırlarına yakın, boyanan alanların olması olarak tanımlanır. PKa nedeniyle radikal prostatektomi yapılan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği, birçok farklı çalışmada, % 4–40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [6]. Cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına hastalığın prognozunu etkileyip etkilemediği tartışma konusu olsa da, cerrahi sınır pozitifliğinin; Gleason skoru ve hastalığın evresi gibi diğer faktörlerle birlikte hastalığın prognozuna olumsuz yönde etki ettiği bilinmektedir [7-9]. Bu yüzden cerrahi sınır pozitifliği PKa nedeniyle opere edilen hastalarda istenmeyen bir durumdur.

Cerrahi sınır pozitifliğinin diğer prognostik faktörlerle birlikte değişimini inceleyen çalışmalarda; Prostat Spesifik Antijen (PSA)'in 10 ng / ml ya da daha fazla olması, Gleason skorunun 7 ve üzeri olması, biyopside çok sayıda kanser pozitif kor olması, tümör yüzdesinin fazla olması ve T2b, T2c, T3 klinik evre kanser olması cerrahi sınır pozitifliğinin öngörücüleri olarak bildirilmiştir [10, 11].

Çalışmamızın amacı; radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastaların, preoperatif ve postoperatif dönemlerde yapılan biyokimyasal ve patolojik tetkik sonuçlarının, cerrahi sınır pozitifliğini etkileyip etkilemediğini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. Prostat ile İlgili Temel Bilgiler

2. 1. 1. Prostatın Embriyolojik Gelişimi

Embriyolojik olarak, erkek genital yapılarına doğru gelişim testis determining faktör (TDF) tarafından başlatılmaktadır. İndiferansiye gonadların medullasında, bu belirleyici faktörün varlığına cevap olarak, primitif seks kordlarının büyümesi ve seminifer tübüller ile rete testise farklılaşma gerçekleşmektedir. Seminifer tübüller içerisinde, spermatogonialar bulunmakta ve bu hücreler puberte dönemine kadar sessiz kalmaktadır [12].

Gestasyonun 7. haftasında, embriyonik testis içerisinde, sertoli hücrelerinin gelişimi, müllerian inhibe edici faktör (MİF) adı verilen bir maddenin salınımının başlamasına sebep olmaktadır. MİF, kadın genital yapılarının gelişimi ile ilgili olan müller kanallarının regresyonunu sağlamaktadır. Ayrıca MİF, 8.haftada, Leydig hücrelerini uyararak human koryonik gonadotropin (hCG) etkisi altında testosteron üretilmesine neden olmaktadır [12].

Testosteron, mezonefrik kanal sistemi üzerinde etkili olarak, erkek genital sistemi gelişimini uyarmaktadır. Bunun sonucunda, proksimalde epididim oluşmakta ve bu yapı rezidüel mezonefrik tübüller aracılığıyla rete testise bağlanmaktadır. Buradan distalde, duvarında düz kas içeren bir yapı olan vas deferens bulunmaktadır. Gelişim sırasında, epididimin bittiği bölgeden hemen önce, bir divertikül oluşmakta ve bu divertikül, daha sonra seminal vezikülü oluşturmak üzere laterale doğru büyümektedir [12].

Prostatın gelişimi, gestasyonun 10. ile 12. haftaları arasında, ürogenital epitelin, kendisini çevreleyen mezenşim dokusuna doğru solid epitelyal kordlar şeklinde büyümesi ile başlamaktadır. Bu kordlar şeklinde mezenşim içerisinde büyüme, tomurcuklanmaya benzediği için, bu oluşuma prostatik tomurcuk adı verilmiştir. Prostatik tomurcuğun büyümesi ve daha sonra dallanma oluşumu, kendine özgü bir paterne sahiptir. Bu kendine özgü patern daha sonra, matür prostat

dokusunda bulunan lobar yapılanmanın temelini oluşturacaktır. Yukarıda bahsedilen epitelyal kordlar, gelişimleri sırasında, dışarı doğru büyüdükleri ve bağlantılı olarak kaldıkları üretrayı oluşturan ürogenital epitelden başlayarak, distal uçlarına kadar kanalize olmaktadır. Epitelyal kordlar bu biçimde kanalize olurken, kordları oluşturan epitel yapısı da iki çeşit hücreye farklılaşacaktır. Bu hücreler, lüminal ve bazal hücrelerdir. Bu şekilde, prostatik duktuslar oluşurken, onları çevreleyen mezenşim de bağ dokusu ve düz kas hücrelerine farklılaşacaktır [13].

2. 1. 2. Prostat Histolojisi

Prostat, dış kısmında, zengin vaskülarizasyon içeren, dens irregüler kollejenöz bağ dokusu ve bu bağ dokusu içerisine dağılmış olan düz kas hücrelerinden oluşan ince bir kapsüle sahiptir. Prostatın stroması, kapsülden köken almaktadır, dolayısıyla kapsüle benzer şekilde stromada da düz kas hücreleri bulunmaktadır [14].

Prostatın yapısında, 30 ile 50 arası sayıda, bileşik tübüloasiner gland bulunmaktadır. Bu gland yapıları, üç ayrı konsentrik tabaka halinde organize olmuştur. Bu tabakalar dıştan içe doğru sırasıyla; esas ya da periferal tabaka, submukozal tabaka ve mukozal tabaka şeklindedir. Tabakalarda bulunan glandların her biri üretraya kendi kanalları aracılığıyla açılmaktadır. Mukozal glandlar üretraya en yakın ve prostatın en küçük glandlarıdır. Submukozal glandlar, daha periferde yer almakta ve mukozal glandlara göre daha büyüktür. Periferal ya da esas tabakadaki glandlar ise, üretraya en uzak ve en büyük glandlardır. Esas glandlar, bu özellikleri nedeniyle, prostatın glandüler dokusunun önemli bir kısmını meydana getirmektedir [14].

Prostat glandları, tek katlı prizmatik epitel ve yalancı çok katlı prizmatik epitelden oluşmaktadır. Bu hücrelerde, zengin granüllü endoplazmik retikülüm içeriği, büyük bir golgi cisimciği, çok sayıda sekretuar granüller ve lizozomlar bulunmaktadır. Glandlarda ayrıca, bazal hücreler de bulunmaktadır [14].

Prostat glandlarının lümeninde, sıklıkla, yuvarlak veya oval şekilde corpora amyacea adı verilen oluşumlar gözlenmektedir. Bu oluşumlar, kalsifiye olmuş

glikoproteinden oluşmaktadır. Kişinin yaşı arttıkça corpora amylacea miktarı da artmaktadır [14].

2. 1. 3. Prostat Anatomisi

Prostat, 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında, şekil olarak kestaneyi andıran bir organdır. Yaklaşık ağırlığı 20 gr kadardır [15].

Prostat, pelvik diyafram ile peritoneal kavite arasındaki subperitoneal kompartmana yerleşiktir. Simfizis pubisin posteriorunda, rektumun anteriorunda ve mesanenin inferiorundadır [16].

Prostat, proksimal üretrayı çepeçevre saran, konik şekilli bir organdır. Bir tabanı, bir apeksi, anterior ve posterior yüzeyleri, iki adet inferolateral yüzeyi vardır. Taban kısmı mesanenin boynuna yapışıktır. Apeks kısmı, ürogenital diyaframın süperior yüzeyine dayanmaktadır ve levator ani kasının medial yüzeyi ile temas halindedir. Anterior yüzey dar ve konveks yapıdadır. Anterior yüz ile simfizis pubis arası gevşek bağ dokusu ve venlerle doludur. İnfereolateral yüzeyler iki yanda levator ani kaslarına dayanmıştır. Posterior yüzey düz yapıdadır ve rektumun anterior duvarına yaslanmaktadır [16]. Burada prostat ile rektumu ayıran denonvilliers fasyası bulunmaktadır. Posterior yüz seminal vezikül ve ductus deferensin ampulası ile komşudur [17].

Prostatın kapsülü, ince ancak sağlam fibröz bir zardır, kapsül bez içerisine septumlar yollayarak prostat dokusunu lopçuklara ayırmaktadır. Bu lopçukların kanalları 15–20 kanal ile prostatik sinüse açılmaktadır [15].

Prostatın arterleri: Prostat, inferior vezikal arter, middle rektal arter ve internal pudental arterden beslenmektedir. Bu üç arterden en önemlisi inferior vezikal arterdir. Bu arter, seminal vezikül ve distal üretere dallar verdikten sonra, prostata girmeden önce, dallara ayrılmaktadır. Bunlar üretral dallar ve kapsüler dallardır. Üretral dallar, vezikoprostatik bileşkenin posterolateralinden organa giriş yapar ve prostatın periüretral kısımlarını besler. Posterolateraldeki bu inferior vezikal arter dalı, kavernöz sinirler ile birlikte nörovasküler demetleri oluşturmaktadır, cerrahi

sırasında bu demetlerin korunması önemlidir. Kapsüler dallar ise lateral pelvik fasya içerisinde seyreder ve prostatın dış kısımlarının arterial kanlanmasını sağlarlar [18].

Şekil 1: Prostatın arteriyel kanlanması [18]



Prostatın venleri: Prostat venleri periprostatik venöz pleksusa drene olmaktadır. Periprostatik venöz pleksus vezikal ve pudental venlerle ilişki içerisine girdikten sonra, internal iliak venlere drene olmaktadır [15]. Retropubik yaklaşımla yapılan cerrahi sırasında, pudental pleksus ile olan venöz bağlantılar dolayısıyla, önemli miktarda kanama olabilmektedir.

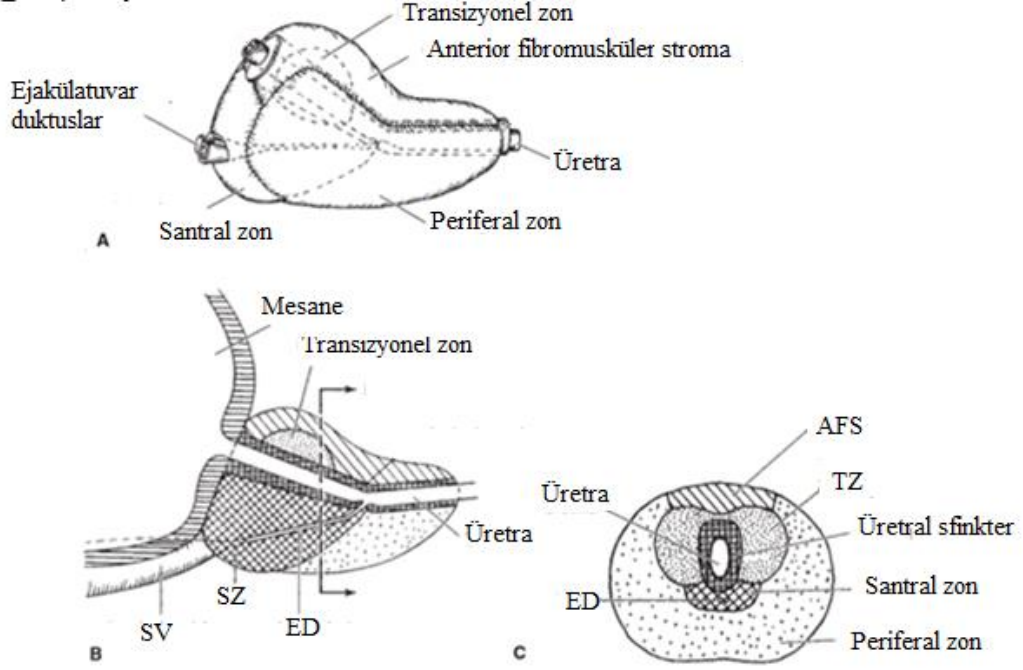
Prostatın sinirleri: Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan çıkmaktadır. Hem sempatik hem de parasempatik sinirler buradan köken almaktadır. Prostata gelen sempatik sinirler, tamamen sekretuar liflerden oluşmaktadır ve arterler ile birlikte posterolateralden prostata giriş yapmaktadır [15].

Prostatın lenfatikleri: Prostatın lenfatik akımı obturatar, internal ve eksternal iliak lenfatik gruplara olmaktadır. Bu lenf gruplarının drenajı ise, ana iliak lenf nodlarına ve daha sonra preaortik lenf nodlarına doğru olmaktadır. Prostatın az sayıda lenfatığı ise sakral ve presiyatik lenf gruplarına drene olur [15, 19].

Prostatın zonal anatomisi: Lobar yapılanmaya göre, prostat, anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olarak 5 tane loba ayrılmaktadır [20]. Ancak günümüzde McNeal'ın ortaya koyduğu prostatın zonal yapılanması kullanılmaktadır. Buna göre, prostatın üç zonu vardır. Bunlar; transizyonel zon, santral zon ve periferik zondur [21]. Transizyonel zon, üretranın çevresinde yer alan nispeten az miktarda gland dokusundan oluşmaktadır. Prostatın % 5'i gibi küçük hacimli bir kısmı olmasına rağmen, benign prostat hiperplazisi (BPH)'nin geliştiği bölüm olması nedeniyle önem arz etmektedir. Santral zon, transizyonel zona bitişiktir ve çoğu zaman bu iki kısmın ayrılması zordur. Periferik zon ise, prostatın glandlarının çoğunu içeren, en büyük glandüler kısımdır ve bu kısım prostat kansinomların en sık geliştiği alandır [22].

Bunlar dışında, prostatın glandüler yapı içermeyen anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter diye iki kısmı daha vardır. Anterior fibromusküler stroma, prostatın anterior kısmını kaplamaktadır. Detrüsör kasından köken alan, fibröz ve muskuler dokulardan oluşan, prostat bezinin yaklaşık olarak % 30'una tekabül eden bir kısımdır. Preprostatik sfinkter ise, üretrayı sarmakta ve düz kastan oluşmaktadır, görevi retrograd ejakülasyona engel olmaktır [15]. Prostatın farklı kesitlerinin şematik gösterimi şekil 2'de verilmiştir [23].

Şekil 2. Prostatın lateral (A), longitudinal (B) ve horizontal (C) kesitlerinin şematik gösterimi [23]



SV: Seminal vezikül, SZ: Santral zon, ED: Ejakülatuar duktuslar, TZ: Transizyonel zon, AFS: Anterior fibromusküler stroma

2. 1. 4. Prostat Fizyolojisi

Prostat süte benzer bir sıvı salgılamaktadır. Bu sıvı yapısında kalsiyum, sitrat, pıhtılaşma sağlayan bir enzim ve profibrinolizin içermektedir. Emisyon sırasında, prostatın kapsülü, vas deferensin kontraksiyonları ile eş zamanlı olarak kasılmaktadır. Böylece, prostatın salgıladığı bu sıvı semene katılabilmektedir. Vas deferensten gelen sıvı içerisinde bulunan, spermin ürettiği metabolik son ürünler nedeniyle asidik bir yapıya sahiptir. Vajinal ortamın da asidik olduğu ve spermin ancak pH 6–7 aralığında fertilizasyonu sağlayabildiği düşünüldüğünde; prostatın bu alkali salgısının spermin fonksiyonları için ne kadar önemli olduğu anlaşılabilir [24].

2. 2. Prostat Kanseri

2. 2. 1. Epidemiyoloji

PKa, dünya genelinde, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser tipidir [1]. Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'da ise erkek kanserleri içerisinde en sık görülen kanser çeşididir [2]. PKa tek başına, erkek kanserlerin % 15'ine tekabül etmektedir. Dünya genelinde, 2012 yılında 1,1 milyon yeni PKa vakasının tanı aldığı ve bu yıl içerisinde 300 binden fazla PKa hastasının öldüğü tahmin edilmektedir [3]. Dünya genelinde PKa insidansı büyük farklılıklar göstermektedir. En yüksek insidans Okyanusya' daki iki gelişmiş ülke olan, Avustralya ve Yeni Zelanda'da gözlenmektedir. Bu iki ülkede ortak insidans 100 binde 111,6 olarak bulunmuştur. Kuzey Amerika'da ise insidans 100 binde 97,22'dir. Bu bölgedeki bir ülke olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde özellikle siyahlarda insidansın çok yüksek olduğu, 100 binde 168,3'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Yine Kuzey ve Batı Avrupa'daki ülkelerde de, insidans yukarıdaki bölgelere yakın şekilde yüksektir. Buna karşılık Orta Asya'daki insidans 100 binde 4,5 ve Doğu Asya'daki insidans 100 binde 10,5 gibi nispeten düşük oranlarda bildirilmiştir [3, 25].

PKa'nın mortalite hızlarının Dünya'daki dağılımı da, insidans hızlarına benzerlik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde mortalite hızları yüksek iken, Orta Asya ve Doğu Asya ülkelerinde mortalite hızları düşüktür [2]. Bir Orta Amerika ülkesi olan Trinidad Tobago 100 binde 44 ile dünyada en yüksek PKa mortalite hızına sahip ülkedir. Benzer şekilde, yine bir Orta Amerika ülkesi olan Küba'da yüksek mortalite hızına sahiptir ve bu oran 100 binde 23,5 olarak bildirilmiştir [3]. Buna karşılık, en düşük mortalite hızının saptandığı ülkeler olan Asya ülkelerindeki mortalite hızlarına bakıldığında, bu oran Çin, Tayland ve Vietnam'da 100 binde 2'lere kadar gerilemektedir. PKa insidansının en düşük olduğu ülkelerden biri olan Moğolistan'da ise mortalite hızı 100 binde 1,5 gibi düşük bir orandadır [26].

Türkiye'de PKa akciğer kanserinden sonra, erkeklerde en sık görülen kanserdir [4]. Türkiye'de PKa insidansı 100 binde 35 olarak bulunmuştur. En yüksek insidans beklendiği gibi 70 yaş üzerindeki kişilerdedir. Türkiye'deki şehirler

incelendiğinde en yüksek insidans 100 binde 43,7 ile İstanbul'da, en düşük insidans 100 binde 17,7 ile Edirne'dedir [5].

2. 2. 2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2. 2. 2. 1. Aile Hikayesi ve Genetik

Yapılan çalışmalarda, ailesinde PKa öyküsü olan erkeklerde PKa'ya yakalanma riskinin, ailesinde PKa öyküsü olmayan erkeklere göre 2 ile 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [27-30].

PKa rekürrens riski ve aile öyküsünün ilişkisini araştırmak amacıyla 38 ayrı araştırmanın verileri kullanılarak gerçekleştirilen bir meta-analizin sonuçlarına göre; PKa rekürrens riski birinci derece akrabalarından birinde PKa öyküsü olan erkeklerde 2,53 kat, babasında PKa öyküsü olan erkeklerde 2,17 kat, erkek kardeşlerinden birinde PKa öyküsü olan kişilerde ise 3,37 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [31].

