

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE
PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN DSÖ 2016
SINIFLANDIRMASINA GÖRE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN KLİNİK VE PROGNOSTİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EYLÜL GÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Doktor Öğretim Üyesi İRFAN ÖCAL**

**İZMİR
EYLÜL – 2018**

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE
PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN DSÖ 2016
SINIFLANDIRMASINA GÖRE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN KLİNİK VE PROGNOSTİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EYLÜL GÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Doktor Öğretim Üyesi İRFAN ÖCAL**

**İZMİR
EYLÜL – 2018**

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Fatma Hüsniye Dilek'e,

Eğitimime verdiği emeklerden, akademik anlamda verdiği desteklerden ve yol göstericiliğinden dolayı Patoloji Kliniği İdari Sorumlusu Prof. Dr. Fulya Çakalağaoğlu'na,

Tezimin planlama, araştırma, yapım ve değerlendirme aşamasındaki ve asistanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı tez danışmanım Doktor Öğretim Üyesi İrfan Öcal'a,

Tez planlama aşamasında katkılarından dolayı ve tez olgularının klinik takibine ulaşmamı sağlayan Üroloji Kliniği doktorlarından Doktor Öğretim Üyesi Sacit Nuri Görgel'e,

İstatistiksel değerlendirme aşamasında katkılarından dolayı arkadaşım, meslektaşım Dr. Damla Eyüpoğlu'na,

Asistanlığım boyunca eğitimime yaptıkları her türlü katkıdan ve akademik anlamda ulusal ve uluslar arası poster sunumları ve yayın hazırlamada beni devamlı destekleyen bölümümüz eğitim sorumluları, başasistanları ve uzman doktorlarına, bölümümüz teknisyenleri ve sekreterlerine,

Asistanlık hayatımın iyi - kötü tüm anlarını beraber geçirdiğim ve birlikte düzen içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana hayatım boyunca destek olan sevgili aileme ve bana sevgi ve desteğini her zaman hissettiren ve her konuda yanımda olan eşim Berk Gün'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Eylül, 2018

Dr. Eylül GÜN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER	IV
TABLolar	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat anatomisi.....	3
2.2. Prostat histolojisi	4
2.3. Prostat kanseri.....	6
2.3.1. Epidemiyoloji	6
2.3.2. Etyoloji	6
2.3.3. Klinik özellikler ve tanı	7
2.3.4. Makroskopik bulgular	8
2.3.5. Mikroskopik bulgular	8
2.3.5.1. Histolojik varyantlar	10
2.3.6. Prostat kanseri derecelendirmesi	14
2.3.7. Patolojik evre.....	16
2.3.8. Klinik takip.....	18
2.3.8. Radikal prostatektomi sonrası tedavi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
TÜRKÇE ÖZET	57
İNGİLİZCE ÖZET	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADT:	Androjen deprivasyon tedavisi
AJCC:	American Joint Committee on Cancer Center
AMACR:	Alfa-metil-açıl koA rasemaz
BPH:	Benign prostat hiperplazisi
CS:	Cerrahi sınır
EPY:	Ekstraprostatik yayılım
HCG:	Human koryonik gonadotropin
H&E:	Hematoksilen ve eozin
ISUP:	International Society of Urologic Pathology
LHRH:	Luteinizan hormon releasing hormon
LVİ:	Lenfovasküler invazyon
MAB:	Maksimal androjen blokajı
PAF:	Prostatik asit fosfataz
PAS:	Periyodik asit-schiff
PNİ:	Perinöral invazyon
PSA:	Prostat spesifik antijen
PSAP:	Prostat spesifik asit fosfataz
SMA:	Düz kas aktin
SVİ:	Seminal vezikül invazyonu
WHO:	World Health Organization
YDPIN:	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Dr. Donald Gleason'ın orijinal Gleason derecelendirmesi ve International Society of Urologic Pathology (ISUP) modifiye Gleason derecelendirmesi şematik diagramları, 2015.....	15
Şekil 2.	Kribriform glandlardan oluşan tümörün ekstraprostatik yayılımı.....	24
Şekil 3.	Perinöral invazyon.....	25
Şekil 4.	Ganglion tutulumu.....	26
Şekil 5.	Lenfovasküler invazyon.....	27
Şekil 6.	Cerrahi sınır pozitifliği.....	28
Şekil 7.	Seminal vezikül invazyonu.....	29
Şekil 8.	Tümöre komşu yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN) alanları.....	30
Şekil 9.	Gleason patern 3'te görülen iyi forme glandlar.....	31
Şekil 10.	Gleason patern 4'te görülen sırasıyla kötü forme, birleşik, glomerüloid ve kribriform morfolojide glandlar.....	32
Şekil 11.	Gleason patern 5'te görülen sırasıyla komedonekroz gösteren kribriform, tabakalar/kordonlar, solid alanlar ve tek hücre infiltrasyonu morfolojilerindeki glandlar.....	33
Şekil 12.	Köpüksü varyant prostat adenokarsinomu.....	34
Şekil 13.	Yaş ve nüksüz sağkalım eğrisi.....	41
Şekil 14.	Radikal prostatektomi Gleason skoru ve Grup Grade'lere göre genel ve nüksüz sağkalım eğrileri.....	42
Şekil 15.	Patolojik evreye göre nüksüz sağkalım eğrisi.....	43
Şekil 16.	Histopatolojik bulgulara göre nüksüz sağkalım eğrileri.....	44
Şekil 17.	Kribriform gland varlığı ve nüksüz sağkalım ilişkisi.....	45

TABLolar

Tablo 1. Prostat tümörlerinde WHO 2016 sınıflandırması.	13
Tablo 2. WHO 2016 Grade grup sistemi.....	16
Tablo 3. AJCC 2018 8. edisyon prostat kanseri patolojik (pT) evrelemesi.	17
Tablo 4. Olguların yaş değerlendirmeleri.....	22
Tablo 5. Biyopsi Gleason skor ile radikal prostatektomi Gleason skor karşılaştırması.....	23
Tablo 6. Olguların Grup Grade'lerine göre dağılımı	23
Tablo 7. Ekstraprostatik yayılım ve Gleason skor dağılımı.....	24
Tablo 8. Perinöral invazyon ve Gleason skor dağılımı.....	25
Tablo 9. Lenfovasküler invazyon ve Gleason skor dağılımı	26
Tablo 10. Cerrahi sınır durumu ve Gleason skor dağılımı	27
Tablo 11. Seminal vezikül invazyonu ve Gleason skor dağılımı	28
Tablo 12. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi durumu ve Gleason skor dağılımı.....	29
Tablo 13. Gleason patern 4 histopatolojik görünümleri ve Gleason skorları dağılımı.....	31
Tablo 14. Gleason patern 5 histopatolojik görünümleri ve Gleason skorları dağılımı.....	33
Tablo 15. Köpüksü varyant durumu ve Gleason skor dağılımı.....	34
Tablo 16. Biyokimyasal nüks görülen hastaların Gleason skor ve Grup Grade dağılımları.....	35
Tablo 17. Olguların preoperatif PSA değerleri ve biyokimyasal nüks ilişkisi	37
Tablo 18. Histopatolojik veriler ve biyokimyasal nüks durumunun karşılaştırılması.....	38
Tablo 19. Tümör volümü ve biyokimyasal nüks ilişkisi	39
Tablo 20. Patern 4 yüzdesi ve biyokimyasal nüks ilişkisi.....	39
Tablo 21. Histopatolojik paternler ve biyokimyasal nüks ilişkisi	40
Tablo 22. Patolojik evre ve biyokimyasal nüks ilişkisi.....	40

1. GİRİŞ

Prostat adenokarsinomu, erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta mortalite sebebi olan kanserdir (1). Klinik olarak prostatizm semptomları olan hastalarda kanda Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerinin yükselmesi ile kuşku uyandırır ve kesin tanısı prostat ince iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile konur. İnce iğne biyopsi sonucuna göre, tüm gerekli klinik ve radyolojik incelemeler yapıldıktan sonra ameliyata uygun olan hastalara radikal prostatektomi uygulanır. Tümörün farklı histopatolojik paternlerde farklı büyüme hızına sahip olması ve mortalitesinin nispeten düşük olması tedavi modaliteleri açısından histopatolojik incelemenin önemini ortaya koymaktadır.

İlk olarak 1966 yılında Donald Gleason tarafından geliştirilen ve 1974 yılında evrensel olarak kabul görüp kullanılmaya başlanan histopatolojik Gleason skorum sistemi, yıllar içinde güncellenmiş olsa da günümüzde hala geçerliliğini korumakta ve en değerli prognostik parametre olarak görülmektedir (2-5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2016 yılında yayınladığı son sınıflama olan WHO 2016 sınıflaması bu konuda 2014 yılında toplantısı yapılan WHO-Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) ile konsensus yaklaşımını içermektedir (6-8). Bu sınıflamaya göre nodüler iyi forme ve iç içe geçmiş glandlardan oluşan tümörler patern 1, nodüler, iç içe geçmiş ve minimal infiltrasyon gösteren glandlar patern 2, birbirinden ayrık, iyi forme glandlardan oluşan tümörler patern 3, birleşik, kötü forme, kribriform ya da glomerüloid paternde glandlardan oluşan tümörler patern 4 ve solid, tabakalar ya da kordonlar oluşturan, komedonekroz bulunduran kribriform glandlar ya da tek tek dağılmış hücrelerden oluşan tümörler patern 5 olarak sınıflandırılmaktadır. Gleason skoru ise tümörün tamamında en sık görülen patern ile ikinci sıklıkta görülen paternin toplamı olarak (3+3=6, 3+4=7 vb.) verilmektedir (2-6). Yapılan son çalışmalarda toplamı aynı olan ancak patern sıklıklarının sıralaması değişik olan 3+4 ve 4+3 gibi skorların prognozlarının farklı olduğu bulunmuş ve bu sistemde güncellemeye gidilmiştir. 2014 yılında yayınlanan konsensus raporuna göre, Gleason skor 2-5 olanlar tanı konma zorluğu sebebiyle bu evrelemeye alınmamış olup, Gleason skor 3+3=6 olan tümörler Grup Grade I, 3+4=7 olan tümörler Grup Grade II, 4+3=7 olan tümörler Grup Grade III, 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8 olanlar Grup Grade

IV ve Gleason skoru toplamı 9-10 olanlar Grup Grade V olarak sınıflandırılmaktadır (6,7,9,10).

Gleason skoru yanında histopatolojik olarak prognozu etkilediği düşünülen parametreler arasında ekstraprostatik yayılım (EPY), cerrahi sınırların (CS) pozitifliği, perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVİ), seminal veziküllerin tümörle infiltrasyonu (SVİ), yüksek dereceli tersiyer patern varlığı ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN) varlığı bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmının prognostik etkisi kanıtlanmış iken bir kısmının halen tartışmalıdır (11,12). Bunların yanında Gleason patern 4 grubu içerisinde yer alan kribriiform tipte glandların varlığının diğer patern 4 histolojik subtiplerine göre daha kötü prognozlu seyrettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (13–16).

Klinik olarak prostatizm semptomları ile başvuran ve prostat adenokarsinomundan şüphelenilen hastaların saptanmasında preoperatif olarak, radikal prostatektomi yapılan hastaların takibinde de postoperatif olarak kanda PSA değeri kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde iki ayrı ölçümde PSA değerinin ≥ 0.2 ng/mL üzerinde saptanması biyokimyasal nüks kabul edilmekte ve lokal/sistemik nüks açısından ileri inceleme ve tedavi gerektirmektedir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de yine PSA değeri önemlidir (17–20). Gleason skoru yüksek olan hastaların nüks gösterme ihtimalleri yüksektir, ancak bu kriterler net olarak belirlenmemiştir (7,10,21).

Tüm bu bilgiler ve güncellemelerden yola çıkarak çalışmamızda radikal prostatektomi materyallerine ait histopatolojik bulguların WHO-ISUP 2016 sınıflandırmasına göre yeniden gözden geçirilmesi, bu hastaların postoperatif dönemde biyokimyasal nüks gösterenlerinin saptanması ve nüks gösteren hastalar ile histopatolojik özellikler arasında korelasyon kurulmaya çalışılması, yeni sınıflamanın bir önceki sınıflama ile karşılaştırılması ve değerlendirilen histopatolojik özelliklerin rekürrens ve prognostik açıdan etkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat anatomisi

Prostat, mesane inferiorunda yerleşen ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Erişkinlerde yaklaşık 20-30 gr. ağırlığındadır. Tabanı mesane boynu, tepesi ise ürogenital diyafram distalinde bulunan ters çevrilmiş koni şeklindedir. Transvers çapı 4 cm, vertikal çapı 3 cm ve anteroposterior çapı 2 cm'dir. Prostatik üretra, glandin içinde santrale doğru vertikal olarak ilerler ve veromontanum hizasında anteriora doğru bükülür. Arka duvarda, prostat ve seminal vezikülleri rektumdan ayıran ince, fibröz bir bağ doku tabakası olan Denonvillier fasyası bulunur (22).

Prostatın kan akımı internal iliak arterin dalları olan a.vesicalis inferior ve a.rectalis inferior ile sağlanır. Prostatın venleri kapsül içinde bulunan plexus venosus vesicalis ve plexus venosus prostaticus aracılığı ile dökülerek internal iliak vene boşalır. Lenfatikleri ise öncelikle internal iliak lenf nodları olmak üzere, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına dökülür. Prostatın innervasyonu plexus prostaticus'un nörovasküler demetleri ile sağlanır (23).

Yapılan araştırmalar sonrasında prostat bezinin zonal anatomisi hakkında farklı yaklaşımlar bulunmakla birlikte en çok kabul gören McNeal tarafından geliştirilen sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre dört temel anatomik bölge tarif edilmiştir:

1-Periferik zon; Glandüler prostatın %70-75'ini oluşturur ve prostat iç kısmının çevresinde laterale ve posteriora uzanarak at nalı şeklinde bir yapı oluşturur. Buradaki glandlar daha yuvarlak ve basit yapıdadır. Prostatik intraepitelyal neoplazinin ve adenokarsinomun en sık görüldüğü bölgedir.

2- Santral zon; Glandüler prostatın %25'ini oluşturur ve ejakulator duktus çevresini ve prostat tabanını içerir. Buradaki glandlar büyük ve kompleks yapıda olmaya eğilimlidir. İnflamasyon ve karsinoma dirençli bölgedir.

3- Transisyonel zon; Prostat volümünün yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur ve küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan küçük, basit yuvarlak şekilli glandlar

ve kompakt bir stroma içerir. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) en sık görüldüğü bölgedir.

4- *Anterior fibromuskuler stroma*; Prostatın tüm yüzeyini saran kalın, glandüler olmayan bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatik üretranın ön yüzünde sfinkter oluşumuna katkıda bulunduğu retrograd ejakülasyonu önlemede görev alır (24).

Prostat kanseri evrelemesinde yer alan prostatın sağ ve sol lobları taraf belirtmek için kullanılmış terimlerdir, gerçekte prostatın anatomik olarak ayırt edilebilen lobları yoktur.