PKa' nın genetik temelleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 19, 22 ve X kromozomlarında PKa ile ilişkili lokuslar tespit edilmiştir [32-36].

Kadınlarda meme ve over kanseri ile ilişkili bulunan BRCA mutasyonları erkeklerde ise PKa ile ilişkili bulunmuştur [37]. CHEK2 mutasyonu, ATM mutasyonu PKa ile ilişkili başlıca mutasyonlar arasında sayılabilir [38, 39]. Bunlar dışında; 8. kromozomun kısa kolunda gerçekleşen NKX3.1 ve 10. kromozomun uzun kolunda gerçekleşen PTEN mutasyonları ve özellikle agresif PKa vakalarında belirlenen SPOP mutasyonları diğer başlıca mutasyonlardır [40].

2. 2. 2. 2. Prekürsör lezyonlar

PKa için kabul gören iki tane prekürsör lezyon vardır. Bunlar, prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) ve atipik adenomatöz hiperplazi (AAH)'dir [41]. Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), günümüzde, PKa için prekürsör bir lezyon olarak kabul edilmemektedir.

PİN, mimarisi bakımından normal görünümlü asinüs ve duktuslardan oluşan bir yapıya sahiptir ancak bu yapıların yüzeyini kaplayan hücreler sitolojik olarak atipiktir. PİN, nükleoluslarının belirgin olup olmamasına dayanarak, düşük dereceli ve yüksek dereceli diye iki gruba ayrılmaktadır [41]. Düşük dereceli PİN öznel yorumdan etkilendiği ve kanser riski düşük olduğu için patoloğlar tarafından rapor edilmemektedir [42]. Bu yüzden günümüzde, PİN denildiğinde, yüksek dereceli PİN kastedilmektedir ve bu iki sözcük birbirinin sinonimi haline gelmiştir [43].

PİN görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır [44, 45]. Bunun dışında, ırk ve yaşanan coğrafi bölge de PİN görülme sıklığı üzerinde rol oynamaktadır. ABD'de siyahlarda PİN prevelansının beyazlardan fazla olduğu belirlenmiştir [46]. Osaka şehrinde yaşayan Japonların PİN insidansının, ABD'de yaşayan Japonlara göre düşük olduğu tespit edilmiştir [47].

ASAP, patolojik olarak anormal epitel hücreleri ile kaplı küçük asinüslerden oluşmaktadır. Bu asinüsler, görünümleri gereği kanser şüphesi uyandırsalar da patoloğlar tarafından kesin kanser tanısı da konulamamaktadır. Yapılan çalışmalarda, ilk biyopside ASAP tanısı konulup tekrar biyopsi yapılan vakaların % 31-51'inde PKa tanısı konulduğu belirlenmiştir [48, 49].

PKa için prekürsör olabileceği düşünülen bir başka lezyon proliferatif inflamatuvar atrofi (PİA)'dir. PİA atrofi ile birlikte proliferasyon gösteren prostatik epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Prostat kanserli hastalarda inflamatuvar lezyonların sık gözlenmesi, PİA odaklarının PİN ve PKa lezyonlarına yakın gözlenmesi bu lezyonun da PKa için bir prekürsör olabileceğini düşündürmektedir [50, 51].

2. 2. 2. 3. Hormonlar

Androjenler ve etkilerini göstermede aracı olarak kullandıkları androjen reseptörleri, prostatın embriyolojik gelişiminde, daha sonraki büyüme ve gelişiminde ve fonksiyonlarının devam ettirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Nitekim orşiektomize hastalarda prostat dokusunun involüsyona uğradığı ve histolojik olarak incelendiğinde epitelyal hücrelerinin apoptozise uğradığı gösterilmiştir [52, 53].

Testosteron dolaşan androjenin büyük kısmını oluşturmasına rağmen, prostat için daha önemli olan androjen dihidrotestosteron (DHT)'dur. DHT, prostat hücrelerinde 5- α -redüktaz enziminin etkisi ile testosterondan oluşmaktadır [54, 55]. 5- α -redüktaz enziminin iki tipi vardır. Bunlar tip 1 ve 2 olarak adlandırılmıştır. Prostatta ağırlıklı olarak bulunan enzim tip 2'dir [56].

Aynı normal prostat dokusu gibi, kanserli prostat dokusu da büyüme yönünden androjenlere bağımlıdır [57]. Nitekim, PKa önikoidlerde ve 5- α -redüktaz enziminin konjenital olarak eksik olduğu kişilerde görülmemektedir. Yine, 5- α -redüktaz düzeyinin düşük olduğu kişilerde, PKa riskinin de düşük olduğu belirlenmiştir [58].

PKa hastalarının %80 ile %90 kadarı başlangıç aşamasında hormona duyarlıdır. Bu hastalar serum androjen düzeyinin azaltılmasına ve androjen reseptör aktivitesinin inhibisyonuna dayanan tedavi yöntemlerine cevap vermektedir [59, 60]. Fakat hastalar, androjen ablasyon tedavisi sonrası, genellikle hormon refrakter hale gelmektedir [61].

2. 2. 2. 4. Obezite

Obezite, PKa'nın agresifliğini ve mortalitesini arttırmaktadır. Obezitenin, düşük dereceli PKa riskinin azaltırken, yüksek dereceli PKa riskini arttırdığı bulunmuştur [62]. PKa hastalarında VKİ arttıkça, PKa'ya spesifik mortalitenin arttığı gösterilmiştir [63].

2. 2. 2. 5. Diyet Faktörleri

Avustralya ve Yeni Zelanda’da ortak PKa insidansı 100 binde 111,6 Kuzey Amerika’da ise insidans 100 binde 97,22’ dir. Buna karşılık Orta Asya’daki insidans 100 binde 4,5 ve Doğu Asya’daki insidans 100 binde 10,5 gibi nispeten düşük oranlarda bildirilmiştir [3, 25]. Bu durumun nedenini araştıran bir çalışmada, Osaka şehrinde yaşayan Japonların PİN insidansının, ABD’de yaşayan Japonlara göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, batı tipi beslenme şeklinin insanlarda PKa riskini arttırdığının düşünülmesine neden olmuştur [47]. Ancak, yapılan çalışmalarda diyet PKa ilişkisi ile ilgili kesin yargıya varılamamıştır [64, 65]. Diyetle PKa ile ilişkili olan faktörler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: PKa ile ilişkili olabilecek diyet faktörleri

Diyet faktörü	Açıklama
Alkol	Fazla miktarda alkol alımı artmış PKa riski ile birlikte [65]
Süt ürünleri	Süt ürünleri içerisinde fazla miktarda alınan proteinin PKa riskini arttırdığı gösterilmiştir [66]
Yağ	Diyette alınan yağda kızartılmış gıdalar ile PKa arasında ilişki olduğu bulunmuştur [67].
Likopen	Likopen alımının PKa riskinde anlamlı bir düşüş sağlamadığı belirlenmiştir [68].
Et	Kırmızı et ya da işlenmiş etin PKa riskini arttırmadığı tespit edilmiştir [64].
Fitoöstrojenler	Fitoöstrojenler ile beslenmenin PKa riskini azalttığı gösterilmiştir [69].
Vitamin D	Normalden düşük ya da normalin

	üzerinde değerlere sahip serum D vitaminin, özellikle yüksek dereceli PKa'ya yakalanma riskini arttırdığı belirlenmiştir [70].
Vitamin E ve Selenyum	Serumdaki selenyum düzeyi ile PKa riski arasında ters ilişki vardır [71]. Ancak, selenyum ve vitamin E besin desteklerinin PKa riskini azaltmadığı tespit edilmiştir [72].

2. 2. 2. 6. Yaş

Yaş PKa için önemli bir risk faktörüdür. Kırk yaş altında PKa nadir görülürken, yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır [73]. 39 yaş altında görülme sıklığı 1 / 10000; 40 – 59 yaş görülme sıklığı 1 / 139 ve 60 – 79 yaş görülme sıklığı 1 / 8' dir [74].

2. 2. 2. 7. Irk ve Yaşanan Coğrafya

Batı toplumlarında yaşayan erkeklerde PKa'nın, Doğu Asya'da yaşayan erkeklere göre daha sık gözlemlendiği bilinmektedir. Bununla birlikte Doğu Asyalı erkekler Kuzey Amerika'ya yerleştiklerinde, ikamet ettikleri yıl sayısı arttıkça PKa riskleri arttığı gösterilmiştir. Bu artış doymuş yağ alımının artmasına ve batı tipi beslenmeye bağlanmıştır [75].

PKa insidansı ve mortalite hızı ile ilgili ABD'de yapılan çalışmalarda, siyah ırkta PKa insidansının beyaz ırka göre daha fazla olduğu ve mortalite hızının da iki katından daha fazla olduğu belirlenmiştir [76].

2. 2. 2. 8. Diğer

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların da PKa insidansını arttırdığı bilinmektedir. Gonore hikayesi olan erkeklerde PKa riski, hiç gonore hikayesi olmayanlara göre 1,3 kat artmıştır [77]. Birçok kanserin etyolojisinde yer alan tütün bağımlılığı da PKa mortalitesini 1,2 kat arttırmaktadır [78]. Mesleksel olarak kadmiyuma maruziyeti ile PKa arasında bir ilişki saptanmıştır [79]. Bunlar dışında, ayda 21 ve daha fazla sıklıkta ejakülasyonun PKa riskini %20 azalttığı tespit edilmiştir [80]. Egzersizin de PKa için koruyucu olduğu bildirilmektedir [81]. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, düzenli aspirin kullanımının PKa'ya karşı koruyucu olduğuyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiş ve kesin karara ulaşılamamıştır [82, 83].

2. 2. 3. Patoloji

Prostat kanserlerinin %95'ini adenokarsinomlar oluşturur, geriye kalan kanserlerin %90'ını ise transizyonel hücreli karsinom oluşturur, %10'luk kısmı ise nöroendokrin kanserler ve sarkomlar meydana getirir [23].

Adenokarsinom, prostat glandlarının duktal ya da asiner epitelyum hücrelerinden gelişmektedir. Çoğunlukla periferel zonda yerleşik olmaktadır ve yine çoğunlukla multifokal olarak gözlenmektedirler. Adenokarsinomlar genellikle, orta derecede diferansiye olmuş, iyi sınırlı, prostatın gerçek glandüler dokusuna kısmen benzeyen bir yapıya sahiptir [41].

PKa'nın histolojik sınıflandırmasında Gleason skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlamada, dokuya, glandular diferansiyasyon durumuna göre 5 üzerinden bir puan verilir. Bu puanlamada, iyi diferansiye paterndeki tümör dokusu 1 puan almaktadır, hiç diferansiyasyon göstermeyen patern ise 5 puan almaktadır. Ancak, incelenen tümör dokusu genellikle birden fazla sayıda patern göstermektedir. Bu da skorlamada bir sorun yaratmaktadır. Bu sorunu aşmak amacıyla, tümörde en fazla bulunan paternin aldığı puan ile en fazla bulunan ikinci paternin puanının toplanması çözümlü bulunmuştur. Bu iki puanın toplamı gleason skorunu vermektedir [84]. Bu derecendirme sistemindeki mevcut sorun, iki patern toplamı 7 olan, 3+4 hastalar ile 4+3 hastaların prognozlarının aynı olmayışıdır. Gleason skoru 4+3 hastaların

prognozu 3+4 olanlara göre daha kötüdür [85]. Bu nedenle 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP), PKa'yı diğer karsinomların derecelendirme sistemlerine benzer hale getirmek ve Gleason skoru 7 olan hastalardaki prognostik karmaşayı ortadan kaldırmak ve iyi diferansiye PKa vakalarının çoğunlukla Gleason skoru 6 alması nedeniyle, alternatif bir derecelendirme sistemi önermiştir. Bu derecelendirme sisteminde 5 tane kategori vardır (Tablo 2) [86].

Tablo 2: Gleason skorlaması ve ISUP dereceleri [86]

Gleason skorlaması	ISUP dereceleri
2–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4; 3+5; 5+3)	4
9–10	5

Gleason skoru 7 olmasına karşın 3+4 ve 4+3 olan hastaların farklı risklere sahip olması; aynı şekilde, 8 olanlar ile 9–10 olanların farklı risklere sahip olması ISUP dereceleme sisteminin kullanımını destekleyen bulgulardır [85].

2. 2. 4. Semptom ve Bulgular

PKa sıklıkla asemptomatiktir. Semptomlar varsa, bu çoğunlukla, lokal ileri PKa'nın ya da metastatik hastalığın göstergesidir. Obstrüktif belirtiler olabilir, bu belirtilerin nedeni tümörün üretraya veya mesane boynuna doğru uzanım göstermesidir [23]. Bazı hastalarda hematüri, sık idrara çıkma, idrar yapamama, damlama gibi belirtiler gözlenebilir [87].

PKa kemiklere metastaz sonucu kemik ağrılarına neden olabilir. Vertebral metastaz spinal korda baskı sonucu alt ekstremitelerde kas zayıflığı ve paresteziye, üriner inkontinansa neden olabilmektedir [23].

Parmakla rektal muayene (PRM) sırasında prostatta endürasyon fark edilebilir. Bazen lokal ileri PKa'da lenfatiklerin tutulumuna bağlı alt ekstremitelerde lenfödem görülebilir [23].

2. 2. 5. Tanı

PKa tanısında öncelikli amaç, hastaların asemptomatik oldukları, erken aşamada yakalanmasıdır. PSA'nın kullanılmaya başlanmasından önce, PRM tek başına kullanılmaktaydı, günümüzde ise PRM, PSA ile kombine olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde, PKa için PSA ile sistematik tarama yapılması gerekliliği tartışma konusu olmaya başlamıştır. Sistematik taramanın, aşırı tanı ve tedaviye yol açarak olumsuz sonuçlara neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır [88, 89]. Bu yüzden, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kişilere, sistematik tarama testlerinin potansiyel risk ve yararları hakkında bilgi verilmeden PSA'ya başvurulmamasını önermiştir [90]. EAU kılavuzunda tarama testi önerileri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: EAU rehberi erken tanı önerileri [90]

Öneriler	Kanıt Değeri *
Potansiyel risk ve yararları hakkında bilgi verilmeden PSA testi uygulanmamalıdır	3
İyi performans statüsü ve en az 10–15 yıl yaşam beklentisi olan, iyi bilgilendirilmiş erkekler için, kişisel riske göre belirlenmiş bir erken tanı stratejisi oluşturulmalıdır	3
Yüksek PKa riski olan, iyi bilgilendirilmiş erkeklere erken PSA testi önerilmelidir: <ul style="list-style-type: none">▪ > 50 yaş▪ > 45 yaş ve ailesinde PKa hikayesi▪ > 45 yaş Afro - amerikan	2b
Başlangıçta risk durumu aşağıdakilerden biri olan hastalara, kişisel riske göre belirlenmiş (başlangıç PSA değerleri baz alınarak) iki yıllık takip aralıkları olan bir strateji belirlenmelidir <ul style="list-style-type: none">▪ 40 yaşında, PSA değeri > 1 ng/ml olan erkekler▪ 60 yaşında, PSA değeri > 2 ng/ml olan erkekler (Yukarıdaki risklere sahip olmayan hastalarda taramayı 8 yıl ertele)	3
PKa erken tanısı ile ilgili taramanın sonlandırma kararı, kişinin yaşam beklentisi ve performans skoruna bakarak verilmelidir (Yaşam beklentisi < 15 yıl olan erkekler, muhtemelen erken tanıdan fayda görmeyecektir)	3

* Oxford merkezli kanıta dayalı tıp kanıt düzeyi sistemi kullanılmıştır.

PKa tanısında öncelikle PRM ve/veya artmış PSA değerleri şüphelenmeye neden olur. Kesin tanı, biyopsi sonucunda ya da başka bir endikasyon ile yapılan transüretal rezeksiyon ve prostatektomi materyallerinden yapılan histopatolojik inceleme sonucunda koyulmaktadır.

EAU yayınladığı kılavuzda PKa tanısı ile ilgili bazı öneriler yapmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: EAU rehberi klinik tanı önerileri [90]

Öneriler	Kanıt Değeri*
Transüretral rezeksiyonu bir kanser teşhis aracı olarak kullanmayın	2a
ISUP 2014 Gleason derecelendirme sistemini kullanın	2a
Semptomatik hastalarda biyopsi kararını PRM ve PSA değerine göre alın	2b
Transizyonel zon biyopsilerini başlangıçta kullanmayın çünkü kanser belirleme oranları düşüktür	2b
Başlangıç tanısı için, ultrason eşliğinde, 10–12 kordan alınan sistematik transrektal ya da transperineal periferal zon biyopsileri uygulayın	2a
Transrektal prostat iğne biyopsileri, hasta antibiyotik tedavisi altındayken alınmalıdır	1b
Transrektal prostat iğne biyopsileri için, lokal anesteziikleri periprostatik infiltrasyon yolu ile uygulayın	1a
Farklı bölgelerden alınan kor biyopsilerinin patolojik değerlendirme ve raporlama için ayrı ayrı yönlendiğine emin olun.	3
Prostatektomi spesmenlerinin değerlendirilmesi sırasında 2010 ISUP rehberine bağlı kalın	3

* Oxford merkezli kanıta dayalı tıp kanıt düzeyi sistemi kullanılmıştır.

2. 2. 5. 1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PKa genellikle prostatın periferal zonunda yerleşmiş olarak bulunduğu için PRM bazı hastalarda tümörün tespit edilmesini sağlayabilmektedir [91]. Periferik zondaki bir tümörün boyutu 0,2 ml olduğunda PRM sırasında tespit edilebilir hale gelmektedir [92]. Prostat kanserli hastaların %18' inde, PSA'ya bakılmaksızın, sadece parmakla rektal muayene ile tanı konulabildiği gösterilmiştir [93]. PRM'nin pozitif prediktif değeri, PSA değerine göre değişkenlik göstermektedir. PSA değeri

0–2,9 ng/ml iken, % 4–11 arasında, PSA değeri 3–9,9 ng/ml iken % 33–83 arasında değişmektedir [94].

2. 2. 5. 2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat Spesifik Antijen (PSA) 1970 yılında keşfedilmiştir [95]. Daha sonraları, PSA'nın PKa için bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir [96]. PKa tanısında PSA'nın kullanılmaya başlanması önemli bir dönüm noktası olmuştur. PSA, günümüzde, tek başına tanı yöntemi olarak karşılaştırıldığında PRM'ye göre daha iyi bir tanı yöntemidir. PSA'nın sensitivitesi, spesifitesi ve pozitif prediktif değeri sırasıyla %72,1; %93,2; %25,1 iken PRM'nin aynı değerleri sırasıyla %53,2; %83,6 ve %17,8'dir [97, 98]. Bununla birlikte, PSA PKa'ya spesifik bir belirteç değildir. BPH ve prostatit gibi benign hastalıklarda da artabilmektedir [99]. PSA'nın PKa için kesin bir sınır değeri de yoktur ve yaşa göre de değerler değişmektedir [100].

PSA prostatın glandüler epitelinden salgılanan bir maddedir PKa olmayan erkeklerde genel olarak yaşa ve prostat boyutuna göre değişiklik göstermektedir. Prostat patolojisi olmayan erkeklerde, PSA'nın değeri her yıl bir önceki yıla göre %3,2 artışa uğramaktadır [101].

PSA'nın PKa için kesin bir sınır değeri olmamakla beraber, 4 ng/ml altındaki PSA değerlerinin PKa için düşük riskli olduğu belirlenmiştir [102]. Bu sınırın altındaki PSA değerlerinde PKa riskleri, 18 binden fazla erkeğin katıldığı bir çalışma ile belirlenmiştir (Tablo 5) [103].

Tablo 5: Düşük PSA değerlerindeki PKa riskleri [103]

PSA değeri (ng/ml)	PKa riski (%)
0,0–0,5	6,6
0,6–1,0	10,1
1,1–2,0	17,0
2,1–3,0	23,9
3,1–4,0	26,9

PSA'nın kansere özgü olmayıp organa özgü olması, düşük değerlerinde de kanser tespit edilebilmesi PSA'nın sensitivite ve spesifitesinin artırılmasını doğurmuştur. Bu amaçla serbest/total PSA, kompleks PSA, PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı, yaşa özgü PSA değerleri geliştirilmiştir.

Yaşa özgü PSA: Yaşa özgü PSA normal değerleri; 40–49 yaş arasında 0–2,5 ng/ml, 50–59 yaş arasında 0–3,5 ng/ml, 60–69 yaş arasında 0–4,5 ng/ml ve 70–79 yaş arasında 0–6,5 ng/ml'dir (Tablo 6) [101]. Yaşa göre PSA ile genç yaştaki hastalarda PSA'nın duyarlılığı, yaşlı hastalarda ise özgüllüğü artırılmaya çalışılmıştır. Ancak bununla yaşlı hastalarda daha çok kanser atlanır.

Tablo 6: Yaşa özgü PSA

Yaş aralığı	PSA normal değerleri (ng/ml)
40–49	0–2,5
50–59	0–3,5
60–69	0–4,5
70–79	0–6,5

PSA hızı: PSA değerindeki yıllık değişimi gösterir. Normalde erkeklerde, yaş ile birlikte her yıl PSA değerinde bir artış olmaktadır [101]. PSA hızı 0,35 ng/ml/yıl

üzeri olan kişilerin 0,35 ng/ml/yıl altı olan kişilere göre prostat kanserinden ölüm risklerinin anlamlı düzeyde artmış olduğu bulunmuştur. PSA hızına göre PKa tanısındaki sensitivite ve spesifiteler aşağıda verilmiştir (Tablo 7) [104].

Tablo 7: PSA hızının farklı yaş gruplarındaki etkinlikleri [104]

PSA hızı (ng/ml/yıl)	< 50 yaş		≥ 50 yaş	
	Sensitivite	Spesifite	Sensitivite	Spesifite
0,1	95,2	41,0	95,0	26,1
0,2	85,7	62,1	91,2	44,1
0,3	71,4	73,2	88,6	54,8
0,4	71,4	78,8	86,2	62,0
0,5	71,4	81,7	82,4	67,7
0,6	71,4	83,7	78,6	71,6
0,7	66,7	85,6	74,6	75,6
0,75	66,7	86,3	73,4	77,1

PSA dansitesi: PSA değeri prostat glandüler epitelinden salgılanmasından dolayı prostatın büyüklüğünden etkilenmektedir [105]. Bu özellik, BPH durumunda PSA'nın artması sonucu, PSA'nın PKa tanısındaki etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır. Bu yüzden, PSA dansitesi kavramı geliştirilmiştir. PSA dansitesi, dokunun 1 gramındaki PSA değerinin ng/ml cinsinden ifadesidir ve birimi ng/ml/gram'dır. PSA dansitesi için sınır değer olarak 0,15 ng/ml/gram önerilmiştir [106]. PSA dansitesi tanıdan çok tedavide prognostik role sahiptir [107] Esasında bu ölçümlerin tek başına PSA ile karşılaştırıldığında PSA'dan daha fazla bir bilgi sağlamadıkları gösterilmiştir [108].

Serbest/total PSA: PSA serumda birden çok moleküler formlarda bulunur. Yaklaşık olarak %70–90 kadarı serum proteinlerine bağlı formdadır. Bu proteinlerin başlıcası α_1 -antikimotripsin ve α_2 -makroglobulindir. PSA'nın geriye kalan %10–30'u serbest formda bulunur, bu yüzden serbest PSA olarak adlandırılır [109-111]. Serbest PSA'nın total PSA içerisindeki yüzdesi özellikle PKa'nın BPH ayırıcı tanısının

yapılmasında yardımcı bir yöntem olabileceği gösterilmiştir. PKa'da serbest/total PSA oranı BPH'ye göre düşüktür [112]. PSA'nın 4 – 10 ng/ml arasında olduğu durumda, biyopsi kararını almada, serbest/total PSA için eşik değer olan % 25 baz alındığında, biyopside hastaların % 95' ine tanı konulduğu ve gereksiz olarak yapılan biyopsi oranının % 20 azaltıldığı bildirilmiştir [113].

PSA ikiye katlanma zamanı: PSA ikiye katlanma zamanı PSA hızı gibi, PSA'nın zaman içerisindeki değişimini gösteren bir ölçümdür. PSA düzeyinin ikiye katlanma süresinin ay olarak ifade edilmesidir. Radikal prostatektomi yapılan hastaların takibinde metastaz gelişip gelişmediğinin izlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, ikiye katlanma zamanı 10 aydan az olan kişilerde metastatik hastalık gelişiminin daha erken olduğu bulunmuştur [114].

Prostat kanseri antijen 3 (PCA3): İlk kez 1999 yılında, radikal prostatektomi spesmenlerinde, kanserli doku ile komşu prostat dokusunda yapılan karşılaştırmalar sonucunda prostata spesifik bir genin mRNA ekspresyonunun PKa'lı dokuda anlamlı şekilde fazla olduğu bulunmuştur. Bu gene ilk olarak differential display clone 3 (DD3) adı verilmiştir [115]. Daha sonra, adı PKa ile ilişkilendirecek şekilde prostat kanseri antijen 3 (PCA3) olarak değiştirilmiştir [116]. PCA3 normal prostat dokusunda ve BPH'li hastaların prostat dokusunda düşük ekspresyon gösterirken, PKa'lı hastaların spesmenlerinde sıklıkla yüksek ekspresyon göstermektedir [115, 117]. Bir çalışmada, PSA değeri 3–15 ng / ml olduğu kişilerde, PRM sonrası incelenen idrar sedimentlerinde PSA ve PCA3'ün PKa tanısındaki başarıları araştırılmıştır ve PCA3'ün %65 sensitivite ve %66 spesifisiteye sahip olduğu buna karşılık PSA'nın %65 sensitivite ve %47 spesifisiteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu bulguya dayanarak PCA3' ün PSA' ya göre PKa tanısında daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır [118].

Prostat sağlık endeksi (PHI): Prostat sağlık endeksi (PHI), total PSA, serbest PSA ve serbest PSA'nın bir formu olan proPSA değerleri kombine edilerek ortaya çıkarılan bir skordur. Artmış PHI 4,7 kat artmış PKa riski ile ilişkilidir. Sonuçlarının yaş ve prostat volümünde etkilenmemesi PSA'ya karşı bir avantajdır [119].

4K skoru: Avrupa’da yapılan birkaç retrospektif kohort araştırmasının sonucunda Total PSA, serbest PSA, intakt PSA ve human kallikrein 2 (hk2) değerleri ile yaş, PRM bulguları, prostat biyopsisi hikayesi bileşenlerinden oluşturulan skordur [120-122]. 4K skorunun PKa tanısındaki değerini araştıran bir çalışmada 4K skoru için AUC değeri 0,83 ve total PSA için AUC değeri 0,68 olarak bulunması 4K skorunun tanısal değerinin total PSA’dan daha fazla olduğunu göstermektedir [123].

2. 2. 5. 3. Transrektal Biyopsi

PKa kesin tanısı, patolojik değerlendirme sonucu ile konulmaktadır. PRM ve PSA ile şüphelenilen hastalara biyopsi yapılır. Biyopsi, transrektal ultrasonografi rehberliğinde yapılır, transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsisi, biyopsi için altın standart yöntemdir [124].

Biyopsi 10 ya da 12 kordan bilateral olarak, apekten bazala kadar, mümkün olduğunca posterior ve lateralden alınmalıdır. Şüphelenilen başka alanlar da varsa oralardan da kor biyopsileri alınmalıdır. Biyopside önemli olan başka bir konu, kordardan alınan örneklerin her birinin raporlanmaya ayrı ayrı yollanması ve ayrı ayrı raporlanması gerekliliğidir [125-127].

Biyopsinin kontraendikasyonları, biyopsi öncesindeki 6 hafta içerisinde bakteriyel prostatit geçirmiş olmak, perirektal abse, kanama diyatezi ve rektum kanseri tanısı almış olmaktır [90].

Biyopsi alınacak olan hastaya öncesinde, oral ya da intravenöz kinolonlar başlanmalıdır [128]. Günümüzde, profilaksi olarak kullanılan kinolonlara karşı gelişen direnç nedeniyle, hastalarda şiddetli enfeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır [129, 130]. Enfeksiyon dışındaki diğer sık görülen komplikasyonlar arasında, hematospermi, 1 günden fazla süren hematüri, persistan dizüri, ateş, vazovagal atak, rektal kanama, erektil disfonksiyon ve sepsis vardır [130].

Hastalarda, başlangıç biyopsisi negatif ise, bazı endikasyonlarda tekrar biyopsilerin yapılması gerekir (Tablo 8).

2. 2. 5. 4. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG)

Konvansiyonel ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemelerin kombinasyonuna multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) denilmektedir. Bu yöntemle tümörün lokalizasyonunu belirlemenin yanında difüzyon ağırlıklı MRG, dinamik kontrastlı MRG, MR spektroskopi ile tümörün davranışları hakkında da bilgi edinilebilmektedir [131].

Bu yöntemde, T2 ağırlık konvansiyonel MRG anatomik yapıların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. T2 ağırlıklı MRG, bilgisayarlı tomografiye göre yumuşak doku rezolüsyonu daha iyi gösterir. Bu nedenle PKa görüntülemesinde tercih edilmektedir [132, 133]. T2 ağırlıklı sekansa periferel zondaki normal prostat glandüler dokusu hücrelerin su içeriğinin fazlalığından dolayı yüksek sinyal intensitesi göstermektedir. PKa dokusu ise, normal glandüler dokuya göre daha düşük sinyal intensitesi göstermesi ile karakterizedir. Ancak, bu görünüm PKa'ya has bir görünüm değildir. Radyolojik olarak ayırıcı tanısında hemoraji, prostatit düşünülmelidir [134]. Transizyonel zon söz konusu olduğunda, BPH'nın da PKa ile birlikte bulunabilmesi ve aynı şekilde hipointens görünmesi nedeniyle inceleme daha zor olabilmektedir [135].

T2 ağırlıklı sekans, PKa'nın ekstrakapsüler yayılımın gösterilmesi için faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntülemelerde ekstrakapsüler yayılım periprostatik yağ dokusu içerisine doğru direkt yayılım olarak görülebildiği gibi rektoprostatik açının obliterasyonu ile de saptanabilmektedir [136, 137].

T2 ağırlıklı MRG'nin PKa görüntülemesinde sensitivitesini ve spesifitesini araştıran çalışmalarda sensitivitesinin %51–91 arasında değiştiği, spesifitesinin ise %27–91 arasında değiştiği bildirilmiştir [138-141].

Moleküler difüzyon, dokudaki sellülarite ve membran integritesi ile ters orantılıdır, difüzyon ağırlıklı MRG'de suyun difüzyonunun ölçümü ile benign ve malign prostat dokusu arasında ayırım yapılmaktadır [142]. PKa dokusunda normal prostat dokusuna göre artmış stroma ve azalmış ekstrasellüler boşluklar nedeniyle su difüzyonu kısıtlanmıştır. Difüzyon ağırlıklı MRG'de normal prostat dokusu yüksek b değerlerinde düşük intensite göstermektedir, PKa dokusu ise yüksek b değerlerinde

yüksek intensite göstermektedir [143]. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin PKa için sensitivitesi %76–88 arasında, spesifisitesi %84–86 arasında değişmektedir [144].

Tablo 8: Tekrar biyopsi için endikasyonlar [90]

Endikasyon	PKa riski
Artışta olan ya da persistan olarak yüksek olan PSA	-
Şüpheli PRM	%5–30
ASAP	%40
3 ya da daha fazla biyopsi bölgesinde yüksek dereceli PIN	Yaklaşık olarak %30
Yüksek dereceli PIN' e yakın yerleşmiş atipik glandlar	%50
Tek bulgu olarak intraduktal karsinom olması	> %90
Pozitif mpMRI	%34-68

2. 2. 6. Evreleme

PKa evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9: TNM evrelemesi [90]

T – Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
T1	Palpe edilemeyen klinik olarak belirsiz tümör T1a = Tümör rezekte edilen dokunun %5 ya da daha azında insidental olarak bulunmuştur T1b = Tümör rezekte edilen dokunun %5'inden daha fazlasında insidental olarak bulunmuştur T1c = Tümör iğne biyopsi (PSA yüksekliği gibi bir nedenle) ile belirlenmiştir
T2	Palpe edilebilen, prostata sınırlı tümör T2a = Tümör bir lobun yarısını ya da daha azını tutmuştur T2b = Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuştur, ancak iki lobu değil T2c = Tümör iki lobu birden tutmuştur
T3	Prostatik kapsülünü tutmuş* T3a = Unilateral ya da bilateral ekstrakapsüler tutulum (Mikroskopik mesane boynu tutulumu dahildir) T3b = Tümör seminal vezikülleri tutmuştur
T4	Tümör fikse ya da seminal vezikül dışındaki komşu yapılara invaze olmuş: Eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ya da pelvik duvar
N – Bölgesel lenf nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M – Uzak metastaz**	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
	M1a = Bölgesel olmayan lenf nodu
	M1b = Kemik
	M1c = Diğer bölge

* Tümör prostatik apekse invaze olmuş ya da prostatik kapsül tutulmuş ancak kapsül aşılmamış ise evre T3 değil T2'dir.

** Birden fazla bölgede metastaz varsa en ileri kategori (M1c) kullanılır.

Patolojik evreleme (pTNM), histopatolojik doku incelemesi ile yapılmaktadır ve T1c ile T2 klinik evreleri dışında genellikle klinik evre ile paraleldir. Radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak konfirme edilen prostata sınırlı PKa'ların tümü patolojik T2 (pT2) evresindedir ve artık Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) pT2 evresinin alt evrelerini tanımamaktadır [145].

EAU PKa hastalarını, PSA değeri, Gleason skoru (GS) ve evrelerine göre nüks riski gruplarına ayırmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: EAU nüks riski grupları [90]

Tanımlama			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10–20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Herhangi bir PSA değeri
GS < 7 (ISUP derece 1)	GS = 7 (ISUP derece 2 ya da 3)	GS > 7 (ISUP derece 4 ya da 5)	Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP derece)
cT1–2a	T2b	T2c	cT3–4 ya da cN+
Lokalize			Lokal ileri

2. 2. 7. Tedavi

Tedavi planlanırken hastanın yaşı, yaşam beklentisi, evre ve risk grubu göz önünde bulundurulması gereken başlıca parametrelerdir. Hastanın bu özellikleri göz önünde bulundurularak tedavi modaliteleri arasında seçim yapılmaktadır. Tedavi modaliteleri; aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, hormonal terapi ve yeni geliştirilmekte olan kriyoterapidir [146].

PKa tedavisi anlatılırken genellikle; lokalize hastalık, lokal ileri hastalık ve metastatik hastalık için tedaviler ayrı ayrı anlatılmaktadır. Bu bölümde, sadece lokalize hastalığın tedavisi anlatılacaktır.

Lokalize evrede, kanser, prostat içerisine sınırlıdır. Bu evrede tedavi, düşük, orta ve yüksek derecede riskli hastaların tedavisi olarak üçe ayrılır.

2. 2. 7. 1. Aktif izlem ve Bekle Gör

Aktif izlem ve bekle gör PKa'ya has iki ayrı konservatif yaklaşımdır. Bekle gör, hastaların palyatif tedavi için, metastaz gelişene kadar takip edilmesidir. Aktif izlem yaklaşımı ise, hastanın primer tedavi için bekletilmesi ve bu sırada biyokimyasal ve histopatolojik olarak takip edilmesini içerir [147]. Uzun dönemli takipte, hastalar düşük riskli lokalize hastalığa sahip olsalar da hastalık tedavi edilmediği takdirde kanserin lokal progresyonunun ve uzak metastaz riskinin önemli derecede olduğu belirlenmiştir [148]. Lokalize hastalığın doğal seyrinin belirlendiği bir çalışmada, 32 yıllık takipte lokal progresyon oranı %41,4, uzak metastaz oranı ise %18,4 olarak bulunmuştur [149]. Bu yüzden aktif izlem yaklaşımına başvurulurken dikkatli olunmalıdır.

Aktif izleme alınacak hastaların seçimi ile ilgili belirlenmiş kesin kriterler yoktur. Gleason skorunun 6 olması, tümör pozitif kor sayısının 2–3 olması, tümör pozitif korlarda kanser etkileniminin %50'nin altında olması, hastanın klinik evre T1c ya da T2a olması, PSA'nın < 10 ng / ml olması ve PSA dansitesinin < 0,15 ng/ml/cc olması en çok kabul gören kriterlerdir [150, 151].