2.2. Prostat histolojisi

Prostat, fibromuskuler stroma içerisinde salgılarını duktuslardan üretraya aktaran tübüloalveolar glandlardan oluşur. Duktuslar ve glandüler sistem kompleks bir yapısal patern oluştururlar. Prostat duktus ve asinusu arasındaki ayırım, primer olarak küçük büyütmedeki yapısal özelliklere dayanılarak yapılır. Duktuslar, dallanma gösteren, uzun tübüler yapılar şeklinde izlenirken; asinuslar, lobüler üniteler halinde gruplanma gösteren, yuvarlak bez yapılarından oluşur. Enine kesitlerde duktuslar asinuslardan ayırt edilemez (25).

Glandüler epitel dört tip hücreden oluşur:

1- *Sekretuar hücreler*: Glandların luminal yüzeyinde yerleşirler. Kolumnar ya da küboidal şekilli, küçük yuvarlak nükleusa sahip, belirsiz nükleollü, ince granüler kromatinli, açık-şeffaf sitoplazmalı hücreler olup PSA, prostatik asit fosfataz (PAF) ve asidik müsin sentezlerler. Androjen reseptörü içerirler. Epitel hücrelerinin %75'ini oluştururlar (26). Vimentin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ekspresyon ederler. Prostat sekresyonu, hematoksilen ve eozin (H&E) kesitlerde lümende soluk eozinofilik boyanma ile ayırt edilebilir. Ayrıca periyodik asit-schiff (PAS) pozitif ve nötral mukopolisakkaritler içerdiği için diastaza dirençlidir. Nötral müsin benign glandlara özgü değildir, adenokarsinomda da bulunabilir. Asidik müsinler ise (Alcian mavisi pozitif, kolloidal demir pozitif) genellikle normal ya da

hiperplastik bezlerde bulunmazken, adenokarsinomda sıklıkla, en azından fokal olarak bulunur (27).

2- *Bazal hücreler*: Sekretuar hücrelerin stromaya bakan yüzlerini döşerler ve genellikle yassı, bazen küboidal şekillidirler. Myoepitelyal hücre fenotipi göstermediklerinden Düz Kas Aktin (SMA) ya da S100 eksprese etmezler. H&E kesitlerde her zaman seçilemeyebilirler. Küçük, hiperkromatik, yuvarlak, oval ya da iğsi nükleusları vardır. PSA ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile de boyanmazlar ve androjen reseptörü taşımazlar. p63 ile nükleer, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve sitokeratin 5/6 ile sitoplazmik pozitiflik gösterirler (28).

3- *Nöroendokrin hücreler*: Prostat, genitoüriner sistemde en çok endokrin-parakrin hücreler içeren organdır. Hücrenin bazalinde daha belirgin olarak gözlenen ince sitoplazmik granüller içeren, eozinofilik sitoplazmaları ile tanınırlar. Duktus ve asinuslar boyunca gelişmiş güzel dağılmış olarak bulunurlar. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serotonin, daha az oranda kalsitonin, somatostatin veya human koryonik gonadotropin (HCG) içerir (26,27).

4- *Ürotelyal epitel hücreleri*: Prostatik üretra ve üretra yanındaki geniş prostat duktuslarında izlenir. Mesaneyi döşeyen epitelden farklı olarak, sitoplazmaları dardır ve lümende umbrella hücreleri yerine PSA ve PSAP ile immünreaktivite gösteren tek katlı kolumnar hücre tabakası bulunur. Bazen bu epitelde skuamöz metaplazi görülebilir.

Prostatik stromada çok sayıda düz kas lifi, fibroblastlar, kollajen, vasküler yapılar, yer yer çizgili kaslar, periferik sinir ve ganglionlardan zengin periprostatik yağ doku bulunur ve androjen reseptörü içerir (28).

2.3. Prostat kanseri

2.3.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı 6l6mler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Klinik olarak saptanan prostat kanseri insidansı b6lgesel farklılıklar g6stermektedir. En y6ksek insidanslar Kuzey Amerika, Karayipler, Brezilya, batı Avrupa 6lkeleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'dadır (7). Son kanser istatistiği verilerine g6re ise Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık g6r6len malignitedir ve kansere bağlı 6l6mlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (1).

Tanı konulan hastaların %75'e yakını 65 yaş ve 6st6ndedir ancak daha gen6 yaşlarda da g6r6lebilir. G6r6lme sıklığı yaşla artış g6stermekte olup, 40 yaş altında, 6ocukluk ve ad6lesan 6ağda da nadir olarak g6r6lmektedir (22). Postmortem ve sistoprostatektomi materyalleri 6zerinde yapılan 6alışmalarda saptanan insidental kanser sıklığı %15 ila %70 arasında değişmektedir ve hastanın yaşı ve makroskopik 6rnekleme ile direkt ilişkilidir (29).

Prostatik malignitelerin %95'ini adenokasinomlar oluşturmaktadır (5,7,28).

2.3.2 Etyoloji

Etyolojide genetik, 6evresel ve hormonal fakt6rlerin rol6 belirgindir. Prostat kanserinin BRCA2, HOXB13 gibi nadir g6r6len ancak y6ksek riskli mutasyonlarla ilişkisi saptanmış ve herediter 6zellik g6sterdiği tespit edilmiştir. Molek6ler subtiplendirmenin geliştirilmesiyle bu gruplar daha da netlik kazanacaktır (30,31). Androjenler, androjen resept6r6ne bağlanıp kanser h6crelerinin gelişimi ve varlığını s6rd6rmesinde etkili olan genleri ind6kleyerek patogeneze oldukça 6nemli rol oynarlar (5). Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Hayvansal ve doymuş yağ kullanımı ve et t6k6timinin riski arttırdığını g6steren bir6ok 6alışma mevcuttur (32,33). Diyetle alınan karsinojenler, cinsel yolla bulaşan enfeksiy6z ajanlar, hormonal dengesizlikler veya oksidanların epitelyum h6crelerinde hasar oluşturarak kanser gelişiminde rol oynayan kronik inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir (34,35) S6t ve s6t 6r6nlerinin

riski arttırırken, domatesteki likopen, balıktaki omega-3 yağ asitleri, soya ve turpgillerden karnabahar, brokoli gibi gıdaların tüketiminin riski azalttığı bildirilmektedir (36).

2.3.3 Klinik özellikler ve tanı

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom verir, bu nedenle otopsielerde ya da BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen saptanır (5). Klinik olarak artmış serum PSA değeri ve/veya anormal rektal muayene ile bulgu verebilir. Rektal muayene prostat kanseri için sensitif ya da spesifik değildir ve serum PSA değeri ile saptanan kanserlerin %25 ila 50'sini saptayamamaktadır; çünkü BPH ve inflamasyon gibi durumlarda da anormal olabilmektedir. Bunun yanında rektal muayene ile belirlenebilen çoğu adenokarsinomda en az bir mikroskopik odakta EPY mevcuttur (37).

Prostat kanserlerinin çoğu üretradan uzakta periferde olduğundan üriner semptomlar geç görülür. PSA taramasının yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde, prostat kanserlerinin çoğu tanı anında semptomatik değildir. Klinik bulgular genellikle lokal ileri ya da metastatik hastalıkla ortaya çıkarlar. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda idrar yapmada zorluk, dizüri, pollaküri ya da hematüri gibi semptomlar görülebilir. Vertebral metastaz nedeniyle bel ağrısı semptomuyla gelen hastalar günümüzde azalmıştır. Nörovasküler demetlerin invazyonu sonucu impotans görülebilir (5,7,22).

Kallikrein ailesinden bir serum proteaz olan ve prostatik duktus ve asinulardan salgılanan PSA değerinin kandaki ölçümü prostat kanserinin tanı ve yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde semen likefaksiyonu için seminal sıvıda bulunan PSA, kan dolaşımına salındığında serumda ölçülebilir. PSA organ spesifiktir ancak kanser spesifik değildir. BPH, prostatit, prostatik infarkt, prostat enstrümantasyonu ve ejakülasyon gibi durumlarda da yükselir (5,7). Yine de, yapılan çalışmalarda serum PSA düzeyleri prostat kanseri riski ile yakından ilişkili bulunmuştur. Hasta yaşı, rektal muayene bulguları, ırk ve aile öyküsü gibi bulgularla birlikte serum PSA değeri biyopsi gerekliliğini değerlendirmede kullanılmaktadır.

Cut-off değeri olarak sıklıkla 2-4 ng/ml aralığı kullanılır (20,38). Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40'ı 4.0 ng/ml veya daha az PSA değerine sahiptir (5).

Serum PSA değeri tanısal özelliğinin yanı sıra terapötik ve prognostik amaçlar için de kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde iki ayrı ölçümde kanda PSA değerinin ≥ 0.2 ng/ml üzerinde saptanması biyokimyasal nüks kabul edilmekte ve lokal/sistemik nüks açısından ileri inceleme ve tedavi gerektirmektedir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de yine PSA değeri önemlidir (17-20).

2.3.4. Makroskopik bulgular

Prostat adenokarsinomunun makroskopik olarak tanınması genellikle zordur. Tanınabilen tümörlerde kesit yüzü sert, ten renkli, beyaz ya da sarı renkte ve sınırları çevre dokudan tam olarak ayırt edilemeyen şekilde görülür. PSA ile saptanan klinik olarak T1c tümörler makroskopik olarak ayırt edilemezler. Prostat kanserlerinin büyük kısmı periferel zondan köken alır, posterior, lateral ve anterior bölgelerde görülebilir ve ileri evre olmadıkça genellikle periüretal bölgeyi atlar. Çok nadir olarak prostatik transizyonel zondan köken alabilirler (7,22).

2.3.5 Mikroskopik bulgular

Mikroskopik olarak prostatik adenokarsinomları non-neoplastik glandlardan zor ayırt edilebilen iyi diferansiye neoplazmlardan, anaplastik tümörlere kadar geniş bir spektrum gösterebilirler. Tanı çoğu zaman arşitektürel ve sitolojik bulguların kombinasyonu ile konulur. Bazı durumlarda immünhistokimya gibi ek incelemeler gerekebilir (22,28).

Arşitektürel olarak kalabalıklaşmış küçük glandların varlığı şüphe uyandırıcıdır ancak karsinom tanısı için tanısal değildir. Karsinomun daha spesifik bir özelliği benign bir glandın her iki tarafında küçük atipik glandların varlığı ya da atipik glandların lineer şekilde düzenlenimidir. Kanser taklitçileri benign glandların arasında yerleşen gland toplulukları şeklinde infiltratif olarak görülebilir, ancak bunlar benign glandlar arasında ya da etrafında izole olarak görülmezler.

Prostat adenokarsinomunun en iyi bilinen nükleer özelliği belirgin nükleoldür; ancak bu özellik kanser tanısında önemli olsa da, tanıyı koyarken tek

kriter olmamalıdır; çünkü kanser taklitçilerinde de görülebilmektedir. Ayrıca bazen köpüksü hücreli adenokarsinom, düşük gradeli (Gleason skor 4-5) ve transisyonel zon adenokarsinomlarında nükleol belirginliği izlenemeyebilir. Kanserde benign glandlara göre daha fazla görülen diğer nükleer özellikler arasında hiperkromazi ve nükleer irileşme bulunmaktadır. Mitotik figürler yüksek dereceli karsinomlarda daha sıktır (7). Bazal hücre tabakası adenokarsinomlarda izlenmez. H&E boyalı kesitlerde bazal tabakayı değerlendirmek zor olabilir. Genellikle asinusların periferinde fokal olarak izlenen sıkışmış stromal fibroblastlar bazal hücreleri taklit edebilir. Zor vakalarda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (örn. Klon 34BE12) ve p63'e karşı monoklonal antikörlerin kullanılması yararlı olabilir (39).

Nükleer bulgulara ek olarak sitoplazmik bulgular da prostatik adenokarsinom tanısı için kullanılabilir. Prostatik karsinom, soluk şeffaf sitoplazmaya sahip çevre benign glandlardan daha amfofilik stoplazmaya sahiptir (28).

Luminal içerikler de prostatik adenokarsinom tanısına yardımcı olabilir. Prostatik kristaloidler yoğun eozinofilik kristal benzeri yapılardır. Çeşitli geometrik şekillerde izlenebilirler (üçgen, dörtgen, beşgen, çomak şekilli). Kristaloidler prostat kanseri için tanısal olmasa da benign glandlardan daha çok malign glandlarda izlenir. Diğer tanısal luminal içerikler ise mavi, müsinöz ve/veya pembe yoğun amorf asellüler sekresyonlardır. İyi sınırlı, yuvarlak-oval, konsantrik lamellar halkaları olan ve benign glandların içinde belirgin olarak izlenebilen corpora amylacea'dan ayrılmalıdır. Müsin için yapılan histokimyasal boyalar kanser ve benign taklitçiler arasında ayrım yapamaz (40).

Çoğu prostat adenokarsinomu belirgin desmoplastik veya inflamatuvar yanıt oluşturmaz. Ancak desmoplastik reaksiyon izlenmesi daha çok yüksek gradeli karsinom ile ilişkilidir. Retraksiyon artefaktı sıklıkla kanser glandları etrafında görülse de malignite için spesifik değildir (41,42).

Şu ana kadar benign glandlarda gösterilememiş ve kanser için tanısal olan 3 bulgu; müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller), glomerülasyonlar ve perinöral invazyondur. Müsinöz fibroplazi, sıklıkla intraluminal mavi müsinöz sekresyonlarla ilişkili, fibroblastlara doğru büyüyen gevşek fibröz dokudan oluşur.

Glomerülasyonlar kribriform oluşumların glandın yalnızca bir köşesine tutunması ile glomerülü andıran bir yapı oluşumu ile karakterizedirler (43,44). Perinöral invazyon siniri takip eden ya da değişen derecelerde siniri saran tümör olarak açığa çıkabilir. Siniri komplet çevreleme, intranöral invazyon ve ganglionik invazyon genellikle prostatik adenokarsinomlarda görülürken; benign asinilerde de çok nadiren perinöral girintiler, siniri takip etme, perinöral sarmalama ve bazen intranöral yayılım izlenebilir (45). Bazen, perinöral invazyonun benign hiperplastik glandlara benzeme eğilimi vardır. Bu duruma psödohiperplastik perinöral invazyon adı verilir. Bir olguda perinöral invazyonun tanı koymada anahtar bulgu olarak kullanılabilmesi için sinirin tümör tarafından komplet sirkumferensiyel sarılması görülmelidir (7).

2.3.5.1. Histolojik varyantlar

Atrofik varyant:

Atrofik varyant sitoplazmik volüm kaybına uğramış malign glandlardan oluşur ve sporadik olarak, radyoterapi veya hormonoterapi sonucu gelişebilir. Sıklıkla infiltratif paterndedir ve Gleason patern 3'tür, glandlar benign glandları andırabilir. Nükleer irilik, makronükleol varlığı ve bazen komşu malign atipik gland varlığı malignite tanısında yardımcıdır (7). Olguların %70'inde AMACR ile immün boyanma görülür ve bazal hücreler izlenmez. Atrofik özelliklerin görülmesinin prognostik önemi yoktur, çünkü atrofik değişiklik Gleason grade ya da patolojik evreyi değiştirmez (46).