Hastalara aktif izlem sırasında, en az yılda bir defa olmak üzere PRM, en az her altı ayda bir olacak şekilde PSA, en az 3–5 yılda bir takip biyopsileri uygulanmalıdır [90].

Tablo 11: Aktif izlem ve bekle gör tedavisi [90]

	Aktif izlem	Bekle gör
Tedavinin amacı	Tedavi edici	Palyatif
Takip	Önceden belirlenmiş rehber	Hastaya özel
Değerlendirme ve markerların kullanımı	PRM, PSA, Tekrar Biyopsi, mpMRI*	Önceden belirlenmemiştir
Yaşam beklentisi	> 10 yıl	< 10 yıl
Amaç	Sağkalımı olumsuz yönde etkilemeden tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmek	Tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmek
Yorum	Düşük riskli hastalar uygulanır	Tüm evrelerdeki hastalara uygulanabilir

* PRM: Parmakla rektal muayene, mpMRI: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

2. 2. 7. 2. Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi prostatın kapsülü ile birlikte seminal vezikül ile birlikte çıkarılması işlemidir ve lokalize PKa için altın standart cerrahi tedavi yöntemidir [152]. PKa'da, metastazı azalttığı ve mortaliteyi azalttığı randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir [153, 154].

Radikal prostatektomide amaç hastalığı eradike ederken bir yandan da mümkünse potensi ve kontinansı da muhafaza etmektir [155].

Radikal prostatektomi için ideal hastalar; komorbiditesi olmayan ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalardır. Radikal prostatektomi için belirlenmiş bir üst yaş limiti yoktur. Bununla birlikte yaşlı erkeklerin PKa spesifik mortalitesinin diğer sebeplerden kaynaklanan spesifik mortalite hızlarından daha düşüktür [156]. Hastalarda radikal prostatektominin tercih edilip edilmeyeceğine karar verirken, yaşam beklentisi yaştan daha önemlidir [157].

Prostatektomi üç farklı yaklaşım ile uygulanabilmektedir; açık, laparoskopik ya da robotik yöntem. Açık cerrahi, kendi içerisinde ikiye ayrılmaktadır. Bunlar perineal prostatektomi ve açık retropubik yaklaşımdır. Perineal yaklaşımın avantajı, retropubik yaklaşıma göre daha az miktarda kan kaybına neden olması ve operasyon süresinin daha kısa sürmesidir [158]. Dezavantajları, pelvik lenf nodu disseksiyonu için uygun olmaması, rektal yaralanmalara riskinin daha yüksek olması ve bazen postoperatif fekal inkontinansa yol açabilmesidir [159].

Bir başka tedavi şekli laparoskopik prostatektomidir. Laparoskopik prostatektomi transperitoneal ya da ekstraperitoneal yaklaşım ile uygulanabilmektedir. Ekstraperitoneal yaklaşımın lojistik kısıtlamaları var iken transperitoneal yaklaşım lenfadenektomiye kolaylaştırmaktadır. Ancak ekstraperitoneal yaklaşıma göre intestinal ve vasküler yapılara zarar verme olasılığını arttırmaktadır [160].

Laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye üstünlüğü olarak, daha az kan kaybına neden olarak daha az transfüzyon ihtiyacı duyulması, kozmetik açıdan kabul edilebilirliği, normal hayata dönüşün daha kısa olması gösterilebilir [161-163].

Da Vinci cerrahi sisteminin ortaya çıkışından bu yana, robotik prostatektomiler her geçen gün daha da yaygınlaşmakta ve popüler hale gelmektedir. Robotik cerrahinin açık cerrahiye göre daha az kan kaybına neden olduğu ve hastanede yatış sürelerinin kısa olduğu ancak komplikasyon sıklıkları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [164].

Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu: Düşük riskli hastalarda pelvik lenf nodu disseksiyonu endikasyonu yoktur. Buna karşın orta riskli hastalarda, nomogramlar ile yapılan hesaplamada riski $> \%5$ çıkıyorsa bu hastalar için endikasyon vardır. Yüksek riskli hastalar için de aynı şekilde pelvik lenf nodu disseksiyonu endikasyonu vardır [165].

2. 2. 7. 3. Radyoterapi

Radyoterapi, hastalara eksternal radyoterapi veya brakiterapi olarak uygulanabilmektedir. Eksternal radyoterapi, uygulama tekniğine göre, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volumetrik ark radyoterapi (VMAT) olarak ikiye ayrılır. VMAT'nin IMRT'ye üstünlüğü daha kısa tedavi süresidir [90]. Ayrıca VMAT'nin rektumun korunması açısından da IMRT'ye üstün olduğu gösterilmiştir [166]

Yapılan çalışmalarda, brakiterapi ve eksternal radyoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında 5 yıllık sağkalımları açısından fark bulunamamıştır [167, 168]. Eksternal radyoterapi ile brakiterapinin komplikasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada proktit görülme sıklıkları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, iki tedavi yönteminin seksüel fonksiyonlara etkisinin de farklı olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın brakiterapi ile tedavi edilen hastalarda üretral striktürlerin daha sık gözlendiği tespit edilmiştir [169]. Eksternal radyoterapi metastaz yoksa tüm hastalara uygulanabilirken, brakiterapi cT1b – cT2a ve N0, M0 olan, biyopsi korlarının yarısı veya daha azının tutulum gösterdiği Gleason skoru 6 olan ya da Gleason skoru 3 + 4 ancak biyopsi korlarının % 33' ü veya daha azının tutulduğu, başlangıç PSA değerinin 10 ng/ml veya daha az olduğu ve International Prostatic Symptom Score (IPSS) 12 veya altı olan hastalara uygulanabilmektedir [170].

2. 2. 7. 4. Hormonal Terapi

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), testiküler androjen sekresyonunu engelleyerek ya da androjenin reseptör düzeyinde etki göstermesinin önüne geçilerek uygulanabilir. Bu iki yöntem birlikte de kullanılabilir. Bu durumda bu tedaviye total androjen blokajı denir [171].

ADT için, tedavi seçeneklerinden biri cerrahi kastrasyondur. Cerrahi kastrasyon sonrası hastalarda testosteron düzeyi, kastrasyon düzeyine saatler içerisinde düşmektedir. Bu düzey geçmişte < 50 ng/ml olarak bildirilmiş olsa da günümüzde 20 ng/ml yeni sınır değer olarak kabul edilmektedir [172].

Uzun etkili luteinize edici hormon salıverici hormon (LHRH) analogları başka bir tedavi seçeneğidir. LHRH analoglarına kronik olarak maruz kalan bir hastada, zamanla LHRH reseptörleri down-regulasyona uğramaktadır. Bu da luteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH)'un sekresyonunun azalmasına, dolayısıyla testosteron düzeylerinin de düşmesine neden olmaktadır. Bu tedavi yöntemi ile hastalar 2–4 haftada kastrasyon düzeyine ulaşacaktır [173]. Bu hastalarda tedavinin ilk haftasında alevlenme görülebilmektedir. Alevlenme gözlenmeyen bir tedavi yöntemi olarak LHRH antagonistleri bir alternatiftir. Bu tedavide de FSH, LH, testosteron düzeyleri baskılanabilmektedir [174].

Bunlar dışında, antiandrojenlerin kullanımı da ADT için bir alternatiftir. Antiandrojenler, steroid yapıda olanlar ve non–steroidal yapıda olanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Steroidal gruptaki antiandrojenler, hidrokspirogesteronun sentetik türevidirler. Siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat bu gruptadır [175]. Non–steroidal grupta nilutamid, flutamid ve benzeri ilaçlar bulunmaktadır. Bu iki gruptaki ilaçlar, reseptör düzeyinde androjen etkisini engellerler. Bu ilaçlarla tedavi sırasında hastalarda androjen normal ya da hafifçe artmış olarak bulunabilmektedir [176].

EAU'nun düşük, orta ve yüksek riskli lokalize hastaların tedavisi için yaptığı öneriler tablo 12, tablo 13 ve tablo 14'te özet şeklinde verilmiştir.

Tablo 12: Düşük riskli hastalar için tedavi önerileri [90]

Bekle Gör
Yaşam beklentisi 10 yıldan az olan asemptomatik hastalara bekle gör yaklaşımını öner
Aktif izlem
Tedavi için uygun olan ancak düşük riskli PKa hastalarına aktif izlemi öner
Doğrulayıcı biyopsiden önce mpMRI uygula
Doğrulayıcı biyopsi sırasında sistematik ve hedefe yönelik biyopsileri yap
Takipte PRM, PSA ve tekrar biyopsileri kullan ve sonraki stratejiyi bunların sonuçlarına göre belirle
Hastaları gelecekte olası olarak uygulabilecek aktif tedavi yöntemleri hakkında bilgilendir
Aktif Tedavi
Fayda ve zararlarını kabul eden aktif tedavi için uygun hastalara, cerrahi ve radyoterapiyi alternatif olarak öner*
Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu (PLND)
Pelvik lenf nodu disseksiyonu uygulama (Çünkü pN+ için tahmin edilen risk %5'ten azdır)
Radyoterapi
Daha önce transüretal rezeksiyon (TURP) yapılmamış ve uluslararası prostatik semptom skoru (IPSS) iyi olan ve prostat hacmi < 50 ml olan düşük riskli hastalara, düşük doz brakiterapi öner
IMRT' yi 74–80 gy total dozda uygula, birlikte ADT verme
Ortalama HFX'i bir alternatif olarak öner (Dört hafta içerisinde 60 gy/20 fraksiyon ya da altı hafta içerisinde 70 gy/28 fraksiyon)
Diğer tedavi alternatifleri
Tüm glanda uygulanan kriyoterapi, HIFU gibi gelişim aşamasındaki tedavi yöntemlerini ya da fokal tedaviyi sadece klinik araştırmalar kapsamında öner

* Kanıt düzeyi düşüktür.

Tablo 13: Orta riskli hastalar için tedavi önerileri [90]

Aktif İzlem
Aktif izlemi sadece dikkatle seçilmiş hastalarda (Gleason pattern 4 < %10), potansiyel metastaz riskini kabul etmeleri durumunda uygula*
Radikal Prostatektomi
Radikal prostatektomiye orta riskli ve yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan hastalara öner
Ekstrakapsüler hastalık riski düşük olan hastalara sinir koruyucu cerrahi öner
Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu (ePLND)
Lenf nodu pozitifliği için tahmin edilen risk %5'in üstünde ise, orta riskli hastalara ePLND uygula
Radyoterapi
Daha önce TURP yapılmamış ve IPSS'si iyi olan ve prostat hacmi < 50 ml olan seçilmiş hastalara düşük doz brakiterapi öner
External radyoterapi için, 76–78 gy total doz kullan, birlikte kısa süreli neoadjuvan ADT ve sonrasında radyoterapiye eşlik eden ADT (4–6 ay) kullan
ADT' yi kabul etmeyen hastalara yükseltilmiş doz eksternal radyoterapi (76–80 gy) ya da bir brakiterapi kombinasyonu kullan*
Diğer Tedavi Seçenekleri
Tüm glanda uygulanan kriyoterapi, HIFU gibi gelişim aşamasındaki tedavi yöntemlerini ya da fokal tedaviyi sadece klinik araştırmalar kapsamında öner

* Kanıt düzeyi düşüktür.

Tablo 14: Yüksek riskli lokalize hastalar için tedavi önerileri [90]

Radikal Prostatektomi
Radikal prostatektomiye, yüksek riskli lokalize hastalığı olan ve yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan kişilere, sadece bir tedavi kombinasyonunun parçası olarak öner
Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu (ePLND)
Yüksek riskli hastalara ePLND uygula
Operasyon sırasında prosedüre devam etmeye ya da prosedürü sonlandırmaya karar vermek için lenf nodu frozen örnekleme yapma
Radyoterapi
Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda 76–78 gy'lik external radyoterapiyi 2–3 yıl süren ADT ile birlikte kombine olarak kullan
Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda eksternal radyoterapiyi brakiterapi ile birlikte kullan ve bunlarla birlikte 2–3 yıl süren ADT kullan*
Diğer Tedavi Seçenekleri
Asemptomatik hastada, ADT monoterapisi kullanma
Yeni geliştirilmekte olan tüm glanda uygulanan ya da fokal terapileri bu hastalara uygulama

* Kanıt düzeyi düşüktür.

2. 3. PKa' da Cerrahi Sınır Pozitifliği ile İlişkili Olabilecek Faktörler

Daha önce yapılan çalışmalarda, PSA'nın 10 ng/ml ve üzerinde olması, gleason skorunun 7 ve üzeri olması, biyopside çok sayıda kanser pozitif kor olması, korlarda tümör yüzdesinin fazla olması ve T2b, T2c, T3 klinik evre kanser durumunda cerrahi sınır pozitifliğinin diğer hastalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir [10, 11].

2. 3. 1. Perinöral invazyon

Perinöral invazyon, kanserin sınırların etrafında ve sınırlar boyunca yayılması olarak tanımlanabilir [177, 178]. Yapılan bir çalışmada, perinöral invazyonu olduğu belirlenen hastalarda, ektrakapsüler yayılımın diğer hastalara göre daha fazla görüldüğü, bu hastalarda gleason 4 ve 5 paternlerine de daha sık rastlandığı belirlenmiştir [179, 180]. Bir çalışmada, perinöral invazyonun cerrahi sınır pozitifliğini belirlemede prediktif bir değerinin olmadığı sonucuna varılmıştır [181]. Başka bir çalışmada ise, perinöral invazyonu olanların cerrahi sınır pozitifliği sıklığının anlamlı düzeyde fazla olduğu bildirilmiştir [182].

2. 3. 2. Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon; kanser hücrelerinin, altında kas dokusu olmayan, endotel ile kaplı yüzeyler içerisinde bulunması ya da intraprostatik küçük damarlar içerisinde tümör embolisinin bulunması olarak tanımlanır [183]. Lenfovasküler invazyonu olanlarda, cerrahi sınır pozitifliği sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir [182].

2. 3. 3. Seminal vezikül invazyonu

PKa'da, seminal vezikül invazyonu, histopatolojik olarak seminal vezikülün musküler yapısının invaze olması ile tanı konulan bir durumdur [179]. Seminal vezikül invazyonunun tümör hacmi ile pozitif korele olduğu, seminal vezikül invazyonu olan hastalarda lenf nodu metastazı sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır [184].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Araştırmanın Yeri: Araştırma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

3. 2. Araştırmanın tipi: Tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

3. 3. Araştırmaya dahil edilen hastalar: Araştırmaya Ocak 2011 ve Ekim 2017 tarihleri arasında radikal prostatektomi geçiren ve 18 yaşından büyük olan 173 hasta dahil edilmiştir. Sekonder malignitesi olan, radikal prostatektomi öncesinde geçirilmiş batın içi cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3. 4. Araştırmanın değişkenleri: Araştırmanın bağımlı değişkeni hastalarda cerrahi sınır pozitifliği olup olmamasıdır. Bağımsız değişkenleri ise; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), preoperatif PSA, preoperatif gleason skoru, tutulan kor sayısı, biyopsideki tümör yüzdesi, prostat hacmi, nötrofil lenfosit oranı, AST/ALT oranı (de ritis oranı), preoperatif erektil disfonksiyon varlığı, klinik T evresi, patolojik T evresi, postoperatif gleason skoru, postoperatif tümör yüzdesi, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazıdır.

3. 5. Araştırmanın gerçekleştirilmesinde kullanılan testler: Çalışma geriye dönük olarak hasta dosyalarının incelenmesi ile gerçekleştirilecektir. Bu yolla, hastaların biyokimyasal laboratuvar tetkiki sonuçları, histopatolojik laboratuvar tetkiki sonuçları dosyalardan alınacak ve değerlendirilecektir.

3. 6. Araştırma verilerinin analizi: Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ortanca, çeyreklikler, minimum, maksimum değerler olarak verilmiştir. Nominal değişkenlerde ve ordinal değişkenlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma uyup uymamasında göre normal dağılıma uyanlarda bağımsız gruplarda t testi ve normal dağılıma uymayanlarda mann–whitney u testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği ile preoperatif karakteristiklerin ilişkisinin araştırılmasında korelasyon analizi kullanılmıştır. Daha sonra, preoperatif karakteristiklerin ve

postoperatif bulguların cerrahi sınır pozitifliği riskine etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık sınır değereri $p < 0,05$ olarak alınmıştır. İstatistiksel analizde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmamıza, radikal prostatektomi yapılan 173 erkek hasta katılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması $65,6 \pm 5,9$ yıl (min: 48,0; max: 79,0), preoperatif PSA değeri ortancası 7,6 ng / ml (IQR: 5,1 – 13,9; min: 1,2; max: 71,0), prostat hacmi ortancası 45,0 ml (IQR: 35,0 – 62,0; min: 20,0; max: 180,0), vücut kitle indeksi ortalaması (VKİ) $28,3 \pm 1,8$ kg / m² (min: 24,0; max: 32,6)' dir. Preoperatif gleason skorlarına bakıldığında; 123' ünün (% 71,1) 3 + 3 skoru, 19 (% 11,0)' unun 3 + 4 skoru, yine 19 (% 11,0)' unun 4 + 3 skoru, geriye kalan 12 (% 6,9)' sinin ise 4 + 4 ve üzeri aldığı belirlenmiştir. Hastaların klinik T evreleri; 2 (% 1,2)' si T1a, 2 (% 1,2)' si T1b, 79 (% 45,7)' u T1c, 81 (% 46,7)' i T2a, 8 (% 4,6)' i T2b, geriye kalan 1 (% 0,6)' i T3b şeklindedir. Tutulan kor sayısı ortancası 4,0 (IQR: 2,0 – 6,0; min: 1,0; max: 12,0); tutulan kor tümör yüzdesi ortancası 25,0 (IQR: 10,0 – 60,0; min: 1,0; max: 100,0); nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ortancası 2,1 (IQR: 1,6 – 2,9; min: 0,7; max: 15,4); de ritis oranı ortancası 1,1 (IQR: 0,9 – 1,4; min: 0,4; max: 2,6)' dir. Preoperatif erektil disfonksiyonu (ED) olan hastalar, tüm hastaların 61 (% 35,3)' ini oluşturmaktadır, geriye kalan 112 (% 64,7)' sinin ise preoperatif ED' si yoktur. Hastaların preoperatif karakteristikleri tablo 15' te verilmiştir.