Psödohiperplastik varyant:

BPH'ta görülen prostatik luminal hücre epitel hiperplazisini andırabilir. Yapısal olarak papiller içe katlantılar, luminal ondülasyonlar ve dallanmalar izlenir. Nükleuslar yuvarlaktır ve psödostratifiye değildir ve nükleol belirginliği gösterirler. AMACR olguların %77'sinde eksprese olur ve bazal hücreler izlenmez. Gleason patern 3'tür. Prognostik etkisi tam olarak bilinmemekte ancak iyi olduğu düşünülmektedir (46–49).

Mikrokistik varyant:

Radikal prostatektomilerde tipik asiner adenokarsinomlar %11 oranında mikrokistik odak içerebilir. Mikroskopik olarak glandlar, normal asiner adenokarsinom glandının 10 katı kadar büyüklüğe ulaşabilir, tipik olarak yuvarlak profil gösterir ve düzleşmiş luminal hücreler ile döşelidir. Döşeyici hücreler sitoplazmik volüm kaybına uğrayabilir ve benign kistik atrofiyi taklit edebilir. Hemen hemen tüm olgular AMACR eksprese eder ve bazal hücre içermezler. Gleason patern 3'tür (46).

Köpüksü hücreli varyant:

Genellikle asiner adenokarsinomun komponenti olarak bulunur ve çok nadiren pür olarak izlenir. Histolojik olarak abondan, köpüksü/ksantomatöz sitoplazma izlenir. Çoğu olguda köpüksü ve köpüksü olmayan hücreler birlikte bulunur. Nükleuslar piknotiktir, nükleer irilik ve belirgin nükleol genellikle izlenmez. Köpüksü adenokarsinom ile en çok ilişkili olan Gleason skoru 7'dir, sıklıkla patern 4 izlenir (50). Olguların %30'unda *TMPRSS2-ERG* gen füzyonu izlenir (51). AMACR köpüksü varyantı saptamada çok iyi bir belirteçdir. Prognozu köpüksü olmayan tip ile benzerdir (7,46).

Müsinöz (kolloid) varyant:

Müsinöz adenokarsinom %25'ten fazla ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunduran tümörlere denir. Bu nedenle bu tanı sadece radikal prostatektomi materyallerinde konulabilir. Histolojik olarak tek tek duran veya birleşik glandlar ve kribriform yuvalar geniş müsin gölcüklerinin içinde yüzer. Tümör hücreleri asiner adenokarsinomun tipik özelliklerine benzer. Müsin boyaları müsinini gösterir ancak sitoplazmik müsin genellikle görülmez. Çoğu olgu Gleason skor 7 veya 8'dir. İmmünprofili asiner adenokarsinoma benzerdir (7,46).

Taşlı yüzük benzeri hücreli varyant:

Vakuoller her Gleason paterninde görülebilir ancak patern 5'in tek hücrelerinde görüldüğünde gerçek taşlı yüzüğe benzeyebilir. Solid, asiner veya peşpeşe sıralanmış tek hücreler şeklinde gelişen intrasellüler müsin içeren, oldukça malign ve nadir görülen bir varyanttır. Tanıyı koymak için tümörün en az %25'i taşlı yüzük hücreli morfolojide olmalıdır (7,46).

Pleomorfik dev hücreli varyant:

Dev, bizar, anaplastik hücrelerden oluşan, pleomorfik nükleus izlenen ve iğsi hücreler izlenmeyen çok nadir bir varyanttır. Fokal küçük hücreli nöroendokrin ve duktal adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom odakları izlenebilir. Bazı hastalarda hormonoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş konvansiyonel prostat karsinomu hikayesi bulunabilir (7,46).

Sarkomatoid varyant:

Epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon gösteren bifazik malign bir tümördür. Hastaların yarısında radyasyon veya hormon tedavisi almış önceki asiner adenokarsinom hikayesi vardır. Mikroskopik olarak epitelyal komponent genellikle değişkendir ama çoğunlukla yüksek Gleason skora sahiptir. Mezenkimal komponent osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiosarkom olabilir (7,46) (Tablo 1).

Tablo 1. Prostat tümörlerinde WHO 2016 sınıflandırması.

Epitelyal tümörler <i>Glandüler neoplazmlar</i> Asiner adenokarsinom Atrofik Psödohiperplastik Mikrokistik Köpüksü gland Müsinöz (kolloid) Taşlı yüzük benzeri hücre Pleomorfik dev hücre Sarkomatoid Prostatik intraepitelyal neoplazi, yüksek dereceli İntraduktal karsinom Duktal adenokarsinom Kribriform Papiller Solid Ürotelyal karsinom <i>Skvamöz neoplazmlar</i> Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom	Mezenkimal tümörler Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör Stromal sarkom Leiomyosarkom Rabdomyosarkom Leiomyom Anjiosarkom Sinovyal sarkom İnflamatuar myofibroblastik tümör Osteosarkom Undiferansiye pleomorfik sarkom Soliter fibröz tümör Soliter fibröz tümör, malign Hemanjiom Granüler hücreli tümör
	Hematolenfoid tümörler Diffüz büyük B hücreli lenfoma Kronik lenfositik lösemi/ Küçük lenfositik lenfoma Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma Akut myeloid lösemi B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Nöroendokrin tümörler Nöroendokrin diferansiyasyonlu adenokarsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Diğer tümörler Kistadenom Nefroblastom Rabdoid tümör Germ hücreli tümörler Şeffaf hücreli adenokarsinom Melanom Paraganglioma Nöroblastom
	Metastatik tümörler

2.3.6 Prostat kanseri derecelendirmesi

Şu anda dünya genelinde kullanılmakta olan prostat kanseri derecelendirme sistemi 1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Gleason tarafından geliştirilmiştir (2,3). Gleason derecelendirme sisteminin iki benzersiz özelliği tümör derecesinin yalnızca yapısal paterne göre yapılması ve görülen en kötü dereceyi tümör derecesi olarak vermektense, en yaygın görülen 2 derecenin toplamına göre skor verilmesidir (Gleason skor). Primer (baskın olan) ve sekonder (ikinci en sık görülen) yapısal paternler 1'den (en iyi differansiye) 5'e (en kötü differansiye) kadar numaralandırılarak derecelendirme yapılır. Eğer tümörde tek patern varsa primer ve sekonder patern aynı numara olarak verilir. Gleason skoru 2 (1+1)'den 10 (5+5)'a kadar değişir.

Gleason skorunun zaman içinde gelişimi ilk olarak 2005'te (52) ve sonrasında 2014'te (6,8) tanımlanmıştır. Şu anda kullanılan Gleason derecelendirme sistemi orjinalinden belirgin olarak ayrılmaktadır. Biyopsilerde skor 2-5 uzmanlar arasında bile tekrarlanabilirliğinin düşük olması, radikal prostatektomi derecesi ile korelasyonunun iyi olmaması ve klinisyenlere hastanın indolan bir tümörü olduğunu düşündürmesi nedenlerinden dolayı artık verilmemektedir (53).

Gleason patern 1: iyi sınırlı, nodüler, uniform, iyi diferansiye orta büyüklükteki glandlardan oluşan lezyon.

Gleason patern 2: Şekillerinde hafif farklılık izlenen neoplastik glandlar mevcuttur. Glandlar arasındaki stromada hafif artış olabilir. Nodülün periferinde hafif düzensizlik olabilir. Nadir olarak izlenir.

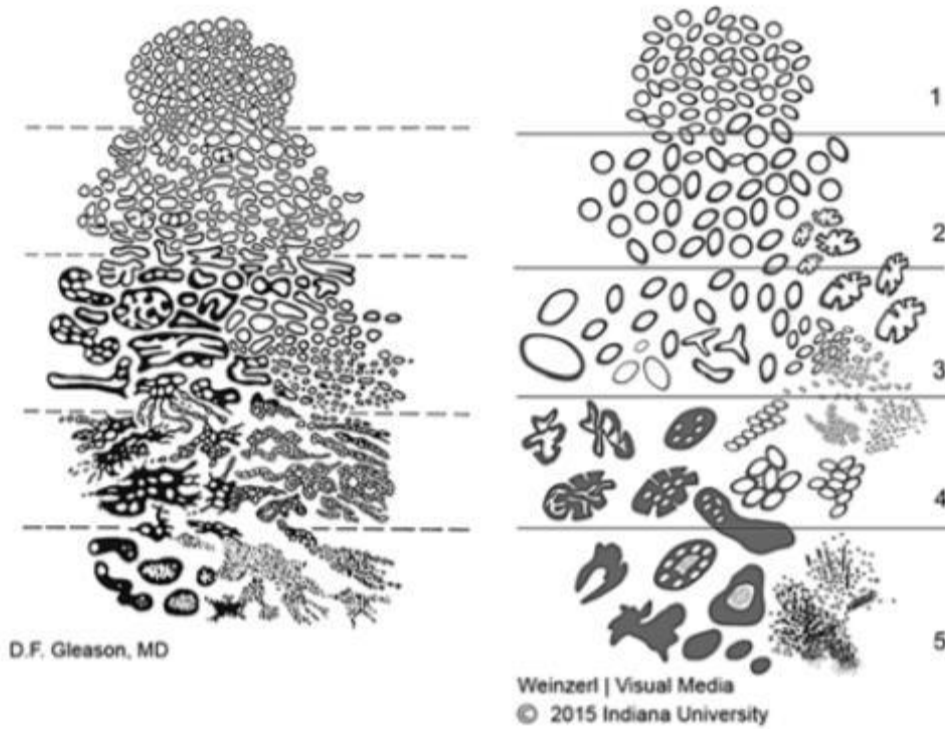
Gleason patern 3: En sık görülen paternidir. Tek tek duran, iyi forme, belirgin neoplastik glandlardan oluşur. Genellikle benign glandların arasındaki stromayı infiltre eder. Büyük büyütmelerde görülen birkaç kötü forme gland, yakınlarındaki iyi forme glandların tanjansiyel kesitini yansıtabileceğinden bu gruba dahil edilir (8,10).

Gleason patern 4: Orijinal Gleason sisteminde patern 3 olarak tanımlanan geniş kribriform glandlar, yapılan çalışmalarla kötü prognostik etkisi gösterildiğinden artık patern 4 olarak tanımlanmaktadırlar (8). Kribriform glandların

bir varyantı olan glomerüloid glandlar (43) ve bunların yanında kötü forme ve birleşik glandlar da bu grupta yer alır.

Gleason patern 5: Tabakalar, tek hücreler, kordonlar, lineer dizilimler ve solid adalar oluşturan tümör hücreleri bu grupta yer alır. İntraluminal nekrotik hücreler ve/veya karyoreksis ile tanımlanan komedonekroz da kribriform glandlarda görüldüğünde dahi patern 5 olarak derecelendirilir (54).

Değerlendirme yapılırken daha düşük dereceli olan paternler %5'ten az ise skorlamaya dahil edilmemelidir (52). Gleason skoru 7 olan tümörlerde patern 4 yüzdesinin verilmesi önerilmektedir çünkü bu yüzde aktif sürveyans ve radyoterapi gibi hasta yönetimi stratejilerinde önem taşımaktadır (8).



Şekil 1: Dr. Donald Gleason'ın orijinal Gleason derecelendirmesi (sol) ve International Society of Urologic Pathology (ISUP) modifiye Gleason derecelendirmesi şematik diagramları, 2015 (6).

Orijinal Gleason skorlamasındaki eksiklikler hasta yönetimini etkilemiştir. Örneğin toplamı 7 olan 3+4 ve 4+3 skorlarına sahip hastalar aynı şekilde tedavi

edilmişlerdir. Diğer yandan, verilebilen en düşük skor 6 iken, skalanın 2-10 arasında değişmesi hastaların olduklarından daha agresif bir tümöre sahip olduklarını düşündürerek telaşlandırmıştır. Bu gibi nedenlerden yola çıkılarak önce bir çalışma (55) sonrasında meta-analiz ile desteklenen yeni “grade gruplar” oluşturulmuştur (Tablo 2). WHO tarafından 2016 yılında yayınlanan son sınıflama olan WHO 2016 sınıflaması bu konuda 2014 yılında toplantısı yapılan WHO-ISUP konsensus yaklaşımını içermektedir. Bu grup tanımlamalarına göre her grade grubun kendine özgü prognozu bulunmaktadır (7,8).

Tablo 2. WHO 2016 Grade grup sistemi

Grade Grup I	Gleason skor ≤ 6 tümörler
Grade grup II	Gleason skor 3+4=7 olan tümörler
Grade grup III	Gleason skor 4+3=7 olan tümörler
Grade grup IV	Gleason skor 3+5, 4+4, 5+3 olan tümörler
Grade grup V	Gleason skor 9-10 olan tümörler

2.3.7 Patolojik evre

Gleason skorundan sonra, radikal prostatektomi materyallerinde rekürrens ve kanser-spesifik mortalite için en önemli prognostik belirteç patolojik evredir (7). 2010 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanan 7. baskıdan sonra, Ocak 2018’de 8.baskı yayınlanmış ve TNM evrelemesinde birkaç değişikliğe gidilmiştir (56). Bu evrelemeye göre patolojik olarak T1 evresi halen bulunmamakta, önceki edisyonda lateraliteye göre 3 alt kategoriye ayrılan pT2 evresi artık tek başlık altında toplanmakta ve T4 olarak bilinen evreye sahip hastalar nadiren cerrahi adayları olduğundan patolojik evrelemede pT2 (organa sınırlı hastalık), pT3a (ekstraprostatik yayılım ve mikroskopik mesane boynu invazyonu) ve pT3b (seminal vezikül invazyonu) kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: AJCC 2018 8. edisyon prostat kanseri patolojik (pT) evrelemesi*

pT2	Organa sınırlı hastalık
pT3	Ekstraprostatik yayılım
pT3a	Ekstraprostatik yayılım ya da mikroskopik mesane boynu invazyonu
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar invazyonu

* Patolojik T1 evrelemesi yoktur.

Ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonu: Tümörün prostat sınırlarını geçerek periprostatik yağ dokuya, mikroskopik olarak mesane boynuna (pT3a) veya seminal veziküllere (pT3b) invazyonudur. Yağ doku yokluğunda, posterior/posterolateral alanlarda EPY, tümörün prostat sınırını aşması ve/veya kondanse düz kaslara girmesi olarak tanımlanır. Perinöral boşluk ve nörovasküler demetlere girmiş alanlar da EPY olarak kabul edilir (57,58). Seminal vezikül invazyonu ise karsinomun seminal veziküllerin ekstraprostatik kısmının muskuler duvarını infiltre etmesi olarak tanımlanır (7).

Kanserin prostatın sınırları dışına yayılımının prostatektomi sonrası yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (59,60). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre EPY biyokimyasal nüksü göstermede anlamlı bir bağımsız faktördür (61). Seminal vezikül invazyonu da radikal prostatektomi sonrası patolojik evre ile birlikte kanser-spesifik sağkalımda en önemli belirleyicilerdendir (62).

Cerrahi sınırlar: Cerrahi sınır durumu da radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksün önemli bir belirleyicisidir. Ancak pozitif cerrahi sınırların kanser-spesifik mortalitede artmış riskin anlamlı bir göstergesi olup olmadığı kesin değildir (63). Pozitif cerrahi sınırların görüldüğü yerin etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. CS pozitifliğinin yaygınlığı ya da derecesinin bildirilmesi hakkında ortak bir görüş birliğine varılamamıştır ancak yaygın cerrahi sınır pozitifliklerinin klinik gidişi etkilediği bilinmektedir. ISUP karsinomla infiltre cerrahi sınırların uzunluğunun (mm cinsinden) verilmesini önermektedir (64). Diğer bir seçenek ise CS pozitifliği görülen kadranların sayısının belirtilmesidir (65).

Tümör boyutu ve volümü: Radikal prostatektomi spesmenlerindeki tümör boyutu/volümü; histolojik derece, patolojik evre ve tümör gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca yapılan araştırmalara göre tümör volümünün prognostik önemi vardır ancak bu çalışmalar sağkalım için bağımsız belirleyici faktör olduğunu henüz gösterememiştir (66). Prostat kanserinde tümör volüm ölçümü için standart bir yöntem bulunmamaktadır. ISUP konsensusuna göre en sık kullanılan metod tümör volümünün yüzdesini görsel olarak belirlemek veya en büyük tümörün ölçülerini vermektir (8,67).

Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon: Perinöral invazyon radikal prostatektomi olgularının %90'ında görülmektedir ve radikal prostatektomi sonrası sağkalımla ilişkili bulunmamıştır (68). Bu nedenle raporlanması önerilmemektedir.

Lenfovasküler invazyon radikal prostatektomi olgularının %5-53'ünde görülebilmektedir. Yapılan az sayıda çalışmada hasta sağkalımını etkileyen bağımsız bir belirleyici olarak saptanmışsa da, son zamanlarda yapılan daha detaylı araştırmalarda yetersiz homojenlik sebebiyle biyokimyasal nüksü göstermede yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (69). ISUP lenfovasküler invazyon varlığının raporlarda belirtilmesini önermektedir (57).

2.3.8 Klinik takip

Radikal prostatektomi yapılan hastalarda postoperatif dönemde klinik takipte PSA değeri kullanılmaktadır. PSA'nın postoperatif 0,1 ng/ml altına düşmesi ölçülemez düzey ve kür olarak kabul edilmektedir. Lokalize hastalıkta operasyon sonrası PSA'nın tespit edilebilir düzeyde olması her zaman klinik nüksü göstermez. Ölçülebilir düzeyde PSA tespit edilen bazı hastalarda rezeksiyon sınırında, özellikle apeks ya da mesane boynunda benign prostat dokusu kalmış olabilir veya cerrahi yatak ya da uzak bölgelerde dormant prostat kanseri odakları olabilir. Ancak rezidüel benign dokuların PSA'yı 0.2 ng/ml üzerine çıkarmadığı gösterilmiştir (18,70). Amerikan Üroloji Birliği radikal prostatektomi geçiren hastalarda bakılan PSA değerinin > 0,2 ng/ml olması durumunda doğrulama amaçlı ikinci kez bakılan PSA değerinin de > 0,2 ng/ml olması durumunu PSA nüksü (biyokimyasal nüks) olarak tanımlamaktadır (71).

2.3.9 Radikal prostatektomi sonrası tedavi

Radikal prostatektomi sonrası tedavi modaliteleri klinik ve histopatolojik bulgulara göre değişkenlik göstermektedir. Temel olarak radikal prostatektomi sonucu CS pozitifliği saptanan hastalara lokal pelvik radyoterapi verilmektedir. Biyokimyasal nüks gösteren hastalarda ise sistemik değerlendirme sonrası herhangi bir kemik metastazı vb. saptanmazsa lokal nüks kabul edilip medikal tedavi (hormonoterapi) verilmektedir. Hormonoterapide antiandrojenik ajanlarla kullanılmaktadır (72).

Sistemik değerlendirmede kemik metastazı saptanan ya da hormonoterapiye yanıt alınamayan hastalarda (hormon refrakter) kemoterapi verilmektedir. Aynı şekilde radyoterapi sonrası ardı ardına 3 ölçümde PSA yüksekliği devam eden hastalarda kemoterapi (hormonoterapi) verilmektedir. Bu hastalarda hormonoterapide maksimal androjen blokajı (MAB) ya da diğer adıyla androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uygulanmaktadır. Bu tedavide bir antiandrojen ile luteinizan hormon releasing hormon (LHRH) analoğu birlikte kullanılmakta ve hastalarda testosteron seviyesinin azaltılarak progresyonun önlenmesi amaçlanmaktadır (73,74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'de Ocak 2009-Aralık 2017 tarihleri arasında prostat adenokarsinomu tanısı ile Üroloji Kliniği tarafından radikal prostatektomi ameliyatı yapılmış ve Tıbbi Patoloji Kliniği'nde tanı almış toplam 318 adet olgu hastane sisteminden retrospektif olarak taranarak incelendi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan araştırmanın yapılmasının etik açıdan uygun olduğuna dair onam alındı .

Olguların yaşı, cinsiyeti, ameliyat öncesi biyopsi sonuçları, ameliyat tarihi, ameliyat sonrası takipte olup olmadıkları, takip süreleri, takibe son geldikleri tarih, yaşayıp yaşamadıklarına dair son veriler Üroloji poliklinik kayıtları ve Ölüm Bildirim Sistemi incelenerek kaydedildi. Olgulara ait preoperatif ve postoperatif serum PSA değerleri, PSA değerlerinde nüks saptanan hastalarda ameliyattan nükse kadar geçen süre, hastalara uygulanan tedavi protokolleri incelendi ve kayıt altına alındı.

Olgulara ait %10 formaldehit solüsyonu ile fikse edilmiş parafin bloklara gömülü dokulardan hazırlanmış ve H&E boyanmış tüm preparatlar Patoloji Kliniği lam arşivinden çıkarılarak mikroskop başında Modifiye WHO-ISUP 2016 sınıflandırmasına göre tekrar değerlendirildi. Olguların Gleason skorları, Grup Grade kategorileri, histopatolojik olarak saptanan paternler ve bu paternlerin yüzdesi, EPY, cerrahi sınırlar, LVİ ve PNI, SVİ, YDPIN varlığı, tersiyer patern varlığı değerlendirilerek kaydedildi. AJCC TNM 8. baskıya göre olguların patolojik evreleri pT2, pT3a ve pT3b olarak sınıflandırıldı.

Postoperatif dönemde hastanemize takibe gelmeyen ve de en az 3 aylık takibi ya da ardı ardına iki serum PSA değeri sistemde olmayan 33 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Genel sağkalım tanı anından ölüme ya da son izlem süresine kadar geçen süre, nüksüz sağkalım postoperatif dönemde iki ayrı ölçümde PSA değerinin ≥ 0.2 ng/ml üzerinde saptanmasıyla biyokimyasal nüks gösteren hastaların nüksüne ya da

ölümüne kadar geçen süre olarak ifade edildi. Tüm veriler istatistiksel analiz için sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Saptanan histopatolojik özellikler ve elde edilen klinik ve prognostik veriler karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizinde “SPSS 24.0 for Windows” (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, kategorik verilerin karşılaştırılmasında parametrik değerler arasındaki ilişkiyi incelemeye chi-square testi, parametrik olmayan iki grubun karşılaştırılmasında Fisher exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni etkileme oranı için lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağkalım olasılıklarının hesaplanmasında Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında incelendi. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, $p > 0,05$ istatistiksel anlamsız kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hasta seçimi ve demografik bilgiler

Ocak 2009-Aralık 2017 tarihleri arasında radikal prostatektomi operasyonu sonrası bölümümüzde tanı alan 318 adet hasta saptandı. Hastane sisteminden yapılan postoperatif takip araştırmalarında takipsiz olan ve 3 aydan daha kısa süreli takibi olan toplam 33 olgu çalışma dışı bırakıldı. Tüm değerlendirmeler geri kalan toplam 285 olgu ile yapıldı.

Olguların yaş dağılımını 45 ila 84 arasında olup, ortalama yaş 63,48 ($\pm 6,72$) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların yaş değerlendirmeleri

	Sayı	Min.	Max.	Ort.	St. sapma
Yaş	285	45	84	63,48	6,72

4.2 Histopatolojik bulgular

Değerlendirilen 285 olgunun biyopsi Gleason skorlarına göre dağılımını; 3+3 195 olgu (%68,4), 3+4 52 olgu (%18,2), 4+3 21 olgu (%7,4), 4+4 13 olgu (%4,6), 3+5 1 olgu (%0,4), 4+5 2 olgu (%0,7) ve 5+4 1 olgu (%0,4) olarak saptanırken, radikal prostatektomi Gleason skorlarına göre dağılımını 3+3 144 olgu (%50,5), 3+4 81 olgu (%28,4), 4+3 28 olgu (%9,8), 4+4 7 olgu (%2,5), 3+5 6 olgu (%2,1), 5+3 2 olgu (%0,7), 4+5 17 olgu (%6) olarak saptandı. 5+4 ve 5+5 olan olgu bulunmamaktaydı.

Biyopsi Gleason skor ile radikal prostatektomi Gleason skorlar karşılaştırıldığında 175 (%61,4) olgunun aynı skora sahip olduğu, 89 (%31,2) olgunun prostatektomide daha yüksek skor, 21 (%7,4) olgunun ise daha düşük skorlu olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Biyopsi Gleason skor ile radikal prostatektomi Gleason skor karşılaştırması.

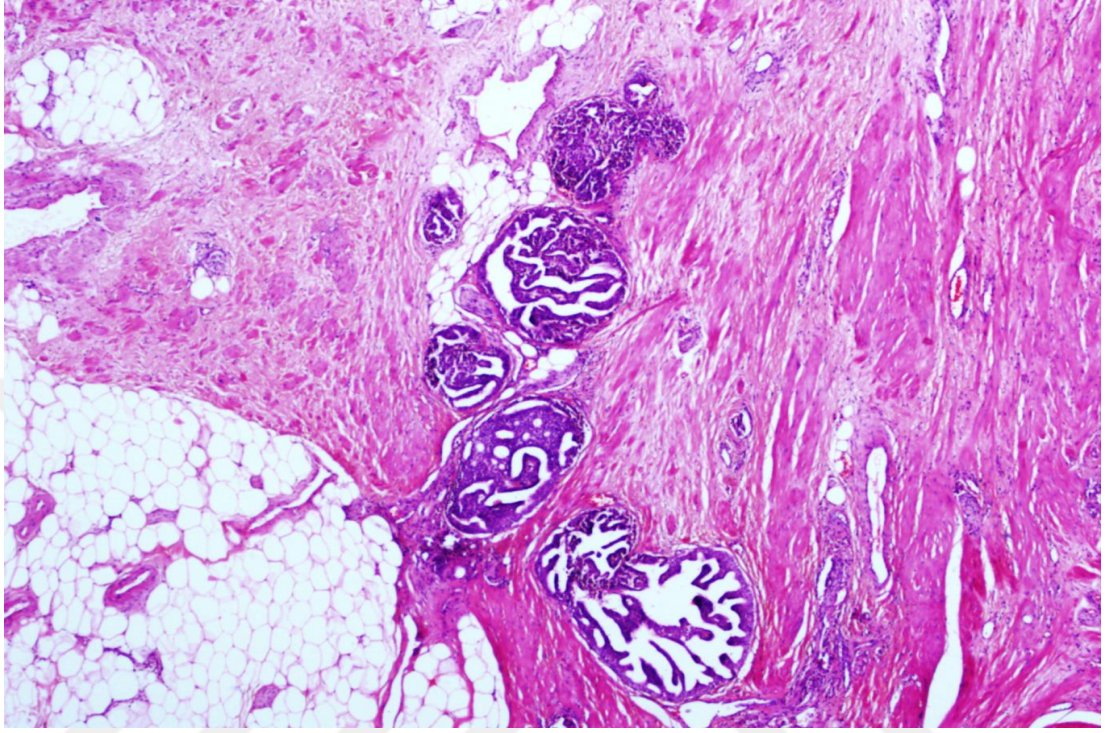
<u>YIL</u>	GLEASON SKOR			Toplam	
	AYNI	DÜŞÜK	YÜKSEK		
2009	22	8	4	34	
2010	28	13	2	43	
2011	26	11	3	40	
2012	20	11	1	32	
2013	15	6	1	22	
2014	14	9	1	24	
2015	15	13	0	28	
2016	15	9	3	27	
2017	20	9	6	35	
Toplam	N	175	89	21	285
	%	%61,4	%31,2	%7,4	%100

Radikal prostatektomi Gleason skorlarıyla olguların Grup Grade'lerine göre dağılımı Grup Grade I 144 olgu (%50,5), Grup Grade II 81 olgu (%28,4), Grup Grade III 28 olgu (%9,8), Grup Grade IV 15 olgu (%5,3) ve Grup Grade V 17 olgu (%6) olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların Grup Grade'lerine göre dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
GRUP GRADE I	144	%50,5
GRUP GRADE II	81	%28,4
GRUP GRADE III	28	%9,8
GRUP GRADE IV	15	%5,3
GRUP GRADE V	17	%6

Olguların histopatolojik değerlendirmesinde ekstraprostatik yayılım 81 (%28,4) olguda izlenirken, 204 (%71,6) olguda izlenmedi (Şekil 2). Bu olguların Gleason skor dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

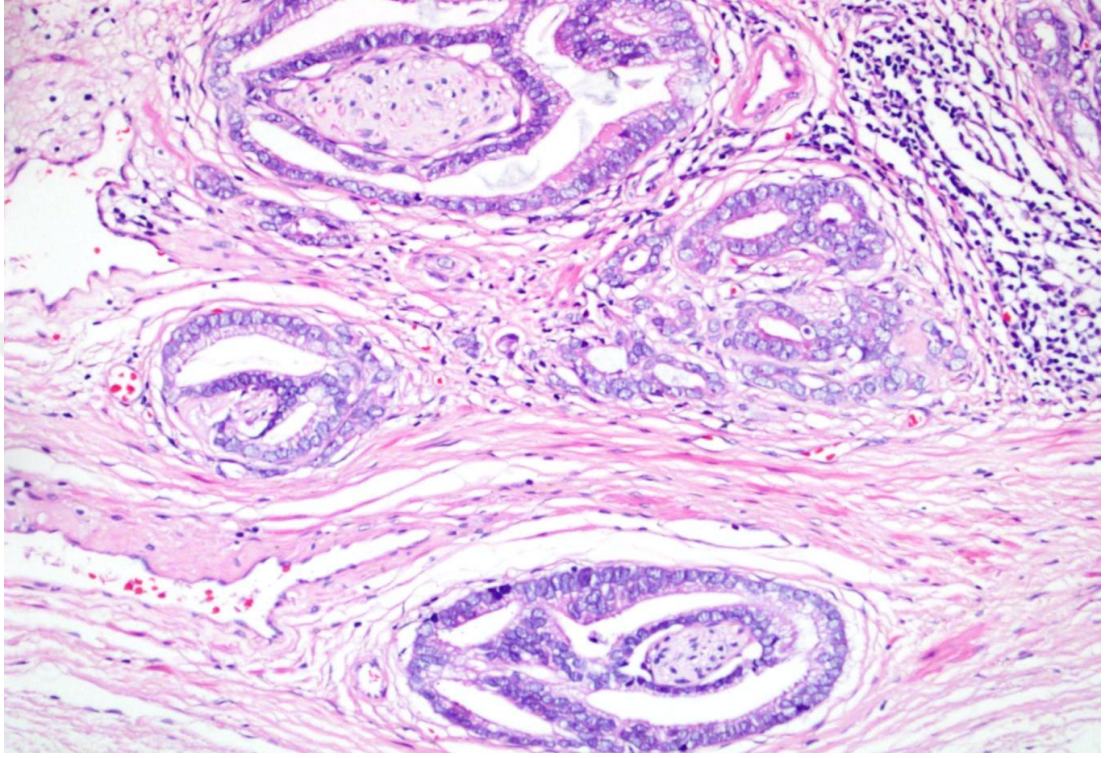


Şekil 2. Kribriform glandlardan oluşan tümörün ekstraprostatik yayılımı (H&E, 10x)