Tablo 15: Hastaların preoperatif karakteristikleri

Preoperatif karakteristikler	Ortalama \pm Standart sapma (min – max)	Ortanca (IQR; min – max)
Yaş (yıl)*	$65,6 \pm 5,9$ (min: 48,0; max: 79,0)	—
Preoperatif PSA (ng / ml)	—	7,6 (IQR: 5,1 – 13,9; min: 1,2 – max: 71,0)
Prostat hacmi (ml)	—	45,0 (IQR: 35,0 – 62,0; min: 20,0 – max: 180,0)
VKİ (kg / m ²)*	$28,3 \pm 1,8$ (min: 24,0; max: 32,6)	—

Tutulan kor sayısı	—	4,0 (IQR: 2,0 – 6,0; min: 1,0 – max: 12,0)
Tutulan kor tümör yüzdesi	—	25,0 (IQR: 10,0 – 60,0; min: 1,0 – max: 100,0)
NLR	—	2,1 (IQR: 1,6 – 2,9; min: 0,7 – max: 15,4)
De ritis oranı	—	1,1 (IQR: 0,9 – 1,4; min: 0,4 – max: 2,6)
Preoperatif karakteristikler	Kategori	n (%)
Preoperatif gleason skoru	3 + 3	123 (% 71,1)
	3 + 4	19 (% 11,0)
	4 + 3	19 (% 11,0)
	4 + 4 ve üzeri	12 (% 6,9)
Klinik T evresi	T1a	2 (% 1,2)
	T1b	2 (% 1,2)
	T1c	79 (% 45,7)
	T2a	81 (% 46,7)
	T2b	8 (% 4,6)
	T3b	1 (% 0,6)
Preoperatif ED	Potent	112 (% 64,7)
	İmpotent	61 (% 35,3)

**Normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ± standart sapma verilmiştir*

Hastaların postoperatif tümör yüzdesi ortancası 15,0 (IQR: 5,0 – 35,0; min: 1,0; max: 100,0)' dir.

Postoperatif gleason skorları ise; hastaların 91 (% 52,7)' inde 3 + 3, 52 (% 30,0)' sinde 3 + 4, 9 (% 5,2)' unda 4 + 3 ve geriye kalan 21 (% 12,1)' inde ise 4 + 4 ve üzeri olarak bulundu.

Patolojik T evreleri incelendiğinde; 112 (% 64,7)' sinin T2, 61 (% 35,3)' inin T3 evresinde olduğu görüldü.

Hastaların 21' inde seminal vezikül invazyonu saptanırken, geriye kalan 152 (% 87,9) hastada ise seminal vezikül invazyonu saptanmamıştır. Ekstraprostatik yayılım 47 (% 27,2) hastada tespit edildi. % 72,8 (n = 126)' inde ekstraprostatik yayılım yoktur. Yirmi sekiz (% 16,2) hastada perinöral invazyon mevcutken ve 145 (% 83,8) hastada perinöral invazyon rastlanmadı. Lenfovasküler invazyon 23 (% 13,3) hastada tespit edildi. Lenf nodu metastazı hastaların 15 (% 8,7)' inde saptanırken, 158 (% 91,3)' inde saptanmadı. Postoperatif bulgular tablo 16' da verilmiştir.

Tablo 16. Postoperatif bulgular

Bulgular	Ortalama ± Standart sapma (min – max)	Ortanca (IQR; min – max)
Postoperatif tümör yüzdesi	—	15,0 (IQR: 5,0 – 35,0; min: 1,0 – max: 100,0)
Bulgular	Kategori	n (%)
Postoperatif gleason skoru	3 + 3	91 (% 52,7)
	3 + 4	52 (% 30,0)
	4 + 3	9 (% 5,2)
	4 + 4	21 (% 12,1)
Patolojik T evreleri	T2	112 (% 64,7)
	T3	61 (% 35,3)
Seminal vezikül invazyonu	Var	21 (% 12,1)
	Yok	152 (% 87,9)
Ekstraprostatik yayılım	Var	47 (% 27,2)
	Yok	126 (% 72,8)
Perinöral invazyon	Var	28 (% 16,2)
	Yok	145 (% 83,8)
Lenfovasküler invazyon	Var	23 (% 13,3)
	Yok	150 (% 86,7)
Lenf nodu metastazı	Var	15 (% 8,7)
	Yok	158 (% 91,3)

Radikal prostatektomi yapılan hastaların 126 (% 72,8)' sında cerrahi sınır negatif olarak rapor edilirken, geriye kalan 47 (% 27,2)' hastada cerrahi sınır pozitif olarak rapor edildi. Bundan sonra, cerrahi sınırı negatif gelen hastalardan grup N ve cerrahi sınırı pozitif gelen hastalardan grup P olarak bahsedilecektir.

Grup N' nin yaş ortalaması $64,8 \pm 5,6$ (min: 48,0; max: 79,0) yıl ve grup P' nin yaş ortalaması $64,0 \pm 6,9$ (min: 52,0; max: 75,0) yıldır. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,480$).

Preoperatif PSA değerleri ortancası grup N' de 7,4 (IQR: 5,0 – 11,9; min: 1,2; max: 47,0) ng / ml ve grup P' de 8,2 (IQR: 5,2 – 16,8; min: 4,0; max: 71,0) ng / ml olarak bulundu. Grupların preoperatif PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,147$).

Prostat hacmi ortancası, grup N' de 45,0 (IQR: 36,0 – 62,7; min: 22,0; max: 180,0) ml ve grup P' de 45,0 (IQR: 29,0 – 60,0; min: 20,0; max: 107,0) ml' dir. İki grubun prostat hacmi ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,470$).

Hastaların VKİ' lerine bakıldığında; VKİ ortalaması grup N' de $28,0 \pm 1,5$ (min: 24,4; max: 32,6) kg / m² ve grup P' de $29,1 \pm 2,3$ (min: 24,0; max: 32,5) kg / m²' dir. Grup P' nin VKİ değerleri grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p = 0,004$).

Biyopside tutulan kor sayılarının ortancası, grup N' de 3,0 (IQR: 2,0 – 5,2; min: 1,0; max: 12,0) ve grup P' de 5,0 (IQR: 3,0 – 7,0; min: 3,0; max: 100,0;)' dir. Grup P' de tutulan kor sayıları grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p = 0,004$).

Tutulan kor tümör yüzdeleri ortancası, grup N' de 20,0 (IQR: 10,0 – 50,0; min: 1,0; max: 90,0) ve grup P' de ise 50,0 (IQR: 20,0 – 70,0; min: 3,0; max: 100,0;)' dir. Grup P' nin tutulan kor tümör yüzdesi grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p = 0,001$).

Grup N' nin NLR ortancası 1,9 (IQR: 1,6 – 2,9; min: 0,7; max: 15,3); grup P' nin NLR ortancası ise 2,4 (IQR: 1,7 – 3,0; min: 0,9; max: 15,4)' tür. İki grubun NLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,233$).

De ritis ortancasının; grup N' de 1,1 (IQR: 0,9 – 1,4; min: 0,4; max: 2,6), grup P' de 1,0 (IQR: 0,9 – 1,3; min: 0,5; max: 2,5) olduğu bulundu. Grup P' nin de ritis grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p = 0,040).

Grup N' nin preoperatif Gleason skorları incelendiğinde; Gleason skoru 3 + 3 olanlar hastaların 98 (% 77,8)' ini, 3 + 4 olanlar 16 (% 12,6)' sını, 4 + 3 skoru olanlar 6 (% 4,8)' sını ve 4 + 4 ve üzeri olanların yine 6 (% 4,8)' sını oluşturduğu görüldü. Grup P' de preoperatif Gleason skorları sırasıyla; 25 (% 53,2), 3 (% 6,3), 13 (% 27,7) ve 6 (% 12,8) olarak bulundu. Grup P' nin Gleason skorları, grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p < 0,001).

Grup N' deki 2 (% 1,6) hasta T1a, 2 (% 1,6) hasta T1b, 64 (% 50,8) hasta T1c, 52 (% 41,2) hasta T2a evresinde, 5 (% 4) hasta T2b evresinde, geriye kalan 1 hastanın ise T3b evresinde olduğu tespit edildi. Grup P' de ise 15 (% 31,9) hasta T1c, 29 (% 61,7) hasta T2a, 3 (% 6,4) hastanın ise T2b evresinde olduğu tespit edildi. Grup P' de T2 evresinde olanların sayısı grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı (p = 0,009).

Grup N' de 42 (% 33,3) hastada, grup P' de ise 19 (% 40,4) hastada preoperatif erektil disfonksiyon vardır. Gruplar arasında preoperatif erektil disfonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p = 0,385). Tablo 17' de preoperatif karakteristiklerin karşılaştırılması ile ilgili sonuçlar verilmiştir.

Tablo 17: Preoperatif karakteristiklerin karşılaştırılması

Preoperatif karakteristikler	Grup N	Grup P	p değeri
Yaş (yıl)*	64,8 ± 5,6 (min: 48,0; max: 79,0)	64,0 ± 6,9 (min: 52,0; max: 75,0)	0,480
Preoperatif PSA (ng / ml)	7,4 (IQR: 5,0 – 11,9; min: 1,2; max: 47,0)	8,2 (IQR: 5,2 – 16,8; min: 4,0; max: 71,0)	0,147

Prostat hacmi (ml)	45,0 (IQR: 36,0 – 62,7; min: 22,0; max: 180,0)	45,0 (IQR: 29,0 – 60,0; min: 20,0; max: 107,0)	0,470	
VKİ (kg / m ²)*	28,0 ± 1,5 (min: 24,4; max: 32,6)	29,1 ± 2,3 (min: 24,0; max: 32,5)	0,004	
Tutulan kor sayısı	3,0 (IQR: 2,0 – 5,2; min: 1,0; max: 12,0)	5,0 (IQR: 3,0 – 7,0; min: 1,0; max: 12,0)	0,004	
Tutulan kor tümör yüzdesi	20,0 (IQR: 10,0 – 50,0; min: 1,0; max: 90,0)	50,0 (IQR: 20,0 – 70,0; min: 3,0; max: 100,0)	0,001	
NLR	1,9 (IQR: 1,6 – 2,9; min: 0,7; max: 15,3)	2,4 (IQR: 1,7 – 3,0; min: 0,9; max: 15,4)	0,233	
De ritis oranı	1,1 (IQR: 0,9 – 1,4; min: 0,4; max: 2,6)	1,0 (IQR: 0,9 – 1,3; min: 0,5; max: 2,5)	0,040	
Preoperatif karakteristikler		Grup N	Grup P	p değeri
Preoperatif gleason skoru	3 + 3	98 (% 77,8)	25 (% 53,2)	< 0,001
	3 + 4	16 (% 12,6)	3 (% 6,3)	
	4 + 3	6 (% 4,8)	13 (% 27,7)	
	4 + 4 ve üzeri	6 (% 4,8)	6 (% 12,8)	
Klinik T evresi	T1a	2	—	0,009

		(% 1,6)		
	T1b	2 (% 1,6)	—	
	T1c	64 (% 50,8)	15 (% 31,9)	
	T2a	52 (% 41,2)	29 (% 61,7)	
	T2b	5 (% 4,0)	3 (% 6,4)	
	T3b	1 (% 0,8)	—	
Preoperatif ED	Potent	84 (% 66,7)	28 (% 59,6)	0,385
	İmpotent	42 (% 33,3)	19 (% 40,4)	

*Normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama \pm standart sapma verilmiştir.

Postoperatif gleason skorları 3 + 3, 3 + 4, 4 + 3, 4 + 4 ve üzeri olanların sayısı grup N' de sırasıyla 80 (% 63,5), 34 (% 27,0), 3 (% 2,4) ve 9 (% 7,1)' du. Grup P' de ise sırasıyla 11 (% 23,4), 18 (% 38,3), 6 (% 12,8) ve 12 (% 25,5)' ydi. Grup P' nin gleason skorları grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Grup N' de 99 (% 78,6) hasta patolojik T2, 27 (% 21,4) hasta patolojik T3 evresindedir. Grup P' deki 13 (% 27,7) hasta T2 ve 34 (% 72,3) hasta T3 evresindedir. Grup P' de T3 evresinde olan hasta sayısı grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Postoperatif tümör yüzdeleri ortancası grup N' de 10,0 (IQR: 5 – 30; min: 1,0; max: 90,0) ve grup P' de 22,0 (IQR: 11,0 – 60,0; min: 1,0; max: 100,0)' dir. Grup P' deki hastaların tümör yüzdeleri grup N' deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p = 0,001$).

Grup N' de seminal vezikül invazyonu 3 (% 2,4) hastada, grup P' de ise 18 (% 38,3) hastada mevcuttu. Grup P' de seminal vezikül invazyonu olanların sayısı grup N' ye göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Ekstraprostatik yayılım, grup N' de 21 (% 16,7) hastada, grup P' de ise 26 (% 55,3) hastada mevcuttu. Grup P' de ekstraprostatik yayılımı olanların sayısı, grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Perinöral invazyon, grup N' de 9 (% 7,1) hastada, grup P' de 19 (% 40,4) hastada mevcuttu. Grup P' de perinöral invazyonu olan hastaların sayısı, grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Lenfovasküler invazyon, grup N' de 4 (% 3,2) hastada, grup P' de 22 (% 46,8) hastada mevcuttu. Grup P' de lenfovasküler invazyonu olan hastaların sayısı grup N' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Grup N' de 3 (% 2,4) hastada, grup P' de ise 12 (% 25,5) hastada lenf nodu metastazı mevcuttu. Grup P' de lenf nodu metastazı olan hastaların sayısı grup N' ye göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Postoperatif bulguların karşılaştırılması tablo 18' de verilmiştir.

Tablo 18: Postoperatif bulguların karşılaştırılması

Postoperatif bulgular		Grup N	Grup P	p değeri
Postoperatif tümör yüzdeleri		10,0 (IQR: 5 – 30; min: 1,0; max: 90,0)	22,0 (IQR: 11,0 – 60,0; min: 1,0; max: 100,0)	0,001
Postoperatif bulgular		Grup N	Grup P	p değeri
Postoperatif gleason skoru	3 + 3	80 (% 63,5)	11 (% 23,4)	< 0,001
	3 + 4	34 (% 27,0)	18 (% 38,3)	
	4 + 3	3 (% 2,4)	6 (% 12,8)	

	4 + 4 ve üzeri	9 (% 7,1)	12 (% 25,5)	
Patolojik T evresi	T2	99 (% 78,6)	13 (% 27,7)	< 0,001
	T3	27 (% 21,4)	34 (% 72,3)	
Seminal vezikül invazyonu	Var	3 (% 2,4)	18 (% 38,3)	< 0,001
	Yok	123 (% 97,6)	29 (% 61,7)	
Ekstraprostatik yayılım	Var	21 (% 16,7)	26 (% 55,3)	< 0,001
	Yok	105 (% 83,3)	21 (% 44,7)	
Perinöral invazyon	Var	9 (% 7,1)	19 (% 40,4)	< 0,001
	Yok	117 (% 92,9)	28 (% 59,6)	
Lenfovasküler invazyon	Var	4 (% 3,2)	22 (% 46,8)	< 0,001
	Yok	122 (% 96,8)	25 (% 53,2)	
Lenf nodu metastazı	Var	3 (% 2,4)	12 (% 25,5)	< 0,001
	Yok	123 (% 97,6)	35 (% 74,5)	

Preoperatif karakteristiklerin tek tek cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkileri araştırıldığında, cerrahi sınır pozitifliği ile VKİ arasında ($r = 0,266$; $p < 0,001$) preoperatif PSA değerleri arasında ($r = 0,220$; $p = 0,004$), tutulan kor sayısı arasında ($r = 0,218$; $p = 0,004$), tutulan kor tümör yüzdesi arasında ($r = 0,243$; $p = 0,001$), klinik T evresi arasında ($r = 0,157$; $p = 0,040$) pozitif yönde düşük derecede korelasyon bulundu. Cerrahi sınır pozitifliği ile preoperatif gleason skorları arasında

pozitif yönde düşük orta derecede pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,300$; $p < 0,001$). Cerrahi sınır pozitifliği ile yaş ($r = - 0,060$; $p = 0,434$), prostat hacmi ($r = - 0,088$; $p = 0,250$), de ritis oranı ($r = - 0,141$; $p = 0,063$) ve NLR ($r = - 0,080$; $p = 0,297$) oranı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Tablo 19’ da preoperatif karakteristiklerin cerrahi sınır ile ilişkileri ile ilgili sonuçlar özetlenmiştir.

Tablo 19: Preoperatif karakteristiklerin cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkileri

Preoperatif karakteristik	Korelasyon katsayısı*	p değeri
Yaş	- 0,060	0,434
VKİ	0,266	< 0,001
Preoperatif PSA	0,220	0,004
Prostat hacmi	- 0,088	0,250
Tutulan kor sayısı	0,218	0,004
Tutulan kor tümör yüzdesi	0,243	0,001
Klinik T evresi	0,157	0,040
Preoperatif gleason skoru	0,300	< 0,001
De ritis oranı	- 0,141	0,063
NLR oranı	- 0,080	0,297

* 0,05 – 0,30 = Düşük korelasyon. 0,30 – 0,40 = Düşük orta korelasyon. 0,40 – 0,60 = Orta derecede korelasyon. 0,60 – 0,70 = İyi derecede korelasyon. 0,70 – 0,75 = Çok iyi derecede korelasyon. 0,75 – 1,00 = Mükemmel korelasyon.

Postoperatif bulguların cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkileri araştırıldığında, cerrahi sınır pozitifliği ile patolojik T evresi ($r = 0,474$; $p < 0,001$), seminal vezikül invazyonu ($r = 0,489$; $p < 0,001$), perinöral invazyon ($r = 0,402$; $p < 0,001$), lenfovasküler invazyon ($r = 0,488$; $p < 0,001$) arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği ile lenf nodu metastazı ($r = 0,366$; $p < 0,001$), ekstraprostatik yayılım ($r = 0,387$; $p < 0,001$), postoperatif gleason skoru ($r = 0,386$; $p < 0,001$) arasında pozitif yönde düşük orta derecede bir korelasyon saptandı. Tablo 20' de ilişkili sonuçlar verilmiştir.