Tablo 7. Ekstraprostatik yayılım ve Gleason skor dağılımı

			RADİKAL GLEASON SKOR							
			3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	4+5	Toplam
EPY	YOK	N	125	52	12	5	2	2	6	204
		%	%61,3	%25,5	%5,9	%2,5	%1	%1	%2,9	%100
	VAR	N	19	29	16	2	4	0	11	81
		%	%23,5	%35,8	%19,8	%2,5	%4,9	%0	%13,6	%100
Toplam	N		144	81	28	7	6	2	17	285
	%		%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6	%100

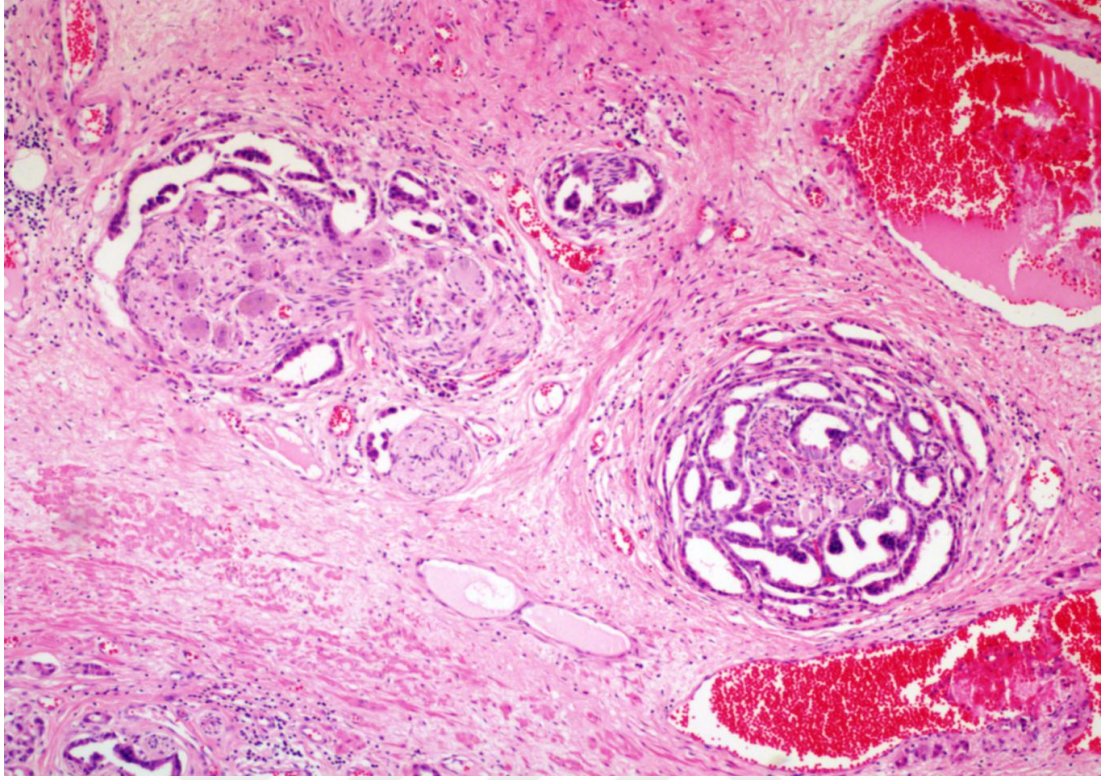
Perinöral invazyon 176 (%61,8) olguda izlenirken, 109 (%38,2) olguda izlenmedi (Şekil 3). Olguların PNI'ye göre Gleason skor dağılımı Tablo 8'de verilmiştir. Ganglion tutulumu ise 15 (%5,2) olguda izlenirken, 270 (%94,8) olguda izlenmedi (Şekil 4).



Şekil 3. Perinöral invazyon (H&E, 20x)

Tablo 8. Perinöral invazyon ve Gleason skor dağılımı

			RADİKAL GLEASON SKOR						Toplam	
			3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3		4+5
PNI	YOK	N	83	13	5	5	2	0	1	109
		%	%76,1	%11,9	%4,6	%4,6	%1,8	%0,0	%0,9	%100,0
	VAR	N	61	68	23	2	4	2	16	176
		%	%34,7	%38,6	%13,1	%1,1	%2,3	%1,1	%9,1	%100,0
Toplam		N	144	81	28	7	6	2	17	285
		%	%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6,0	%100,0

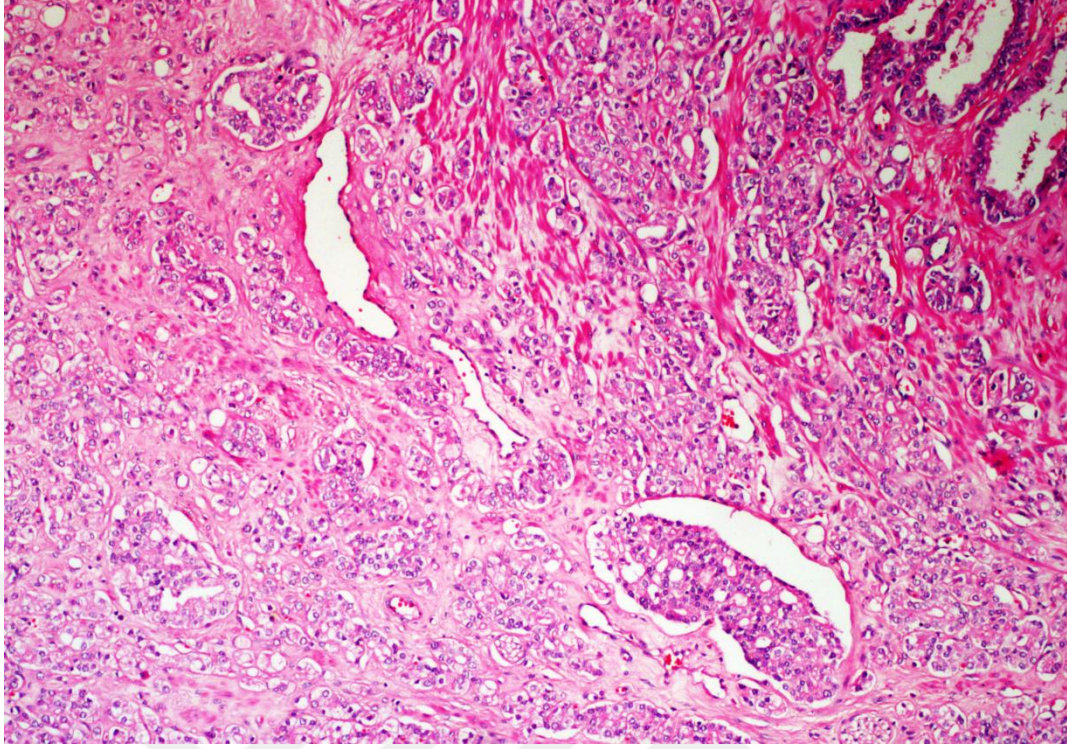


Şekil 4. Ganglion tutulumu (H&E, 10x)

Lenfovasküler invazyon 23 (%8,1) izlenirken, 262 (%91,8) olguda izlenmedi (Şekil 5). Olguların LVI'ye göre Gleason skor dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Lenfovasküler invazyon ve Gleason skor dağılımı

LVI	YOK	N	RADİKAL GLEASON SKOR						Toplam
			3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	
YOK	N	143	76	21	5	6	2	9	262
	%	%54,6	%29,0	%8,0	%1,9	%2,3	%0,8	%3,4	%100,0
VAR	N	1	5	7	2	0	0	8	23
	%	%4,3	%21,7	%30,4	%8,7	%0,0	%0,0	%34,8	%100,0
Toplam	N	144	81	28	7	6	2	17	285
	%	%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6,0	%100,0

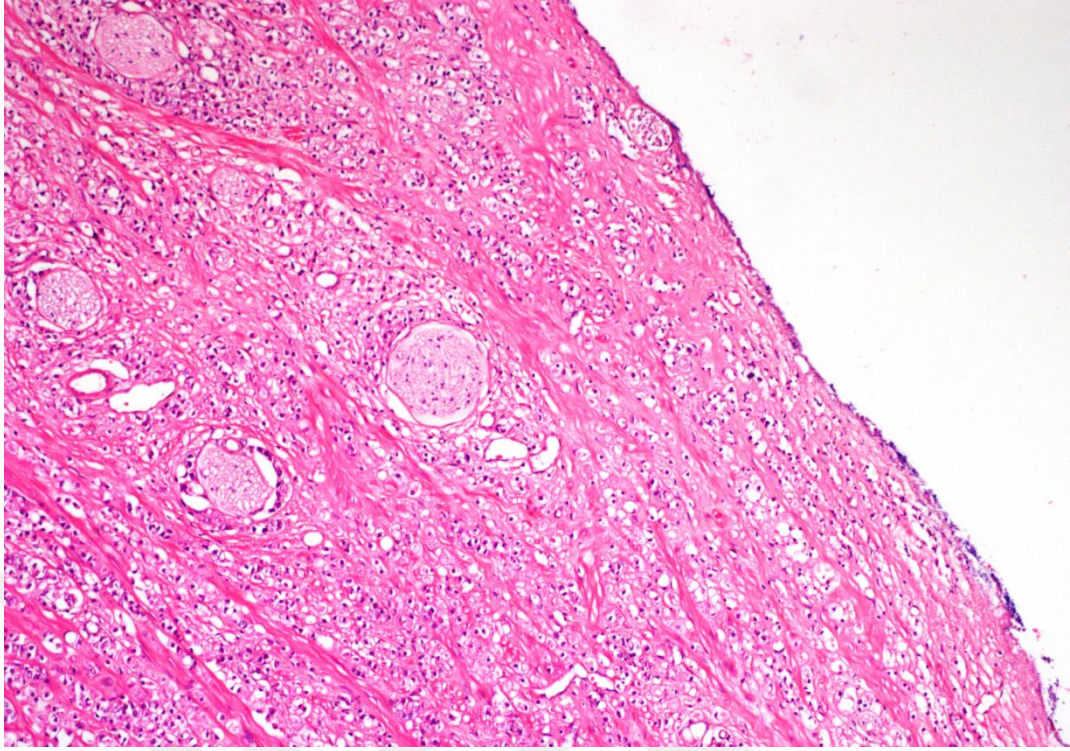


Şekil 5. Lenfovasküler invazyon (H&E, 10x)

Cerrahi sınır pozitifliği 142 (%49,8) olguda izlenirken, 143 (%50,2) olguda izlenmedi (Şekil 6). Olguların CS durumuna göre Gleason skor dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Cerrahi sınır durumu ve Gleason skor dağılımı

		RADİKAL GLEASON SKOR								
		3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	4+5	Toplam	
CS	NEGATİF	N	97	29	8	5	2	0	2	143
		%	%67,8	%20,3	%5,6	%3,5	%1,4	%0,0	%1,4	%100,0
	POZİTİF	N	47	52	20	2	4	2	15	142
		%	%33,1	%36,6	%14,1	%1,4	%2,8	%1,4	%10,6	%100,0
Toplam	N	144	81	28	7	6	2	17	285	
	%	%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6,0	%100,0	

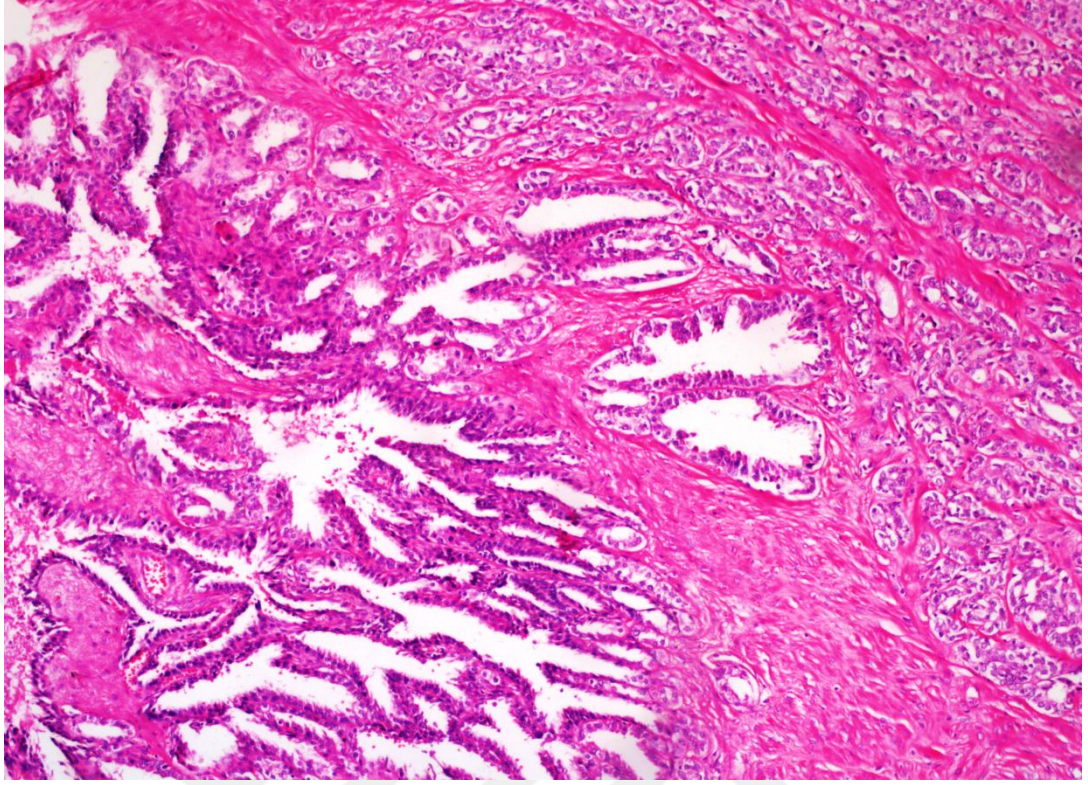


Şekil 6. Cerrahi sınır pozitifliği (H&E, 10x)

Seminal vezikül invazyonu 33 (%11,6) olguda izlenirken, 252 (%88,4) olguda izlenmedi (Şekil 7). Olguların SVİ'ye göre Gleason skor dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Seminal vezikül invazyonu ve Gleason skor dağılımı

		RADİKAL GLEASON SKOR							
		3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	4+5	Toplam
SVİ YOK	N	143	71	16	7	4	2	9	252
	%	%56,7	%28,2	%6,3	%2,8	%1,6	%0,8	%3,6	%100,0
VAR	N	1	10	12	0	2	0	8	33
	%	%3,0	%30,3	%36,4	%0,0	%6,1	%0,0	%24,2	%100,0
Toplam	N	144	81	28	7	6	2	17	285
	%	%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6,0	%100,0