Tablo 20: Postoperatif bulguların cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkileri

Postoperatif bulgular	Korelasyon katsayısı*	p değeri
Postoperatif gleason skoru	0,386	< 0,001
Patolojik T evresi	0,474	< 0,001
Ekstraprostatik yayılım	0,387	< 0,001
Seminal vezikül invazyonu	0,489	< 0,001
Perinöral invazyon	0,402	< 0,001
Lenfovasküler invazyon	0,488	< 0,001
Lenf nodu metastazı	0,366	< 0,001

* 0,05 – 0,30 = Düşük korelasyon. 0,30 – 0,40 = Düşük orta korelasyon. 0,40 – 0,60 = Orta derecede korelasyon. 0,60 – 0,70 = İyi derecede korelasyon. 0,70 – 0,75 = Çok iyi derecede korelasyon. 0,75 – 1,00 = Mükemmel korelasyon.

Preoperatif olarak değerlendirilebilen yaş, VKİ, preoperatif PSA, de ritis oranı, NLR, prostat hacmi, tutulan kor sayısı, preoperatif gleason skoru değerleri ile

hazırlanan lojistik regresyon analizi modeli sonucunda, VKİ değerindeki her bir birimlik artışın, cerrahi sınır pozitiflik olasılığını 1,64 kat arttırdığı gösterilmiştir (RR = 1,64; p < 0,001; % 95 GA = 1,25 – 2,14). NLR değeri için sınır değer olarak 2,5 alındığında, NLR' si 2,5 ve üzeri olan kişilerin 2,5 altı olan kişilere göre 3,35 kat risk artışının olduğu saptanmıştır (RR = 3,35; p = 0,008; % 95 GA = 1,37 – 8,19). Tutulan kor sayısındaki her bir birimlik artışın, cerrahi sınır pozitiflik olasılığını 1,25 kat arttırdığı gösterilmiştir (RR = 1,25; p = 0,008; % 95 GA = 1,06 – 1,48) Preoperatif gleason skorlarına bakıldığında gleason skoru 3 + 3 olanlara göre, 4 + 4 ve üzeri olanlarda cerrahi sınır pozitifliği olasılığının 8,98 kat arttığı tespit edilmiştir (RR = 8,98; p = 0,023; % 95 GA = 1,35 – 59,65). Lojistik regresyon modeline konulan diğer değerler ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Preoperatif tetkik sonuçlarının cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile araştırılması

Tetkik sonucu		p değeri*	RR	% 95 GA
Yaş		0,204	0,95	0,88 – 1,02
VKİ		< 0,001	1,64	1,25 – 2,14
Preoperatif PSA		0,079	1,04	0,99 – 1,10
AST / ALT		0,426	0,59	1,16 – 2,12
NLR	< 2,5 (Ref.**)	-	1	-
	2,5 ≤	0,008	3,35	1,37 – 8,19
Prostat hacmi		0,194	0,98	0,97 – 1,00
Biyopsideki tutulan kor sayısı		0,008	1,25	1,06 – 1,48

Preoperatif gleason skoru	3 + 3 (Ref.**)	-	1	-
	3 + 4	0,636	0,70	0,16 – 3,03
	4 + 3	0,119	0,22	0,03 – 1,46
	4 + 4 ve üzeri	0,023	8,98	1,35 – 59,65

* Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

** Referans grup



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, radikal prostatektomi geçiren 173 erkek hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu hastalar cerrahi sınır pozitif olanlar ve cerrahi sınır negatif olanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Daha sonra bu iki gruba, grup N ve grup P isimleri verilerek cerrahi sınır pozitifliğini etkileyebilecek faktörler açısından karşılaştırılmıştır.

Cerrahi sınır pozitifliği, prostatektomi spesmeninin rezeksiyon sınırında kanser varlığını gösterecek şekilde boyanma olması olarak tanımlanır. Prostatektomi serilerinde sıklığı % 10 ile % 40 arasında değişmektedir [185-187].

Cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalıma etkisini araştıran Pfitzenmaier ve arkadaşları 406 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalımın olumsuz bir göstergesi olduğunu bulmuşlardır [8]. Swindle ve arkadaşları PKa' nın tedavi sonrası rekürrensi için, cerrahi sınır pozitifliğinin anlamlı bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir [188]. Ploussard ve arkadaşları cerrahi sınır pozitifliğinin PSA nüksünün bir prediktörü olduğunu saptamışlardır [189]. Literatürdeki bu çalışmalardan yola çıkarak cerrahi sınır pozitifliğinin PKa' da kötü prognozun bir göstergesi olduğu söylenebilir. Bu yönü göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi sınır pozitifliğinin önceden tahmin edilmesi faydalı olacaktır.

İnflamasyon kanser progresyonunda önemli rolü olan bir süreçtir. Kanser hastalarında miktarı aşırı şekilde artan proinflammatuvar sitokinler akut faz reaksiyonuna neden olmaktadır ve bu akut faz reaksiyonu hem hastalık aktivitesini hem de organizmanın kansere verdiği yanıtı göstermektedir [190].

Prostat kanserinde tümör ile ilişkili nötrofil hücrelerinin anjiogenezi arttırdığı ve matrix metalloproteinaz 9 salgılamasına neden olarak tümör hücrelerinin ekstrasvazasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [191]. Ayrıca nötrofiller tarafından üretilen tümör nekrozis faktör, interlökin 1 ve interlökin 6 gibi mediatörlerin kanser hücresi proliferasyonunu ve yaşam süresini de arttırdığı [192], tümörün lenfosit infiltrasyonundaki artışın kanserde iyi prognoz ile ilişkili olduğu [193], dolaşımdaki lenfosit sayısındaki artışın farklı kanser tiplerinde daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [191, 194, 195].

NLR, immün sistemin kansere karşı oluşturduğu nötrofil bağımlı yanıtın şiddetini göstermesi ve lenfosit ilişkili antitümör immün yanıtın yetersizliğini göstermesi bakımından önemli bir parametredir [196]. Literatürde NLR' nin renal hücreli karsinom [197], kolorektal kanser [198], küçük hücreli dışı akciğer kanseri [199] gibi çeşitli kanser tiplerinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Prostat kanserine özel olarak yapılan çalışmalarda da benzer şekilde NLR' yi kötü prognoz ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmakla birlikte NLR ile prognoz arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Shafique ve arkadaşlarının, NLR ile sağkalım ilişkisini araştırmak üzere İskoçya' da farklı risk gruplarından 897 prostat kanseri hastasını içeren bir popülasyon üzerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında tedavi öncesi NLR' si 5 ve üzerinde olan hastaların mortalite riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir [200]. Kwon ve arkadaşlarının ABD' de, NLR' nin düşük riskli PKa' da klinik bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak üzere 217 düşük riskli PKa' lı hastayı içeren bir popülasyon üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada NLR ile evre ve gleason skorları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir [201]. Ancak, Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Shafique ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak sadece düşük riskli PKa' lı hastaların çalışmaya dahil edildiği dikkat çekmektedir, ayrıca Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLR için sınır değeri olarak da 2,6 alınmıştır. Langsenlehner ve arkadaşlarının, Avusturya' da, tedavi öncesi NLR' nin PKa' daki prognostik rolünü, düşük, orta ve yüksek riskli 415 hasta üzerinde retrospektif olarak araştırdıkları çalışmasında NLR' nin sağkalım için prognostik bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır [196]. Bu çalışmada Shafique ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde farklı risk gruplarından hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, yine NLR için sınır değeri olarak 5 alınmıştır ve sonuç olarak NLR ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının Güney Kore' de NLR' nin prognostik önemini araştırmak üzere 1367 lokalize PKa hastası üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada NLR' si 2,5 ve üzerinde olan kişilerin anlamlı düzeyde daha yüksek gleason skorlarına ve evreye sahip oldukları bildirilmiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarının, benzer NLR sınır değerlerini kabul etmeleri ve iki çalışmada da NLR ile evre ve gleason skorları arasındaki ilişkinin araştırılmış olması nedeniyle benzer olması beklenir ancak Kwon ve arkadaşları NLR' nin evre ve gleason skoru ile ilişkisinin olmadığını bildirirken, Lee ve

arkadaşları NLR' si yüksek olan hastaların daha yüksek evre ve gleason skoruna sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu bahsi geçen son iki çalışmanın önemli bir farkı da Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sarı ırk üzerinde yapılmış olmasıdır, bu da iki araştırmanın sonuçları arasındaki farklılığın olası bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamız, NLR ve PKa cerrahi sınır pozitifliği ilişkisini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. NLR için sınır değer olarak 2,5 kabul edilmiş ve 2,5 ve üzeri NLR değerine sahip olan PKa hastalarında cerrahi sınır pozitifliği riskinin 3,35 kat arttığı tespit edilmiştir.

Literatürde VKİ, PKa ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır, çalışmaların çoğunda VKİ artışıyla prostat kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olsa da ya da obez bireylerde normal kilolu bireylere göre prostat kanseri riskinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiş olsa da, VKİ ile prostat kanseri riski arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Engeland ve arkadaşlarının Norveç' te yaptığı bir kohort çalışması 950 binden fazla kişiyi içermesi ve kişilerin ortalama 21 yıl takip edilmiş olması nedeniyle PKa ve VKİ ilişkisini araştırmak üzere yapılan en kıymetli çalışmalardan biridir. Bu çalışma literatürdeki bu konuyu araştırmak üzere yapılmış çalışmalar arasında en yüksek kişi sayısına sahip çalışmadır, ayrıca kohort çalışması olması ve prospektif bir araştırma olması nedeniyle kanıt düzeyi de yüksektir. Engeland ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada obez erkeklerde PKa' ya yakalanma riskinin VKİ' si normal sınırlarda olan erkeklere göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu ve risk artışının 1,09 kat olduğu bildirilmiştir [202]. VKİ PKa ilişkisini araştıran çalışmalar arasında en fazla katılımcıya sahip ikinci çalışma olan, Rodriguez ve arkadaşlarının ABD' de 820 bin kişi üzerinde yaptığı kohort çalışmasında ise obez bireylerde PKa nedenli mortalite riskinin VKİ' si 25' in altında olan bireylere göre 1,2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [203]. Andersson ve arkadaşlarının İsveç' te VKİ, PKa ilişkisini araştırmak üzere 130 binden fazla hasta ile gerçekleştirdikleri kohort çalışmasında $26,2 < \text{VKİ}$ si olan hastaların referans grubu olarak belirlenen $< 22,1$ olan hastalara göre 1,13 kat daha fazla PKa riskine sahip oldukları saptanmıştır [204]. Öte yandan Renehan ve arkadaşları tarafından çeşitli kanser tiplerinin VKİ ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada PKa ve VKİ arasındaki ilişkiyi araştıran 27 farklı çalışmanın verileri üzerinden yaptıkları bir meta-analizde, multivariate analiz sonucunda vücut kitle indeksi artışı

ile PKa arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur [205]. Çalışmamızda VKİ' deki her bir birimlik artışın cerrahi sınır pozitifliği riskini 1,6 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Gleason skoru, PKa' da postoperatif progresyon için önemli bir göstergedir. Gleason skoru 7 olan hastaların prognozunun 6 olan hastalardan daha kötü olduğu ve 8 – 9 olan hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir [206]. Ayrıca, Gleason skoru 6 olan hastaların düşük rekürrens oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir [207]. Bununla birlikte, hastalarda prognoz için cerrahi sınır pozitifliği, bölgesel lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım ve patolojik evre de önemli yer tutmaktadır [208].

Literatürde, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda biyokimyasal rekürrensin cerrahi sınır negatif hastalara göre daha sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır [209, 210]. Yapılan çalışmalarda gleason skoru ve tümör evresinin biyokimyasal rekürrens riskini cerrahi sınırdan daha çok etkilediği gösterilmiştir [210-212]. Buna karşın, cerrahi sınır pozitifliği, cerrahi olarak kontrol edilebilen bir gösterge olduğu için üzerinde çalışılması gereken bir durumdur. Bu amaçla, çalışmamıza dahil edilen cerrahi sınır durumu, önemli bir prognostik gösterge olan gleason skoru ile karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda, gleason skoru 4 + 4 ve üzeri olan hastaların, referans grup olarak alınan 3 + 3 olan hastalara göre 8,9 kat daha fazla cerrahi sınır pozitifliği riskinin olduğu saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki, gleason skoru ayrı bir gösterge olmak dışında, aynı zamanda başka bir prognostik gösterge olan cerrahi sınır üzerinde de etkili olmaktadır ve bu sonuç, hasta ile ilgili karar alırken tüm prognostik göstergelerin birarada değerlendirilmesi gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Pozitif kor sayısı ve korlardaki tümör yüzdesi PKa' da potansiyel birer prognostik göstergedir. Bununla birlikte literatürde bu konu ile ilgili yer alan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sebo ve arkadaşlarının, ABD' de, radikal prostatektomi yaptıkları 454 hasta üzerinde PKa' da preoperatif prediktörleri araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada biyopside tutulan korlardaki kanser yüzdesinin PSA rekürrensini öngörmede prediktif değerinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sebo ve arkadaşları, tümör yüzdesindeki her bir birimlik artışın PSA rekürrensi riskini 1,02 kat arttırdığını bildirmiştir [213]. Öte yandan, Ravery ve

arkadaşlarının, Fransa’ da biyopside tutulan korlarındaki tümör yüzdesinin rekürrensi öngörmedeki rolünü araştırmak üzere 143 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada korlardaki tümör yüzdesinin rekürrens için anlamlı bir gösterge olmadığı bildirilmiştir [214]. Freedland ve arkadaşlarının, ABD’ de 355 hasta üzerinde retrospektif olarak biyopsideki kanser yüzdesinin rekürrensi öngörmedeki değerini ve advers patolojik bulgularla ilişkisini araştırdıkları çalışmasında, biyopside kanser ile tutulan doku yüzdesinin ve korlardaki kanser yüzdesinin kanser rekürrensini belirlemede anlamlı prediktör değerinin olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kanserli tümör yüzdesinin cerrahi sınır pozitifliğini öngörmeye anlamlı değerinin olduğu, aynı şekilde tutulan korlardaki tümör yüzdesinin de cerrahi sınırı öngörmeye anlamlı bir bulgu olduğu bildirilmiştir, bununla birlikte bu çalışmada, kanserli tümör yüzdesi için bildirilen rölatif risk, tutulan korlardaki tümör yüzdesine göre daha fazladır [215]. Japonya’ da Hashimoto ve arkadaşlarının cerrahi sınır pozitifliğinin prediktörlerini belirlemek amacıyla radikal prostatektomi yapılan 244 PKa hastası üzerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında ise tutulan kor sayısının ve tutulan korlardaki tümör yüzdesinin prediktif bir değerinin olmadığı bildirilmiştir [216]. Çalışmamızda, tutulan korlardaki tümör yüzdesi ile cerrahi sınır pozitifliği arasında ve tutulan kor sayısı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Klinik T evresi, günümüzde PKa prognozunu öngörmeye kullanılan parametrelerden biridir. Retel ve arkadaşlarının İsviçre’ de, prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin belirleyicilerini ve mortaliteye etkilerini araştırmak üzere 1254 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, klinik T evresi cT3 olanların cT1 olanlara göre cerrahi sınır pozitifliği riskinin artmış olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca, cerrahi sınır pozitifliğinin 10 yıllık mortalite riskini 2,5 kat arttırdığı sonucuna varılmıştır [217]. Bu da cerrahi sınır pozitifliğinin prognostik önemini göstermesi yönünden faydalı bir bulgudur. Çalışmamızda klinik T evresinin cerrahi sınır pozitifliği olan grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Patolojik evre, radikal prostatektomi sonrası patolojik değerlendirme ile belirlenmektedir. Prostata sınırlı tümör pT1 ya da pT2 evrelerindeyken, ekstrakapsüler tutulum olması durumunda kanser artık pT3 evresindedir, seminal vezikül dışındaki komşu organların tutulumu ise pT4 olarak değerlendirilmektedir.

Budaus ve arkadaşlarının cerrahi sınır pozitifliği, patolojik evre ilişkisini ve bunların biyokimyasal rekürrens ile ilişkisini araştırmak üzere, 1992 – 2008 yılları arasında tek bir merkezde radikal prostatektomi yapılan 4490 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda patolojik T evresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir [218]. Çalışmamızda patolojik T evresinin cerrahi sınır pozitifliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

De ritis oranı ilk olarak hepatitlerin etyolojisinin ayırt edilmesi amacıyla aynı adı taşıyan bilim insanı tarafından tanımlanmıştır [219]. Günümüzde, literatürde, bu amacın yanında üroloji alanında da kullanımı ile ilgili çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Wang ve arkadaşlarının de ritis oranının prostat kanseri hastalarında patoloji sonucu ve prognozu öngörmedeki önemini araştırmak üzere radikal prostatektomi yapılan 438 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, de ritis oranının sınır değer olarak belirlenen 1,325 ve üzerinde olduğu hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin diğer hastalara göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bildirilmiştir [220]. Bezan ve arkadaşlarının bir başka ürolojik malignite olan renal hücreli karsinom tanılı 698 hasta üzerinde de ritis oranının prognostik önemini araştırmak amacıyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada ise de ritis oranının sağkalım açısından anlamlı prediktif değeri olduğu bildirilmiştir [221]. Nishikawa ve arkadaşları ürotelyal karsinomu olan hastalarda de ritis oranının prognostik önemini araştırmak üzere gerçekleştirdikleri çalışmada, de ritis oranının prognoz üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir [222]. Çalışmamızda cerrahi sınır pozitif olan grup ile cerrahi sınır negatif olan grup arasında de ritis oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ancak bu de ritis oranındaki artışın ya da azalışın hastalarda cerrahi sınır pozitifliği açısından anlamlı risk artışına neden olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar ile cerrahi sınır negatif hastalar arasında seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak bu bulgular postoperatif patolojik tanımlar oldukları için cerrahi sınır pozitifliğinin öngörülmesinde değerleri yoktur.