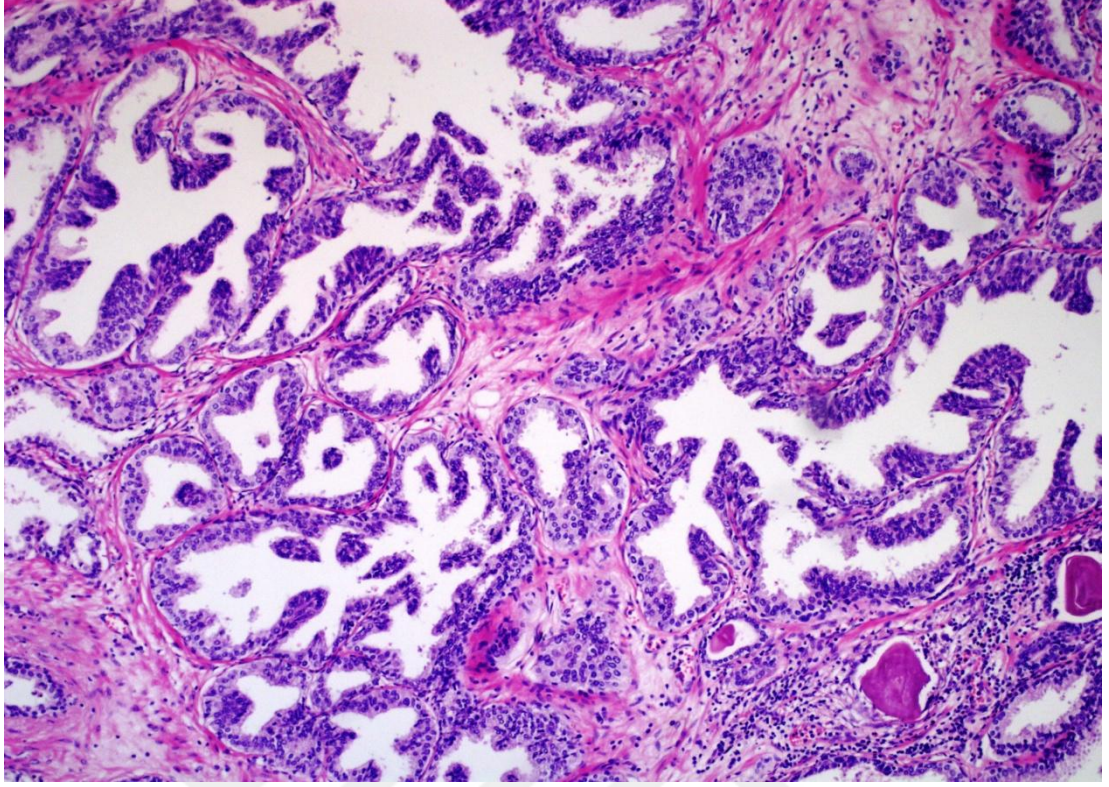


Şekil 7. Seminal vezikül invazyonu (H&E, 10x)

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN) varlığı 183 (%64,2) olguda izlenirken, 102 (%35,8) olguda izlenmedi (Şekil 8). Olguların YDPIN varlığına göre Gleason skor dağılımı Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varlığı ve Gleason skor dağılımı

			RADİKAL GLEASON SKOR							
			3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	4+5	Toplam
YDPIN	YOK	N	58	20	9	2	3	2	8	102
		%	%56,9	%19,6	%8,8	%2,0	%2,9	%2,0	%7,8	%100,0
	VAR	N	86	61	19	5	3	0	9	183
		%	%47,0	%33,3	%10,4	%2,7	%1,6	%0,0	%4,9	%100,0
Toplam	N		144	81	28	7	6	2	17	285
	%		%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6,0	%100,0



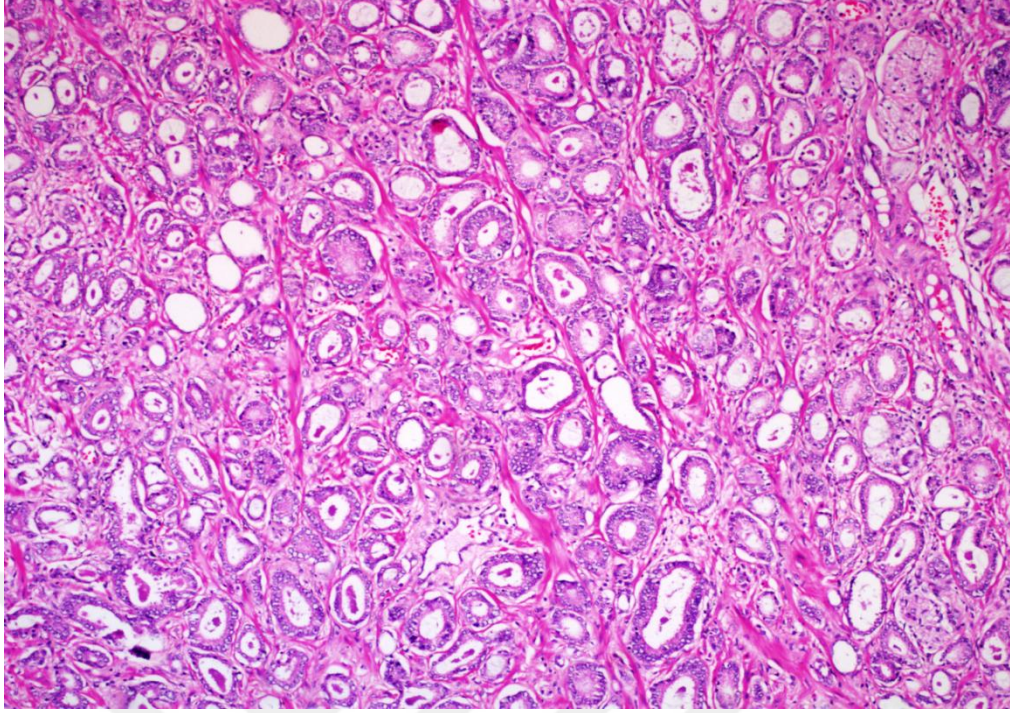
Şekil 8. Tümöre komşu yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN) alanları (H&E, 20x)

Tersiyer patern varlığı düşük ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrıldı. Toplam 263 (%92,3) olguda tersiyer patern izlenmezken, düşük dereceli tersiyer patern 3 (%1,1) olguda, yüksek dereceli tersiyer patern ise 19 (%6,7) olguda görüldü.

Ortalama tümör volümü %8 olarak hesaplandı (IQR:5-17). Toplam 64 (%22,4) hastada tümör unilateral yerleşimli iken (sol prostat 34 olgu, sağ prostat 30 olgu), 221 (%77,6) hastada tümör her iki lobu da tutmaktaydı.

Olguların patolojik evrelere göre dağılımında 198 (%69,5) olgu pT2, 54 (%18,9) olgu pT3a, 33 (%11,6) olgu pT3b kategorisinde idi.

Histopatolojik paternlere bakıldığında olguların toplam %50,5'ini oluşturan 144 adet Gleason skor 3+3 (Grup Grade I) olgunun tamamında iyi forme glandlar (Şekil 9) izlendi.

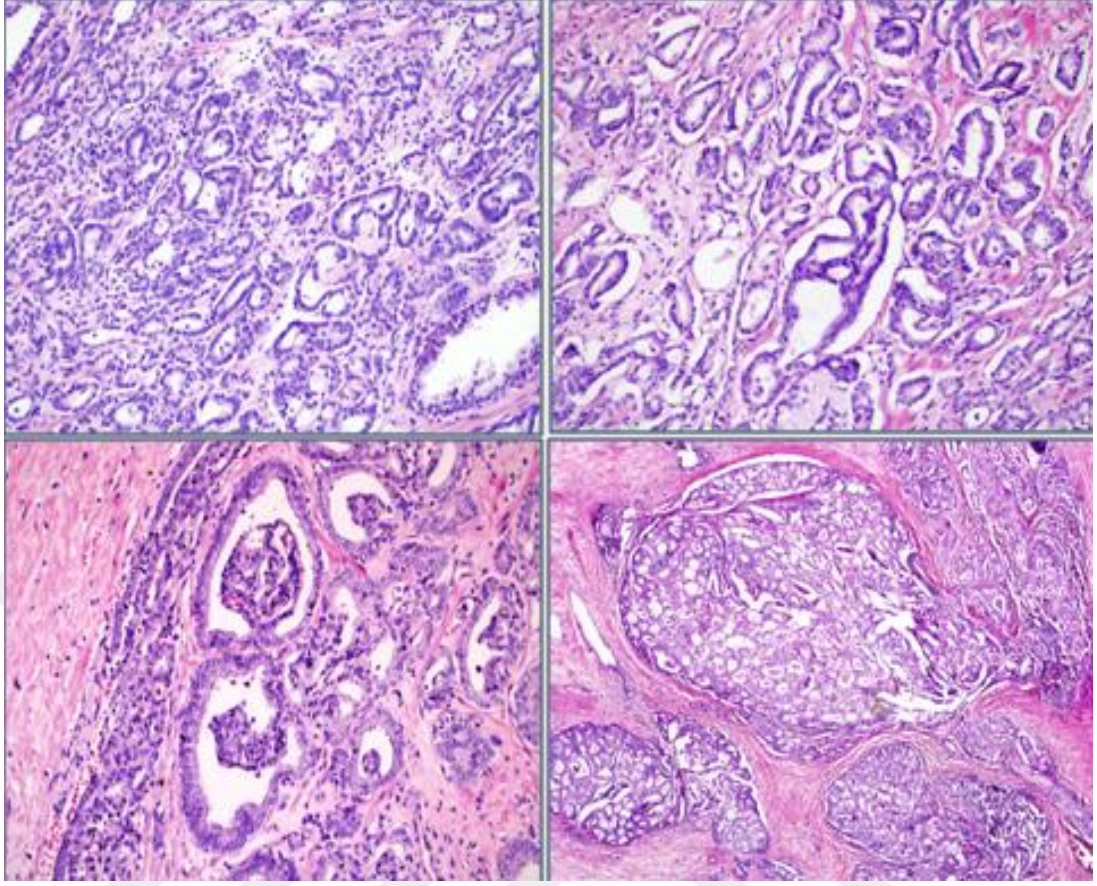


Şekil 9. Gleason patern 3'te görülen iyi forme glandlar (H&E, 20x)

Gleason patern 4'ü oluşturan kötü forme, birleşik, glomerüloid ve kribriform görünümdeki glandların (Şekil 10) Gleason skorlarına göre dağılımı Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Gleason patern 4 histopatolojik görünümleri ve Gleason skorları dağılımı

		GLEASON SKOR			
		3+4	4+3	4+4	4+5
KÖTÜ FORME	YOK	50	15	4	14
	VAR	31	13	3	3
BİRLEŞİK	YOK	5	10	6	15
	VAR	76	18	1	2
GLOMERÜLOİD	YOK	75	27	7	17
	VAR	6	1	0	0
KRİBRİFORM	YOK	41	4	1	1
	VAR	40	24	6	16
Toplam		81	28	7	17

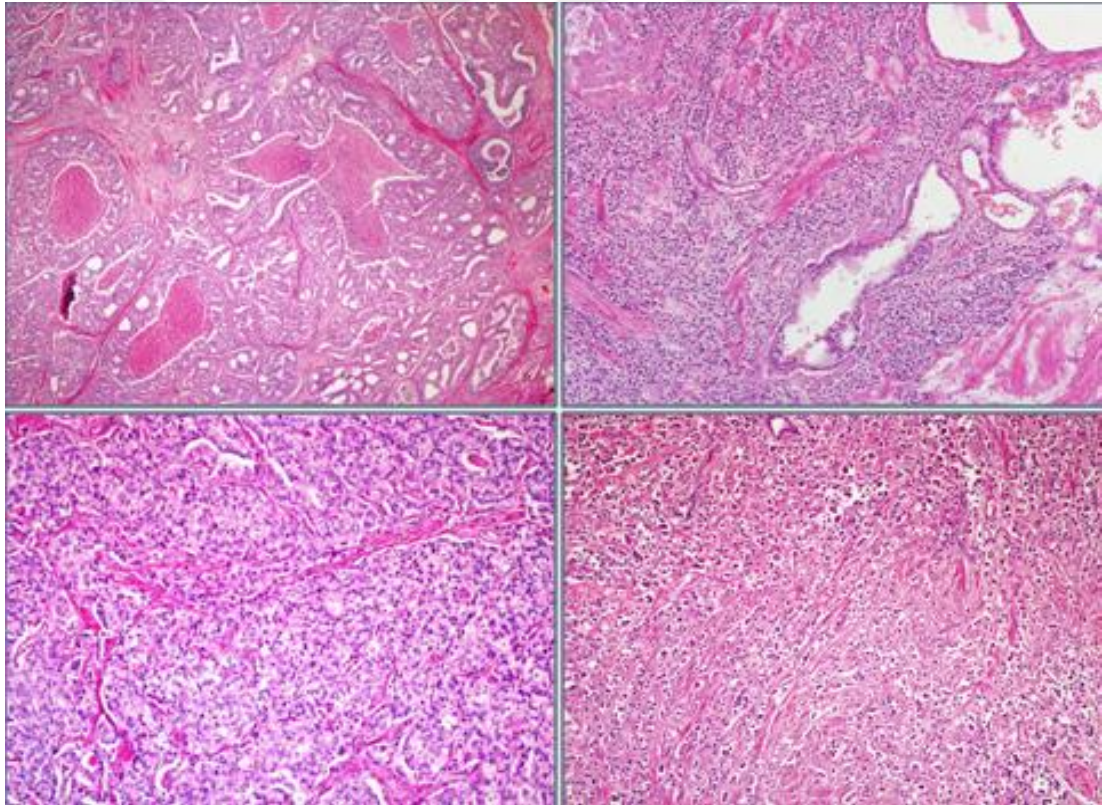


Şekil 10. Gleason patern 4'te görülen sırasıyla kötü forme, birleşik, glomerüloid ve kribriform morfolojide glandlar (H&E, 20x)

Gleason patern 5'i oluşturan komedonekroz gösteren kribriform, tabakalar/kordonlar, solid alanlar ve tek hücre infiltrasyon morfolojilerindeki glandların (Şekil 11) Gleason skorlarına göre dağılımı Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Gleason patern 5 histopatolojik görünümleri ve Gleason skorları dağılımı

		RADİKAL GLEASON SKOR		
		3+5	5+3	4+5
KOMEDONEKROZLU	YOK	5	2	9
KRİBRİFORM	VAR	1	0	8
TABAKA/KORDON	YOK	2	1	9
	VAR	4	1	8
SOLİD	YOK	1	0	8
	VAR	5	2	9
TEK HÜCRE İNFİLT.	YOK	5	2	10
	VAR	1	0	7
Toplam		6	2	17