6.SONUÇ

Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda VKİ' nin, NLR' nin, tutulan kor sayısının ve preoperatif gleason skorunun cerrahi sınır pozitifliği için anlamlı risk artışına neden olduğu bulunmuştur. Bu bulgular umut vericidir, ancak klinikte bir gösterge olarak kullanılmadan önce, kanıt düzeyi daha yüksek olan, prospektif kohort araştırmaları, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerle araştırılmaya devam edilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 7-30.
2. Center, M.M., et al., *International variation in prostate cancer incidence and mortality rates*. Eur Urol, 2012. **61**(6): p. 1079-92.
3. Torre, L.A., et al., *Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016. **25**(1): p. 16-27.
4. Gültekin, M.B.G., et al., *Türkiye Kanser İstatistikleri*. 2015, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: Ankara.
5. Zorlu, F., et al., *Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(21): p. 9125-30.
6. Chang, S.S. and M.S. Cookson, *Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy*. Urology, 2006. **68**(2): p. 249-52.
7. Boorjian, S.A., et al., *Clinicopathological predictors of systemic progression and prostate cancer mortality in patients with a positive surgical margin at radical prostatectomy*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2012. **15**(1): p. 56-62.
8. Pfitzenmaier, J., et al., *Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression?* BJU Int, 2008. **102**(10): p. 1413-8.
9. Yossepowitch, O., et al., *Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences*. Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 87-99.
10. Wieder, J.A. and M.S. Soloway, *Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer*. J Urol, 1998. **160**(2): p. 299-315.
11. Cheng, L., et al., *Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2000. **18**(15): p. 2862-8.
12. Cuckow, P.M., *Embryology of the Urogenital Tract*, in *Pediatric Urology*, J.P. Gearhart, R.C. Rink, and P.D.E. Mouriquand, Editors. 2010, Saunders. p. 1-10.
13. Park, J.M., *Embryology of the Genitourinary Tract*, in *Campbell-Walsh Urology*, A.J. Wein, et al., Editors. 2016, Elsevier. p. 2823-2844.
14. Gartner, L.P., *Male Reproductive System*, in *Textbook of Histology*, L.P. Gartner, Editor. 2017, Elsevier. p. 559-582.
15. Yücel, A.H., *Erkek Genital Sistemi*, in *Sistematik Anatomi*, F. Gövsa Gökmen, Editor. 2003, İzmir Güven Kitabevi: İzmir. p. 547-564.
16. Lee, C.H., O. Akin-Olugbade, and A. Kirschenbaum, *Overview of prostate anatomy, histology, and pathology*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(3): p. 565-75, viii-ix.
17. Raychaudhuri, B. and D. Cahill, *Pelvic fasciae in urology*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2008. **90**(8): p. 633-637.
18. Kavoussi, P.K., *Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System*, in *Campbell-Walsh Urology*, A.J. Wein, et al., Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 498-515.
19. Mattei, A., et al., *The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study*. Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 118-25.

20. Tisell, L.E. and H. Salander, *The lobes of the human prostate*. Scand J Urol Nephrol, 1975. **9**(3): p. 185-91.
21. Fine, S.W. and V.E. Reuter, *Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 142-52.
22. Anafarta, K., et al., in *Temel Üroloji*. 1998, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 726-751.
23. Presti, J.C., et al., *Neoplasm of the Prostate Gland*, in *Smith's General Urology*, E.A. Tanagho and J.W. McAninch, Editors. 2008, The McGraw-Hill Companies. p. 348-374.
24. Hall, J.E., *Reproductive and Hormonal Functions of the Male (and Function of the Pineal Gland)* in *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, J.E. Hall, Editor. 2016, Elsevier. p. 1021-1035.
25. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 87-108.
26. Baade, P.D., et al., *Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region*. Prostate Int, 2013. **1**(2): p. 47-58.
27. Steinberg, G.D., et al., *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. **17**(4): p. 337-47.
28. Ghadirian, P., et al., *Family history of prostate cancer: a multi-center case-control study in Canada*. Int J Cancer, 1997. **70**(6): p. 679-81.
29. Lesko, S.M., L. Rosenberg, and S. Shapiro, *Family history and prostate cancer risk*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(11): p. 1041-7.
30. Cerhan, J.R., et al., *Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999. **8**(1): p. 53-60.
31. Zeegers, M.P., A. Jellema, and H. Ostrer, *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis*. Cancer, 2003. **97**(8): p. 1894-903.
32. Choudhury, A.D., et al., *The role of genetic markers in the management of prostate cancer*. Eur Urol, 2012. **62**(4): p. 577-87.
33. Rebbeck, T.R., *Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography*. Semin Radiat Oncol, 2017. **27**(1): p. 3-10.
34. Kote-Jarai, Z., et al., *Multiple novel prostate cancer predisposition loci confirmed by an international study: the PRACTICAL Consortium*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. **17**(8): p. 2052-61.
35. Lou, H., et al., *Fine mapping and functional analysis of a common variant in MSMB on chromosome 10q11.2 associated with prostate cancer susceptibility*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(19): p. 7933-8.
36. Eeles, R.A., et al., *Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility*. Nat Genet, 2008. **40**(3): p. 316-21.
37. Gayther, S.A., et al., *The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators*. Cancer Res, 2000. **60**(16): p. 4513-8.
38. Dong, X., et al., *Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(2): p. 270-80.
39. Angele, S., et al., *ATM polymorphisms as risk factors for prostate cancer development*. Br J Cancer, 2004. **91**(4): p. 783-7.
40. Barbieri, C.E., et al., *Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer*. Nat Genet, 2012. **44**(6): p. 685-9.
41. Reynard, J., S. Brewster, and S. Biers, *Urological Neoplasia*, in *Oxford Handbook of Urology*, J. Reynard, S. Brewster, and S. Biers, Editors. 2013, Oxford University Press: Oxford. p. 330.

42. Epstein, J.I. and M. Herawi, *Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 820-34.
43. Bostwick, D.G., et al., *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Rev Urol, 2004. **6**(4): p. 171-9.
44. Sakr, W.A., et al., *Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF*. Prostate, 1993. **22**(2): p. 147-54.
45. Jenkins, R.B., et al., *Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization*. Cancer Res, 1997. **57**(3): p. 524-31.
46. Sakr, W.A., et al., *Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia*. Eur Urol, 1996. **30**(2): p. 138-44.
47. Kuwahara, M., et al., *Mass screening for prostate cancer: a comparative study in Natori, Japan and Changchun, China*. Urology, 2003. **61**(1): p. 137-41.
48. Zhou, M. and C. Magi-Galluzzi, *Clinicopathological features of prostate cancers detected after an initial diagnosis of 'atypical glands suspicious for cancer'*. Pathology, 2010. **42**(4): p. 334-8.
49. Nordstrom, T., et al., *Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer*. Eur Urol, 2015. **68**(1): p. 139-46.
50. Sfanos, K.S. and A.M. De Marzo, *Prostate cancer and inflammation: the evidence*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 199-215.
51. van Leenders, G.J., et al., *Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy*. Am J Pathol, 2003. **162**(5): p. 1529-37.
52. Grima, J., et al., *Diverse secretory patterns of clusterin by epididymis and prostate/seminal vesicles undergoing cell regression after orchiectomy*. Endocrinology, 1990. **126**(6): p. 2989-97.
53. Kerr, J.F. and J. Searle, *Deletion of cells by apoptosis during castration-induced involution of the rat prostate*. Virchows Arch B Cell Pathol, 1973. **13**(2): p. 87-102.
54. McConnell, J.D., *Prostatic growth: new insights into hormonal regulation*. Br J Urol, 1995. **76 Suppl 1**: p. 5-10.
55. Carson, C., 3rd and R. Rittmaster, *The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2003. **61**(4 Suppl 1): p. 2-7.
56. Bartsch, G., R.S. Rittmaster, and H. Klocker, *Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia*. World J Urol, 2002. **19**(6): p. 413-25.
57. Sun, J.H. and S.A. Lee, *Association between CAG repeat polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis by race, study design and the number of (CAG)_n repeat polymorphisms*. Int J Mol Med, 2013. **32**(5): p. 1195-203.
58. Ross, R.K., et al., *5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males*. Lancet, 1992. **339**(8798): p. 887-9.
59. Buchanan, G., et al., *Contribution of the androgen receptor to prostate cancer predisposition and progression*. Cancer Metastasis Rev, 2001. **20**(3-4): p. 207-23.
60. Denis, L.J. and K. Griffiths, *Endocrine treatment in prostate cancer*. Semin Surg Oncol, 2000. **18**(1): p. 52-74.
61. Scher, H.I., G. Steineck, and W.K. Kelly, *Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept*. Urology, 1995. **46**(2): p. 142-8.
62. Vidal, A.C., et al., *Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(12): p. 2936-42.

63. Cao, Y. and J. Ma, *Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011. **4**(4): p. 486-501.
64. Bylsma, L.C. and D.D. Alexander, *A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer*. *Nutr J*, 2015. **14**: p. 125.
65. Dickerman, B.A., et al., *Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins*. *Cancer Causes Control*, 2016. **27**(9): p. 1049-58.
66. Key, T.J., *Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *Recent Results Cancer Res*, 2014. **202**: p. 39-46.
67. Lippi, G. and C. Mattiuzzi, *Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis*. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. **66**(5): p. 587-9.
68. Ilic, D. and M. Misso, *Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review*. *Maturitas*, 2012. **72**(4): p. 269-76.
69. Zhang, M., et al., *Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases*. *Andrology*, 2016. **4**(4): p. 745-56.
70. Kristal, A.R., et al., *Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(8): p. 1494-504.
71. Allen, N.E., et al., *Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies*. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(11).
72. Lippman, S.M., et al., *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. *JAMA*, 2009. **301**(1): p. 39-51.
73. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*, 2012. **62**(1): p. 10-29.
74. Stephenson, R.A., et al., *The fall in incidence of prostate carcinoma. On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence--data from the Utah Cancer Registry*. *Cancer*, 1996. **77**(7): p. 1342-8.
75. Whittemore, A.S., et al., *Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(9): p. 652-61.
76. Powell, I.J., *Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men*. *J Urol*, 2007. **177**(2): p. 444-9.
77. Dennis, L.K., C.F. Lynch, and J.C. Torner, *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. *Urology*, 2002. **60**(1): p. 78-83.
78. Islami, F., et al., *A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies*. *Eur Urol*, 2014. **66**(6): p. 1054-64.
79. Ju-Kun, S., et al., *Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(6): p. e2708.
80. Rider, J.R., et al., *Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up*. *Eur Urol*, 2016. **70**(6): p. 974-982.
81. Hartman, T.J., et al., *Physical activity and prostate cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study (Finland)*. *Cancer Causes Control*, 1998. **9**(1): p. 11-8.

82. Nelson, J.E. and R.E. Harris, *Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study*. *Oncol Rep*, 2000. **7**(1): p. 169-70.
83. Roberts, R.O., et al., *A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer*. *Mayo Clin Proc*, 2002. **77**(3): p. 219-25.
84. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
85. Epstein, J.I., et al., *A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score*. *Eur Urol*, 2016. **69**(3): p. 428-35.
86. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. *Am J Surg Pathol*, 2016. **40**(2): p. 244-52.
87. Borchers, A.A., *Handbook of Sign & Symptoms*. 2015, Wolters Kluwer: China.
88. Arnsrud Godtman, R., et al., *Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial*. *Eur Urol*, 2015. **68**(3): p. 354-60.
89. Kohestani, K., M. Chilov, and S.V. Carlsson, *Prostate cancer screening-when to start and how to screen?* *Transl Androl Urol*, 2018. **7**(1): p. 34-45.
90. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. *Eur Urol*, 2017. **71**(4): p. 618-629.
91. Catalona, W.J., et al., *Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men*. *J Urol*, 2017. **197**(2S): p. S200-S207.
92. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination*. *Urology*, 1993. **42**(4): p. 365-74.
93. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only*. *Urology*, 2007. **70**(6): p. 1117-20.
94. Schroder, F.H., et al., *Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(23): p. 1817-23.
95. Ablin, R.J., et al., *Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue*. *J Immunol*, 1970. **104**(6): p. 1329-39.
96. Nadji, M., et al., *Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms*. *Cancer*, 1981. **48**(5): p. 1229-32.
97. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma*. *J Am Board Fam Pract*, 2003. **16**(2): p. 95-101.
98. Ellis, W.J., et al., *Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography*. *J Urol*, 1994. **152**(5 Pt 1): p. 1520-5.
99. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. *JAMA*, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
100. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. *JAMA*, 1992. **267**(16): p. 2215-20.
101. Oesterling, J.E., et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges*. *JAMA*, 1993. **270**(7): p. 860-4.

102. Nogueira, L., R. Corradi, and J.A. Eastham, *Prostatic specific antigen for prostate cancer detection*. *Int Braz J Urol*, 2009. **35**(5): p. 521-9; discussion 530-2.
103. Thompson, I.M., 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**(22): p. 2239-46.
104. Sun, L., et al., *Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years*. *BJU Int*, 2007. **99**(4): p. 753-7.
105. Roehrborn, C.G., et al., *Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia*. *Urology*, 1999. **53**(3): p. 581-9.
106. Catalona, W.J., et al., *Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves*. *J Urol*, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2031-6.
107. Arlen, P.M., et al., *Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time*. *J Urol*, 2008. **179**(6): p. 2181-5; discussion 2185-6.
108. Heidenreich, A., *Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity*. *Eur Urol*, 2008. **54**(5): p. 976-7; discussion 978-9.
109. Stenman, U.H., et al., *A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer*. *Cancer Res*, 1991. **51**(1): p. 222-6.
110. Lilja, H., et al., *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. *Clin Chem*, 1991. **37**(9): p. 1618-25.
111. Christensson, A., et al., *Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. *J Urol*, 1993. **150**(1): p. 100-5.
112. Polascik, T.J., J.E. Oesterling, and A.W. Partin, *Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going*. *J Urol*, 1999. **162**(2): p. 293-306.
113. Catalona, W.J., J.A. Beiser, and D.S. Smith, *Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies*. *J Urol*, 1997. **158**(6): p. 2162-7.
114. Pound, C.R., et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. *JAMA*, 1999. **281**(17): p. 1591-7.
115. Bussemakers, M.J., et al., *DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer*. *Cancer Res*, 1999. **59**(23): p. 5975-9.
116. Schalken, J.A., D. Hessels, and G. Verhaegh, *New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene*. *Urology*, 2003. **62**(5 Suppl 1): p. 34-43.
117. Hessels, D., et al., *DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer*. *Eur Urol*, 2003. **44**(1): p. 8-15; discussion 15-6.
118. van Gils, M.P., et al., *Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid*. *Prostate*, 2007. **67**(8): p. 881-7.
119. Catalona, W.J., et al., *A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range*. *J Urol*, 2011. **185**(5): p. 1650-5.
120. Vickers, A.J., et al., *A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam*. *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(12): p. 3232-9.
121. Vickers, A.J., et al., *A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden*. *BMC Med*, 2008. **6**: p. 19.

122. Benchikh, A., et al., *A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 635.
123. Carlsson, S., et al., *Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam*. Eur Urol, 2013. **64**(5): p. 693-9.
124. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol, 1989. **142**(1): p. 71-4; discussion 74-5.
125. Donovan, J., et al., *Prostate Testing for Cancer and Treatment (Protect) feasibility study*. Health Technol Assess, 2003. **7**(14): p. 1-88.
126. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1605-12.
127. Shariat, S.F. and C.G. Roehrborn, *Using biopsy to detect prostate cancer*. Rev Urol, 2008. **10**(4): p. 262-80.
128. Aron, M., T.P. Rajeev, and N.P. Gupta, *Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study*. BJU Int, 2000. **85**(6): p. 682-5.
129. Cuevas, O., et al., *Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(3): p. 664-9.
130. Loeb, S., et al., *Systematic review of complications of prostate biopsy*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 876-92.
131. Rastinehad, A.R., et al., *Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy*. J Urol, 2014. **191**(6): p. 1749-54.
132. Dickinson, L., et al., *Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting*. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 477-94.
133. Habchi, H., et al., *Value of prostate multiparametric magnetic resonance imaging for predicting biopsy results in first or repeat biopsy*. Clin Radiol, 2014. **69**(3): p. e120-8.
134. Verma, S. and A. Rajesh, *A clinically relevant approach to imaging prostate cancer: self-assessment module*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(3 Suppl): p. S11-4.
135. Akin, O., et al., *Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging*. Radiology, 2006. **239**(3): p. 784-92.
136. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012*. Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
137. Roethke, M.C., et al., *Accuracy of preoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy*. World J Urol, 2013. **31**(5): p. 1111-6.
138. Hricak, H., et al., *Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils*. Radiology, 1994. **193**(3): p. 703-9.
139. Casciani, E., et al., *Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone*. Abdom Imaging, 2007. **32**(6): p. 796-802.
140. Costouros, N.G., et al., *Diagnosis of prostate cancer in patients with an elevated prostate-specific antigen level: role of endorectal MRI and MR spectroscopic imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(3): p. 812-6.

141. Haider, M.A., et al., *Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(2): p. 323-8.
142. Schmid-Tannwald, C., et al., *Diffusion-weighted MRI of the abdomen: current value in clinical routine*. J Magn Reson Imaging, 2013. **37**(1): p. 35-47.
143. Issa, B., *In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging*. J Magn Reson Imaging, 2002. **16**(2): p. 196-200.
144. Wu, L.M., et al., *Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer*. Acad Radiol, 2012. **19**(10): p. 1215-24.
145. Brierley, J.D. and e. al., *TNM classification of malignant tumors*. 2017, UICC International Union Against Cancer.
146. Kachroo, N. and V.J. Gnanapragasam, *The role of treatment modality on the utility of predictive tissue biomarkers in clinical prostate cancer: a systematic review*. J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(1): p. 1-24.
147. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 976-83.
148. Barocas, D.A., et al., *What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database*. J Urol, 2008. **180**(4): p. 1330-4; discussion 1334-5.
149. Popiolek, M., et al., *Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up*. Eur Urol, 2013. **63**(3): p. 428-35.
150. Thomsen, F.B., et al., *Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review*. J Surg Oncol, 2014. **109**(8): p. 830-5.
151. Loeb, S., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 619-26.
152. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 61-71.
153. Holmberg, L., et al., *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(11): p. 781-9.
154. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(16): p. 1144-54.
155. Adolfsson, J., *Watchful waiting and active surveillance: the current position*. BJU Int, 2008. **102**(1): p. 10-4.
156. Scosyrev, E., et al., *Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality*. Cancer, 2012. **118**(12): p. 3062-70.
157. Carter, H.B., et al., *Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience*. J Urol, 2007. **178**(6): p. 2359-64; discussion 2364-5.
158. Frazier, H.A., J.E. Robertson, and D.F. Paulson, *Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 888-90.
159. Bishoff, J.T., et al., *Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population*. J Urol, 1998. **160**(2): p. 454-8.
160. Catalona, W.J. and M. Han, *Management of Localized Prostate Cancer*, in *Campbell-Walsh Urology*, A.J. Wein, et al., Editors. 2016, Elsevier. p. 2609-2627.
161. Remzi, M., et al., *Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy*. Eur Urol, 2005. **48**(1): p. 83-9; discussion 89.