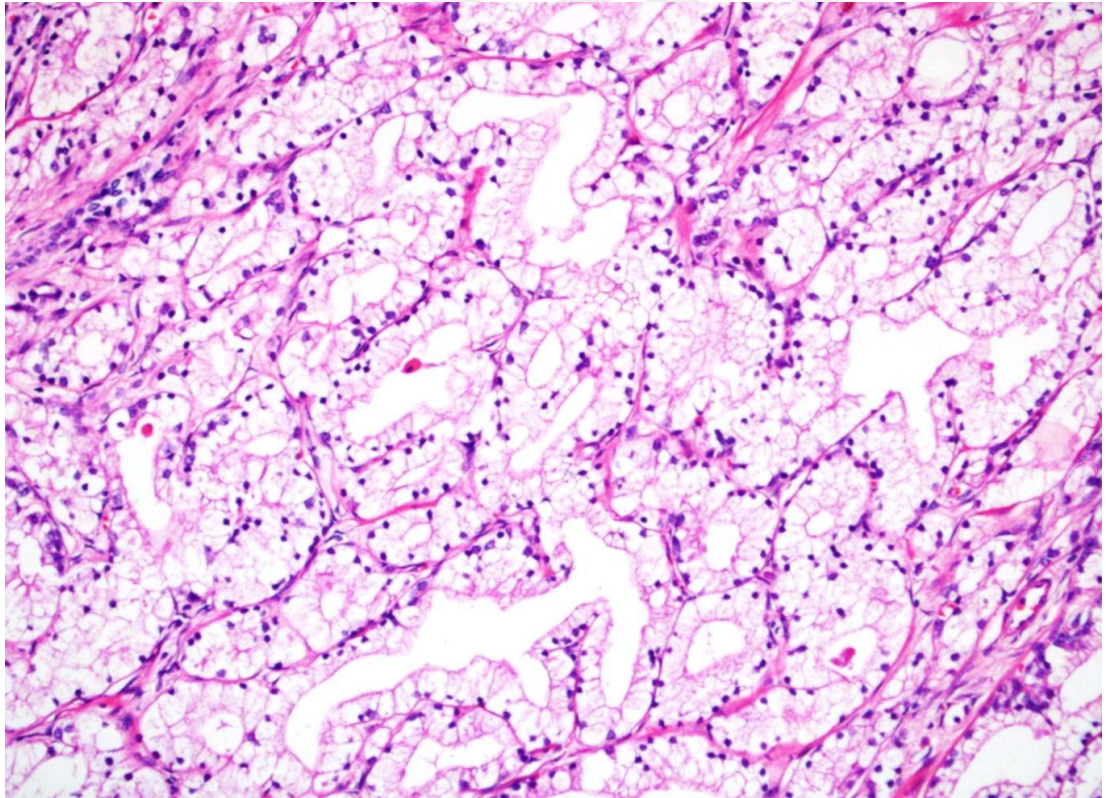


Şekil 11. Gleason patern 5'te görülen sırasıyla komedonekroz gösteren kribriform, tabakalar/kordonlar, solid alanlar ve tek hücre infiltrasyonu morfolojilerindeki glandlar

Köpüksü varyant 43 olguda (%15,1) görülürken, 242 (%84,9) olguda görülmedi (Şekil 12). Köpüksü varyant en sık Gleason skor 3+4 ve sonrasında 4+3 ile birlikte görülmüş olup, pür köpüksü varyant yalnızca 5 adet 3+3 Gleason skora sahip olguda izlenmiştir. Köpüksü varyant ve Gleason skor dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Köpüksü varyant durumu ve Gleason skor dağılımı

		RADİKAL GLEASON SKOR								Toplam
		3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	4+5		
KÖPÜKSÜ VARYANT	YOK	N	139	53	22	6	5	2	15	242
		%	%57,4	%21,9	%9,1	%2,5	%2,1	%0,8	%6,2	%100,0
	VAR	N	5	28	6	1	1	0	2	43
		%	%11,6	%65,1	%14,0	%2,3	%2,3	%0,0	%4,7	%100,0
Toplam		N	144	81	28	7	6	2	17	285
		%	%50,5	%28,4	%9,8	%2,5	%2,1	%0,7	%6,0	%100,0



Şekil 12. Köpüksü varyant prostat adenokarsinomu (H&E, 20x)

4.3 Klinik bulgular

Olguların izlem süresi 3-108 ay arasında değişmekte olup, ortalama izlem süresi 44,19 ($\pm 30,2$) ay idi.

Olguların preoperatif PSA değeri ortalaması 7,8 (IQR: 5,5-12,3) iken, 2,18 ila 61 arasında değişmekteydi. Postoperatif PSA değeri ortalaması ise 0,07 (IQR: 0,03-0,25) idi.

Olgular biyokimyasal nüks açısından değerlendirildiğinde, postoperatif dönemde ardı ardına yapılan 2 ölçümde PSA değeri >0.2 ng/ml çıkan hastaların biyokimyasal nüks gösterdiği kabul edildi. Biyokimyasal nüks gösteren hasta sayısı 97 (%34) idi. Bu hastaların preoperatif PSA değeri ortalaması 14,6 ve postoperatif PSA değeri ortalaması 0,61 idi. Bu hastalar radikal prostatektomi Gleason skoru açısından değerlendirildiğinde 17'si (%11,8) Grup Grade I, 33'ü (%40,7) Grup Grade II, 20'si (%71,4) Grup Grade III, 11'i (%73,3) Grup Grade IV ve 16'sı (%94,1) Grup Grade V kategorisindeydi (Tablo 16). Olguların radikal prostatektomi Grup Grade'leri ile biyokimyasal nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Olguların Grup Grade'leri arttıkça biyokimyasal nüks görülme oranı artmıştır.

Tablo 16. Biyokimyasal nüks görülen hastaların Gleason skor ve Grup Grade dağılımları

		GRUP GRADE I		GRUP GRADE II		GRUP GRADE III		GRUP GRADE IV		GRUP GRADE V	TOPLAM
		3+3	3+4	4+3	3+5	5+3	4+4	4+5			
NÜKS	YOK	N	127	48	8	0	0	4	1	188	
		%	%88,2	%59,3	%28,6	%26,7			%5,9	%66,0	
NÜKS	VAR	N	17	33	20	6	2	3	16	97	
		%	%11,8	%40,7	%71,4	%73,3			%94,1	%34,0	
TOPLAM		N	144	81	28	15		17	285		
		%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0		%100,0	%100,0		

Biyokimyasal nükse kadar geçen ortalama süre 4 (IQR:3-18) ay olarak saptandı.

Biyokimyasal nüks görülen hastaların 34'ünün (%35) hormonoterapi, 57'sinin (%58,8) lokal radyoterapi, 6'sının (%6,2) kemoterapi ile tedavi edildiği saptandı.

İzlemde hastaların 256'sı (%89,8) halen hayatta iken, 29'unun (%10,2) öldüğü saptandı. Ölüm sebebi açısından hastalar prostat kanserine bağlı ölüm (kemik metastazı, radyoterapi/kemoterapi komplikasyonları vb.) ve prostat kanseri dışı sebeplerden ölüm olarak iki gruba ayrıldı. İlk grupta 6 (%2,1) hasta saptandı. Bu hastaların preoperatif PSA değerleri ortalaması 19,2 idi. Gleason skorları ise 3'ünde 3+5 iken diğer 3'ünde 4+5 olarak saptandı. Hastaların tümünde kemik metastazı geliştiği ve buna bağlı komplikasyonlar oluştuğu saptandı. Postoperatif izlem süreleri (tanıdan ölüme kadar geçen süre) ortalama 42 ay idi. Prostat kanseri dışı sebeplerden ölen 23 (%8,1) hasta saptandı. Bu hastaların ölüm sebepleri arasında ikinci bir primer kanser (kolon, akciğer, larinks vb.), kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler olaylar, amiotrofik lateral skleroz bulunmaktaydı.

Olguların yaşları ile biyokimyasal nüks arasındaki ilişkinin istatistiksel incelenmesinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,974$).

Olguların preoperatif PSA değerleri ile biyokimyasal nüks durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$). Olguların preoperatif PSA değeri yükseldikçe biyokimyasal nüks görülme oranı artmıştır. Biyokimyasal nüks görülen hastalarda median preoperatif PSA değeri 10 (6,7-19,4) ng/ml iken, nüks görülmeyenlerde median preoperatif PSA değeri 6,7 (IQR:5-9,89) ng/ml olarak saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Olguların preoperatif PSA değerleri ve biyokimyasal nüks ilişkisi

			Median	25 Persantil	75 Persantil
PREOP.PSA	NÜKS	yok	6.70	5.00	9.89
		var	10.00	6.70	19.40

Olguların histopatolojik değerlendirmesinden elde edilen veriler ile biyokimyasal nüks durumu karşılaştırıldığında;, EPY, CS pozitifliği, PNI, LVI ve SVI varlığı ile biyokimyasal nüks görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$). YDPIN varlığı ve yüksek dereceli tersiyer patern varlığı ile biyokimyasal nüks arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18). Sonrasında uygulanan çoklu analizlerde EPY, CS pozitifliği ve SVI'nin anlamlılıklarını korudukları izlendi ($p<0.001$).

Tablo 18. Histopatolojik veriler ve biyokimyasal nüks durumunun karşılaştırılması

	BİYOKİMYASAL NÜKS				Tek değişkenli p*	Çok değişkenli p**
	YOK		VAR			
	N	%	N	%		
EPY						
YOK	151	80,3	53	54,6	<0,001	<0.001
VAR	37	19,7	44	45,4		
CS						
YOK	120	63,8	23	23,7	<0,001	<0.001
VAR	68	36,2	74	76,3		
PNI						
YOK	87	46,3	22	22,7	<0,001	p=0.382
VAR	101	53,7	75	77,3		
LVI						
YOK	182	96,8	80	82,5	<0,001	p=0.160
VAR	6	3,2	17	17,5		
SVI						
YOK	184	97,9	68	70,1	<0,001	<0.001
VAR	4	2,1	29	29,9		
YDPIN						
YOK	72	38,3	30	30,9	0,219	p=0.141
VAR	116	61,7	67	69,1		
Toplam	188	100	97	100		

*Tek değişkenli istatistiksel analizde chi-square testi kullanılmıştır.

**Çok değişkenli istatistiksel analizde lojistik regresyon uygulanmıştır.

Tümör volümü normal dağılım göstermeyen bir değişken olduğundan, Mann-Whitney U testi kullanılarak tümör volümü ve biyokimyasal nüks durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Tümör volümü arttıkça biyokimyasal nüks oranının da arttığı görüldü. Biyokimyasal nüks görülen hastalarda median tümör volümü %10 (IQR: 6,7-19) iken, nüks görülmeyen hastalarda median tümör volümü %7 (IQR:4-12) idi (Tablo 19).

Tablo 19. Tümör volümü ve biyokimyasal nüks ilişkisi

Tümör volümü	NÜKS	Median		
		Yok	25 Persantil	75 Persantil
	Yok	7	4	12
	Var	15	7	31

Patern 4 yüzdesi ile biyokimyasal nüks ilişkisi karşılaştırıldığında, patern 4 yüzdesi arttıkça biyokimyasal nüksün görülme oranının arttığı görüldü ($p<0.001$). Patern 4 yüzdesi medianı nüks görülen hastalarda %45 (IQR:25-70) iken, nüks görülmeyenlerde %18 (IQR:10-20) olarak saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Patern 4 yüzdesi ve biyokimyasal nüks ilişkisi

Patern 4 (%)	NÜKS	Median		
		Yok	25 Persantil	75 Persantil
	Yok	18	10	30
	Var	45	25	70

Histopatolojik paternlere göre biyokimyasal nüks ilişkisi değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizlerde birleşik gland, kribriiform gland, komedonekroz bulunduran kribriiform gland, tabakalar-kordonlar, solid alanlar ve tek hücre infiltrasyonu bulunduran gland varlığı biyokimyasal nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Sonrasında uygulanan çoklu analizlerde birleşik gland, kribriiform gland, tabakalar/kordonlar ve solid alanların anlamlılıklarını korumaya devam ettiği görüldü ($p=0.043$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$) (Tablo 21).

Tablo 21. Histopatolojik paternler ile biyokimyasal nüks ilişkisi

HİSTOLOJİK PATERNLER	Tek değişkenli analiz – p*	Çok değişkenli analiz – p**
İyi forme	p>0.05	p=0.871
Kötü forme	p>0.05	p=0.148
Birleşik	p<0.001	p=0.043
Glomerüloid	p>0.05	p=0.678
Kribriform	p<0.001	p<0.001
Komedonekrozlu kribriform	p<0.001	p=0.643
Tabakalar/kordonlar	p<0.001	p<0.001
Solid	p<0.001	p<0.001
Tek hücre infiltrasyonu	p<0.001	p=0.345

Patolojik evre ile biyokimyasal nüks durumu karşılaştırıldığında evre arttıkça nüks oranının arttığı izlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 22).

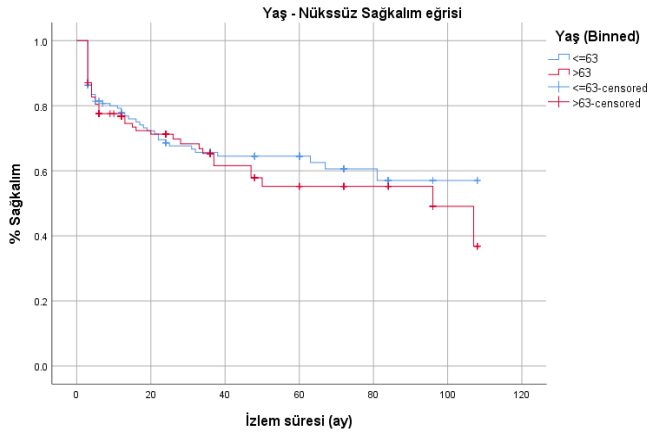
Tablo 22. Patolojik evre ve biyokimyasal nüks ilişkisi

		PATOLOJİK EVRE			Toplam	
		pT2	pT3a	pT3b		
NÜKS	Yok	N	150	34	4	188
		%	75.8%	63.0%	12.1%	66.0%
	Var	N	48	20	29	97
		%	24.2%	37.0%	87.9%	34.0%
Toplam		N	198	54	33	285
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