162. Bhayani, S.B., et al., *Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy*. Urology, 2003. **61**(3): p. 612-6.
163. Guazzoni, G., et al., *Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study*. Eur Urol, 2006. **50**(1): p. 98-104.
164. Ahlering, T.E., et al., *Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes*. Urology, 2004. **63**(5): p. 819-22.
165. Studer, U.E., et al., *Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891)*. Eur Urol, 2008. **53**(5): p. 941-9.
166. Quan, E.M., et al., *A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(4): p. 1169-78.
167. Stokes, S.H., *Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(1): p. 129-36.
168. Beyer, D.C. and D.G. Brachman, *Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy*. Radiother Oncol, 2000. **57**(3): p. 263-7.
169. Zelefsky, M.J., et al., *Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 517-22.
170. Ash, D., et al., *ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer*. Radiother Oncol, 2000. **57**(3): p. 315-21.
171. Pagliarulo, V., et al., *Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer*. Eur Urol, 2012. **61**(1): p. 11-25.
172. Oefelein, M.G., et al., *Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making*. Urology, 2000. **56**(6): p. 1021-4.
173. Klotz, L., et al., *The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer*. BJU Int, 2008. **102**(11): p. 1531-8.
174. Crawford, E.D., et al., *A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer*. J Urol, 2011. **186**(3): p. 889-97.
175. Chen, Y., N.J. Clegg, and H.I. Scher, *Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target*. Lancet Oncol, 2009. **10**(10): p. 981-91.
176. Smith, M.R., et al., *Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition*. J Clin Oncol, 2004. **22**(13): p. 2546-53.
177. Baisden, B.L., H. Kahane, and J.I. Epstein, *Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(8): p. 918-24.
178. Epstein, J.I. and S.R. Potter, *The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies*. J Urol, 2001. **166**(2): p. 402-10.
179. Bastacky, S.I., P.C. Walsh, and J.I. Epstein, *Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate*. Am J Surg Pathol, 1993. **17**(4): p. 336-41.

180. Rubin, M.A., et al., *Predictors of Gleason pattern 4/5 prostate cancer on prostatectomy specimens: can high grade tumor be predicted preoperatively?* J Urol, 2001. **165**(1): p. 114-8.
181. Cannon, G.M., Jr., et al., *Perineural invasion in prostate cancer biopsies is not associated with higher rates of positive surgical margins.* Prostate, 2005. **63**(4): p. 336-40.
182. Shariat, S.F., et al., *Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy.* J Urol, 2004. **171**(3): p. 1122-7.
183. Magi-Galluzzi, C., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease.* Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 26-38.
184. Villers, A.A., et al., *Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma.* J Urol, 1990. **143**(6): p. 1183-7.
185. Han, M., et al., *An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series.* J Urol, 2004. **171**(1): p. 23-6.
186. Wright, J.L., et al., *Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality.* J Urol, 2010. **183**(6): p. 2213-8.
187. Shah, S.K., et al., *SEER coding standards result in underestimation of positive surgical margin incidence at radical prostatectomy: results of a systematic audit.* J Urol, 2011. **186**(3): p. 855-9.
188. Swindle, P., et al., *Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens.* J Urol, 2005. **174**(3): p. 903-7.
189. Ploussard, G., et al., *Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients.* BJU Int, 2011. **107**(11): p. 1748-54.
190. Pinato, D.J., et al., *An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials.* PLoS One, 2014. **9**(1): p. e83279.
191. Leitch, E.F., et al., *Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer.* Br J Cancer, 2007. **97**(9): p. 1266-70.
192. An, X., et al., *Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer.* Biomarkers, 2010. **15**(6): p. 516-22.
193. Gooden, M.J., et al., *The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis.* Br J Cancer, 2011. **105**(1): p. 93-103.
194. Ege, H., et al., *Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study.* Br J Haematol, 2008. **141**(6): p. 792-8.
195. Nieto, Y., et al., *Long-term analysis and prospective validation of a prognostic model for patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy.* Clin Cancer Res, 2004. **10**(8): p. 2609-17.
196. Langsenlehner, T., et al., *Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients.* World J Urol, 2015. **33**(11): p. 1661-7.
197. Hu, K., et al., *Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis.* BMJ Open, 2015. **5**(4): p. e006404.
198. Li, M.X., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Int J Cancer, 2014. **134**(10): p. 2403-13.

199. Cedres, S., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer*. Clin Transl Oncol, 2012. **14**(11): p. 864-9.
200. Shafique, K., et al., *Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2012. **15**(2): p. 195-201.
201. Kwon, Y.S., et al., *Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(1): p. e1-8.
202. Engeland, A., S. Tretli, and T. Bjorge, *Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men*. Br J Cancer, 2003. **89**(7): p. 1237-42.
203. Rodriguez, C., et al., *Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(4): p. 345-53.
204. Andersson, S.O., et al., *Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(5): p. 385-9.
205. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
206. Tefilli, M.V., et al., *Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category?* Urology, 1999. **53**(2): p. 372-7.
207. D'Amico, A.V., et al., *Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(1): p. 168-72.
208. Epstein, J.I., et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 1996. **20**(3): p. 286-92.
209. Shikanov, S., et al., *Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence*. J Urol, 2009. **182**(1): p. 139-44.
210. Patel, V.R., et al., *Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study*. J Urol, 2011. **186**(2): p. 511-6.
211. Kasraeian, A., et al., *Comparison of the rate, location and size of positive surgical margins after laparoscopic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy*. BJU Int, 2011. **108**(7): p. 1174-8.
212. Fleshner, N.E., et al., *Clinical significance of the positive surgical margin based upon location, grade, and stage*. Urol Oncol, 2010. **28**(2): p. 197-204.
213. Sebo, T.J., et al., *Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(4): p. 431-9.
214. Ravery, V., et al., *Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer*. Eur Urol, 2000. **37**(4): p. 449-55.
215. Freedland, S.J., et al., *Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database*. Urology, 2003. **61**(4): p. 742-7.
216. Hashimoto, T., et al., *Predictors for positive surgical margins after robot-assisted radical prostatectomy: a single surgeon's series in Japan*. Int J Urol, 2013. **20**(9): p. 873-8.
217. Retel, V.P., et al., *Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study*. BMC Urol, 2014. **14**: p. 86.

218. Budaus, L., et al., *Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage*. J Urol, 2010. **184**(4): p. 1341-6.
219. Botros, M. and K.A. Sikaris, *The de ritis ratio: the test of time*. Clin Biochem Rev, 2013. **34**(3): p. 117-30.
220. Wang, H., et al., *The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients*. Int Urol Nephrol, 2017. **49**(8): p. 1391-1398.
221. Bezan, A., et al., *The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma*. J Urol, 2015. **194**(1): p. 30-5.
222. Nishikawa, M., H. Miyake, and M. Fujisawa, *De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy*. Urol Oncol, 2016. **34**(9): p. 417 e9-417 e15.



EKLER

EK 1. Aydınlatılmış Onam



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doküman Kodu: HD.RB.057

Yayın Tarihi:19.04.2012

Revizyon No:01

Revizyon Tarihi:30.05.2017

Sayfa No: 1 / 3

RADİKAL PROSTATEKTOMİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ VE AYDINLATILMIŞ HASTA RIZA FORMU

HASTANIN

ADI SOYADI:

PROTOKOL NO:

Size uygulanacak işlem tarafından yapılacaktır.

GENEL BİLGİ

Prostatınızda tümör bulunmaktadır. Tedavi olmamanız durumunda tümör işemeyle ilgili şikayetlere, idrardan kan gelmesine, vücudunuzdaki diğer organlara yayılarak genel vücut ve kemik ağrılara ve ilerleyen dönemde yaşam sürenizin kılmasına yol açabilir. Bu nedenle böyle bir durumla karşılaşmamanız için prostatınızın ameliyatla çıkarılması gerekir. Prostat ve lenf bezleri genel veya epidural anestezi altında alt karında 10-15 cm'lik bir kesi ile çıkartılır. Lenf düğümleri rutin olarak çıkartılır ve prostat ile birlikte kanserin evresinin anlaşılması için patolojik değerlendirmeye gönderilir. Vazektomi işlemi ve seminal keselerin çıkarılması rutin olarak yapılır.

Operasyon bitiminde mesaneye bir kateter ve operasyon bölgesine bir dren yerleştirilir.

İŞLEMEN BEKLENEN FAYDALAR

Ameliyatın başarısı tümörün vücuttan tamamen uzaklaştırılması ve minimal komplikasyon gelişmesidir. Böylece idrar yapamamaya kadar gidebilen işemeyle ilgili şikayetlere, idrardan kan gelmesine, vücudunuzdaki diğer organlara yayılarak genel vücut ve kemik ağrılara ve ilerleyen dönemde yaşam sürenizin kılmanın önüne geçilmesi amaçlanır.

İŞLEMİN UYGULANMAMASI DURUMUNDA KARŞILAŞILABİLECEK SONUÇLAR

Tedavi olmamanız durumunda prostat tümörü idrar yapamamaya kadar gidebilen işemeyle ilgili şikayetlere, idrardan kan gelmesine, vücudunuzdaki diğer organlara yayılarak genel vücut ve kemik ağrılara ve ilerleyen dönemde yaşam sürenizin kılmasına yol açabilir.

İŞLEMİN ALTERNATİF YÖNTEMLERİ

Seçilmiş vakalarda laparoskopik radikal prostatektomi uygulanabilir. Prostat genel anestezi altında çıkartılacaktır.

Operasyon alt karında 1 cm'lik beş kesiden yerleştirilen özel ekipman kullanılarak gerçekleştirilir. Prostat göbek altında prostatın boyutuna göre değişen 3-4 cm'lik kesiden çıkartılır. Lenf düğümleri gerektiğinde çıkartılır ve prostat ile birlikte kanserin evresinin anlaşılması için patolojik değerlendirmeye gönderilir. Vazektomi işlemi rutin olarak yapılır. Operasyon bitiminde bir kateter mesaneye, bir dren operasyon bölgesine yerleştirilir.

Diğer bir alternatif tedavi yöntemi ise radyoterapidir. Cerrahiye yakın sonuçları vardır.

Belirli günlerde radyoterapi merkezine gelerek ışın tedavisi uygulanır. Komplikasyonları cerrahi tedaviye benzerdir.

İŞLEMİN RİSKLERİ-KOMPLİKASYONLARI

• **Sık görülebilen yan etkiler:** Ağrı

• **Nadir görülebilen yan etkiler:** Yara yerinin enfeksiyon kapması, sonda çekildikten sonra idrar kaçırma, peniste sertleşme olmaması

• **Çok nadir görülebilen yan etkiler:** Çevre damarlarda yaralanmaya bağlı kanamalar ve bunları kontrol altına almak için ek girişimler, kalın bağırsak yaralanmasına bağlı ek girişim ve bir süreliğine bağırsakların karın cildine ağzlaştırılması

Bu ameliyatın taşıdığı bazı riskler/ komplikasyonlar vardır. Ameliyattaki riskler:

1-Hastaya kan verilmesini gerektirebilecek kanama (% 4-5)

2-Ameliyat sırasında rektumda yaralanma ve bu yaralanmanın onarılması için ek cerrahi müdahale gerekebilir (% 0,1).

Bu durum ameliyat yarasının daha uzun olmasına, geçici veya kalıcı kolostomi gereksinimine ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olabilir.

3-Prostatın çıkarıldığı yerde ameliyattan sonra geç kanamalar olabilir. Bu idrarda kanama ve idrar akımının tıkanıklığa uğramasına yol açabilir, ek açık veya kapalı girişimlere ihtiyaç duyulabilir.

Notlar:

1.Hasta 18 yaşından küçük,bilinci kapalı,yapılacak işlemi anlayabilecek durumda değil yada imza yetkisi yoksa onay vekili tarafından verilir.

2.Bu form iki nüsha doldurulur,bir nüsha hastada/yakınında kalır.

3.Lütfen rıza belgesinin tüm sayfalarını imzalayınız

- 4-İdrar kesesi kas zayıflığı nedeniyle idrar çıkışında yetersizlik oluşabilir. Mesane kasının iyileşmesini sağlamak amacıyla birkaç günlüğüne tekrar sonda takılabilir.
- 5-Testislerde şişme ve ağrı olabilir. Tedavisi dinlenmek ve antibiyotik ile yapılır.
- 6-İdrar yollarında yada ameliyat yerinde enfeksiyon olabilir (%0,5-3), antibiyotik ile tedavi edilir.
- 7-Üretra ve mesane arasında darlık gelişebilir (%1-20). Bunun için yeni bir operasyon gerekebilir.
- 8-Seminal keseler ve prostatın çıkarılması ve vazektomi uygulanması nedeniyle hastalardan meni gelmeyecektir.
- 9-Ameliyatta oluşabilecek sinir hasarı nedeniyle penisin sertleşmesinde zorluk gelişebilir veya hiç sertleşme olmayabilir (% 45-50)
- 10- Er bezleri ve prostatın çıkarılması ve vazektomi uygulanması nedeniyle hastalardan meni gelmeyecektir.
- 11- Ameliyat sonrası idrar kaçırma ortaya çıkabilir (% 5-30) ve bu durumun düzeltilmesi için ilaç tedavisi veya ek girişimlere ihtiyaç duyulabilir.
- 12- Ameliyatta oluşabilecek sinir hasarı nedeniyle penis sertleşmesinde zorluk gelişebilir (%50)
- 13-Şişman insanlarda yara enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, kalp ve akciğer komplikasyonları ve tromboz riski artmıştır (%2-3)
- 14-Sigara içenlerde yara enfeksiyonu ve akciğer enfeksiyonu, tromboz, kalp ve akciğer komplikasyonlarının ortaya çıkma riski artmıştır.

İŞLEMİN TAHMİNİ SÜRESİ: 3-3,5 saat

HASTANIN SAĞLIĞI İÇİN KRİTİK OLAN YAŞAM TARZI ÖNERİLERİ

Ameliyat olacağınız gecedan itibaren hiçbir şey yememeli ve içmemelisiniz. Aspirin, coraspin ve türevleri gibi kan sulandırıcı ilaçları 1 hafta önceden kesmelisiniz. Gece size hekiminize önerilen şekilde bağırsak temizliği yapmalısınız. Ameliyatın 1. gününde aksi söylenmedikçe mutlaka yürümelisiniz. 1 hafta sonra dikişlerinizi aldirmalısınız. Size belirtilen zamanda gelerek sondanızı çekirtmelisiniz. Size önerilen ilaç tedavisi ve diyeteye uymalısınız.

KULLANILACAK İLAÇLARIN ÖNEMLİ ÖZELLİKLERİ

Ameliyat sırasında verilen narkoz ilaçlarının akciğer, kalp, beyin, böbrek ve karaciğer gibi organlar üzerinde toksik(zehirli) etkileri/yan etkileri olabilir. Bu nedenle hayati tehlikesi ortaya çıkabilir. Ameliyat öncesinde ve sonrasında tedavi gördüğünüz klinikte verilen ilaçların ilaca bağlı olarak çok çeşitli toksik(zehirli) etkileri/yan etkileri olabilir. Bu nedenle hayati tehlikesi dahil olmak üzere birçok etki ortaya çıkabilir.

Aynı konuda tıbbi yardıma ihtiyaç duyduğunuzda kendi hekiminize, farklı bir hekime, tedavi gördüğünüz kliniğe ve acil durumlarda da 112' ye başvurabilirsiniz.

HEKİMİN BİLGİLENDİRME KONUSMASINA AİT NOTLARI

.....
.....

RIZA (ONAM)ALINMASI BÖLÜMÜ	EVET
Alternatif tedavi yöntemlerini ve bunların risklerini biliyorum.	
Müdahalenin risk ve yan etkilerini biliyorum.	
Girişimin uygulanmaması durumunda neler olacağını biliyorum.	
Bana söylenenlerin tümünü anladım.	
Doktorum tüm sorularımı cevapladı.	
Aydınlatılmış rıza formunun anlamını biliyorum.	
Bana müdahale yapacak kişileri biliyorum.	
Kendi özgür irademle karar veriyorum.	
Bu müdahaleyi kabul etmeme ya da istediğim zaman vazgeçme hakkımın olduğunu biliyorum.	

1-Yukarıdaki anlatılan bilgileri okudum ve aşağıda imzası olan doktor tarafından bilgilendirildim.Yapılacak olan müdahalenin amacı,riskleri,komplikasyonları ve ek tedavi girişimleri açısından bilgi sahibi oldum(El yazısı ile’’ OKUDUĞUMU ANLADIM,KABUL EDİYORUM’’ yazınız.)		
2-Yapılacak Girişimi Reddetme	3-Verilen Rızayı Geri Çekme	
Yapılacak olan girişimleri reddediyorum. Bu reddetmenin getireceği olası sonuçlar hakkında bilgilendirildim.	Bu formda tanımlanan girişimin / tedavinin uygulanması için verdiğim rızayı, sağlığım açısından oluşabilecek tüm olumsuz etkiler ve risklerin farkında ve bilincinde olarak kendi isteğimle geri çekiyorum.	
Rıza formunun bir nüshasını teslim aldım.		
Hastanın; Adı-Soyadı: (El yazısı ile) İmzası:	Varsa Şahitlik Edenin; Adı-Soyadı: (El yazısı ile) İmzası:	Tarih:...../...../..... Saat:.....
Rıza formunun bir nüshasını teslim aldım.		
Hasta onay veremeyecek durumda ise,Hasta velisi/Vasisinin; Adı-Soyadı: (El yazısı ile) Hastanın onay verememe nedeni(Hekim tarafından doldurulacak).....	İmzası	Tarih:...../...../..... Saat:.....
Yukarıda ismi yazılı hasta/hasta yakınına tarafımdan hastalığı, yapılacak olan girişim, bu girişimin nedeni ve faydaları, girişim sonrası gereken bakım, beklenen riskler,komplikasyonlar konusunda yeterli ve tatmin edici açıklamalar yapılmıştır. Hasta/hasta yakını, girişime yönelik yeterince aydınlatıldığına dair kendi rızası ile bu formu imzalayarak onaylamıştır. Hastadan Sorumlu Hekimin; Adı-Soyadı: Kurum Sicil No: İmzası: Tarih:...../...../..... Saat:.....		

EK 2. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/12/2017-E.18573



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/232
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Yrd. Doç. Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

İlgi : 30.10.2017 tarihli 205 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Cerrahi Sınır Pozitifliğini Öngörmedeki Etkenler" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
04.12.2017

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=8EBV4BRU9>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu - Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Kocucuk Kampüsü, Kocucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.