4.4 Sağkalım analizleri:

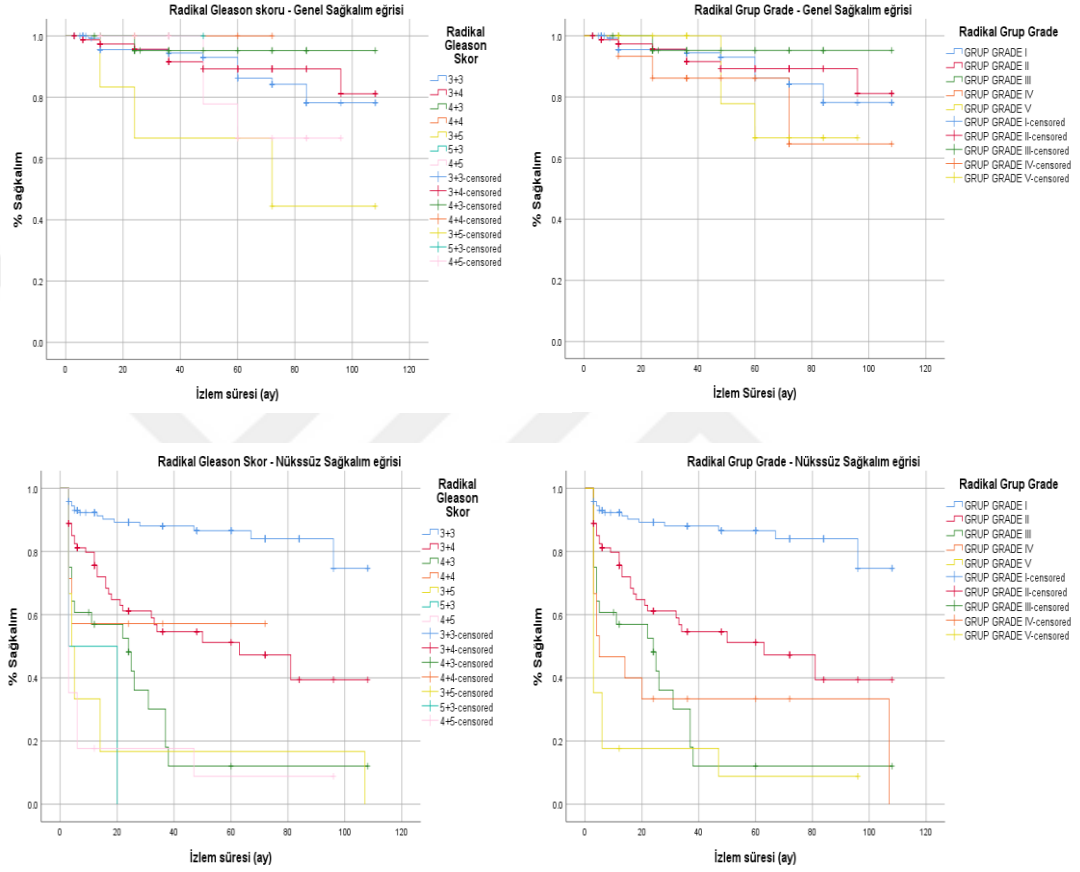
Yapılan sağkalım analizlerinde, genel sağkalım hesaplamasında hastaların en az %50'si ölmediğinden median sağkalıma ulaşılamadı. Mevcut verilerden hastaların %77,6'sının (%95 CI: 77,50-77,69) genel sağkalım süresinin 95 aydan daha uzun olduğu sonucuna ulaşıldı. Hastaların nüksüz sağkalım süresi ise ortalama 107 ay olarak hesaplandı.

Hasta yaşı ile nüksüz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 13).



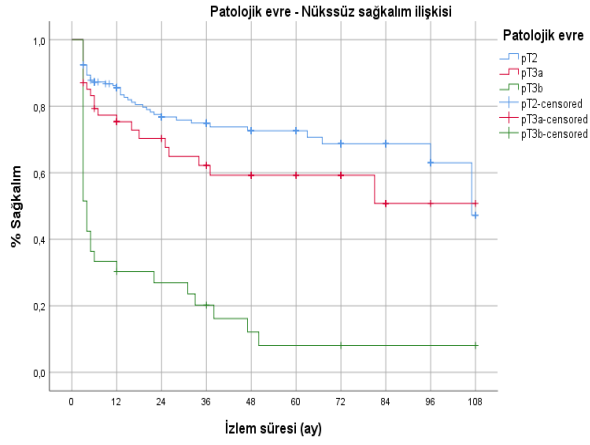
Şekil 13. Yaş ve nüksüz sağkalım eğrisi

Radikal prostatektomi Gleason skoru ve Grup Grade'lerinin genel sağkalıma etkisi araştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken ($p>0.05$), nüksüz sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu sonuçlara ait sağkalım eğrileri Şekil 14'te verilmiştir.



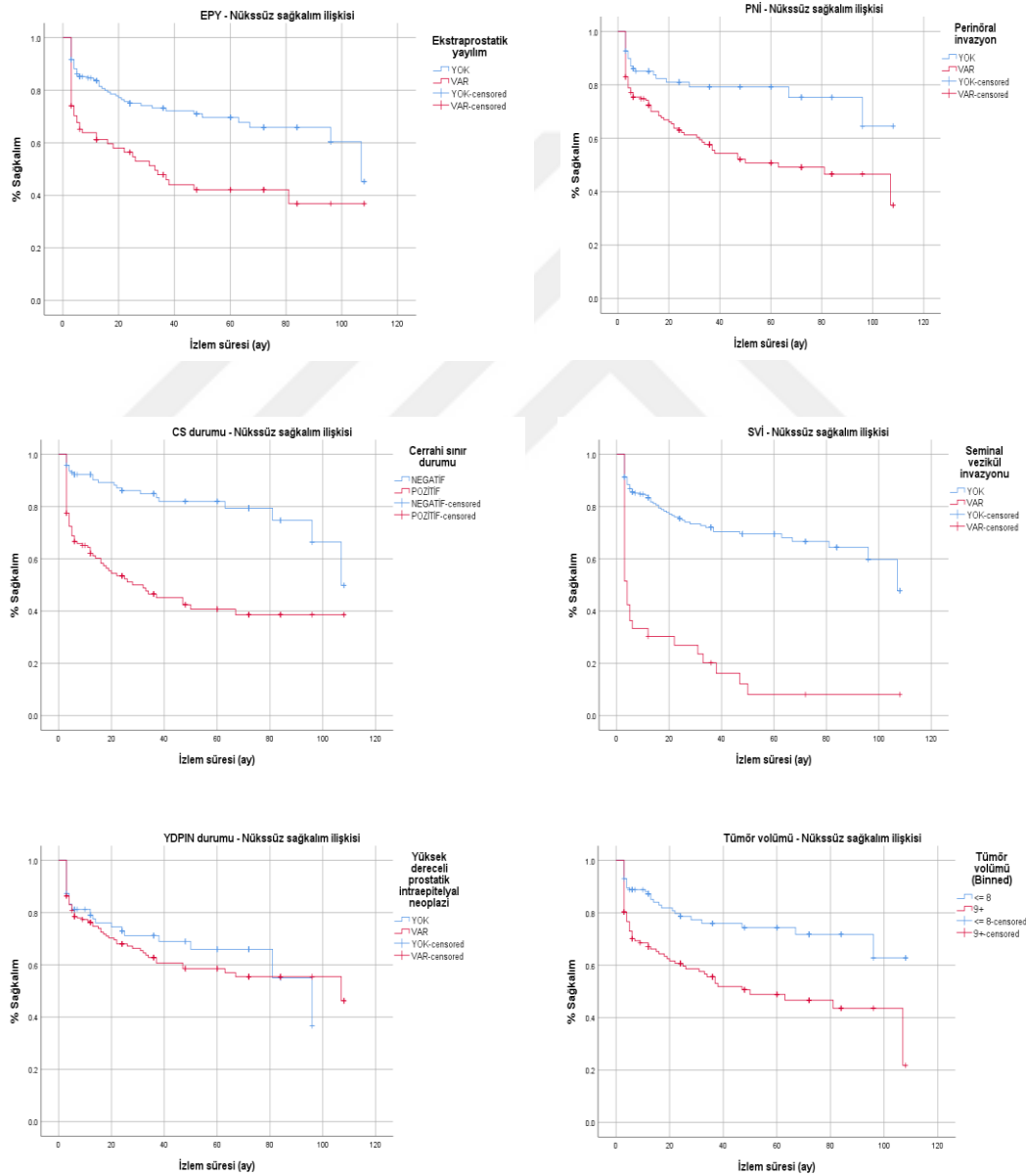
Şekil 14. Radikal prostatektomi Gleason skoru ve Grup Grade'lere göre genel ve nüksüz sağkalım eğrileri

Patolojik evrenin nüksüz sağkalıma etkisi araştırıldığında, pT2 evresindeki hastaların median sağkalımı 107 ay, pT3a evresindekilerin %50,8'inin sağkalımı $81 \pm 0,2$ ay, pT3b evresindekilerin %81'inin sağkalımı $50 \pm 0,1$ ay olarak bulundu. Patolojik evre nüksüz sağkalım ile istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı bir ilişki göstermekteydi (Şekil 15).



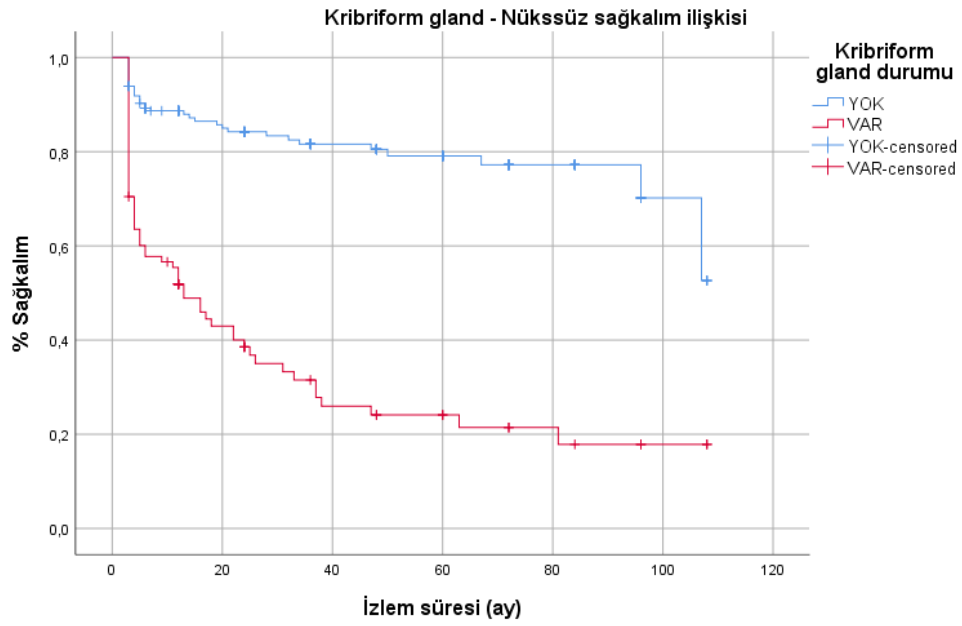
Şekil 15. Patolojik evreye göre nüksüz sağkalım eğrisi

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarının nüksüz sağkalıma etkisi araştırıldığında; EPY varlığı, PNI varlığı, LVI varlığı, CS pozitifliği ve tümör volümü ile nüksüz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.001$). YDPIN varlığı ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Histopatolojik değerlendirme sonuçları ile nüksüz sağkalım eğrileri Şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 16. Histopatolojik bulgulara göre nüksüz sağkalım eğrileri

Histopatolojik paternlere göre yapılan değerlendirmelerde, patern 4'ün bir morfolojik subtipi olan kribriform gland varlığı ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Kribriform glandların görülme oranı arttıkça nüksüz sağkalım azalmaktaydı. Kribriform gland varlığı ve nüksüz sağkalım ilişkisi eğrisi Şekil 17'de verilmiştir.



Şekil 17. Kribriform gland varlığı ve nüksüz sağkalım ilişkisi eğrisi

5. TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu, erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta mortalite sebebi olan kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri 2018 yılı kanser istatistiği verilerine göre prostat kanseri erkeklerde yeni tanı konulan her 5 kanserden 1'ini oluşturmaktadır. 2007-2013 arasındaki sağkalım oranlarına bakıldığında, tüm kanserler içinde %99 ile prostat kanseri sağkalım oranı en yüksek olan kanser olarak saptanmıştır. 2018 yılında beklenen yeni olgu sayısı 164,690 iken, beklenen prostat kanserinden ölüm sayısı 29,430'dur. Prostat kanserinin saptanma oranı ve buna bağlı olarak da insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Bunun nedeninin de PSA taraması yapılmaya başlanması olduğu söylenmektedir (1).

Bölgemizde, İzmir Kanser İnsidansı ve Veri Toplama Projesi kapsamında yapılan bir çalışmada, genital kanserler alt grubunda değerlendirilen prostat kanseri %6,1 görülme sıklığı ile tüm kanserler içinde akciğer, gastrointestinal sistem, baş-boyun, deri ve üriner sistem kanserlerinden sonra 6.sırada yer almıştır. Yine prostat kanserinin larenks ve meme kanserleri ile birlikte diğer kansellere göre daha erken tanı aldığı ancak diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre ileri evre prostat kanseri tanılı olguların çoğunlukta olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin PSA'nın bir tarama testi olarak kullanımının azlığı, erkeklerin rektal muayene konusunda toplumsal önyargılara sahip olması ve özellikle erkeklere yönelik bilinçlendirme çalışmalarının yetersizliğinden kaynaklandığı belirtilmiştir (75).

Prostat kanseri tanısı konulan hastaların %75'e yakını 65 yaş ve üstündedir ancak daha genç yaşlardaki kişilerde de görülebilmektedir (22). Çalışmamızda olguların yaş dağılımı 45 ila 84 arasındadır. Ortalama yaş 63,48 (± 6.72) olarak saptanmış olup, literatürdeki ortalamayı destekler niteliktedir.

Prostat kanserinde halen en değerli prognostik parametre olarak görülen, ilk olarak 1966 yılında Donald Gleason tarafından geliştirilen ve 1974 yılında evrensel olarak kabul görüp kullanılmaya başlanan histopatolojik Gleason skorlama sistemi, yıllar içinde güncellenmiş olsa da günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (2,3).

Prostat kanseri tanısında ilk aşama olan ince iğne biyopsisinde elde edilen Gleason skoru ile radikal prostatektomi Gleason skoru arasındaki korelasyon

hastaların tedavisini ve sonuç olarak prognozunu etkilediğinden önem taşımaktadır. Khoddami ve ark. yaptığı çalışmada olguların %68,2'sinde biyopsi Gleason skorları ve radikal prostatektomi Gleason skorları aynı iken, %31,8'inde 1 ya da 2 Gleason skoru farklılık göstermekteydi. Daha düşük dereceli tanıya dönüşen olgular %9,1'ini, daha yüksek dereceliye dönüşenler ise %22,7'sini oluşturmaktaydı (76). Öztürk ve ark. çalışmasında ise olguların %64,2'sinde biyopsi sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları benzerlik gösterirken, %8,8'inde daha düşük skor ve %26,9'unda daha yüksek skor görülmüş ve tanıları arasında %36,7 oranında diskordans saptanmıştır. Bu uyumsuzluğun daha fazla çalışma yapılarak sebeplerinin araştırılması gerektiği ve daha büyük çapta biyopsiler alınarak önüne geçilebileceği sonucuna varılmıştır (77). Bu oranlara benzer olarak çalışmamızda da biyopsi Gleason skor ile radikal prostatektomi Gleason skorları karşılaştırıldığında toplam 285 olgudan 175'i (%61,4) aynı skora sahipti. 89 (%31,2) olgunun radikal prostatektomide daha yüksek skorlu, 21 (%7,4) olgunun ise daha düşük skorlu olduğu görüldü. Fine ve ark. tarafından yapılan ve 1455 hastanın sonuçlarını değerlendiren geniş çalışmada, Gleason skoru 2-4 arası olan olguların neredeyse tamamının radikal materyallerde daha yüksek skor aldığı saptanmış ve bu nedenle Gleason skor 2-4'ün biyopsilerde artık kullanılmaması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (78).

Son sınıflama olan WHO 2016 sınıflaması bu konuda 2014 yılında toplantısı yapılan WHO-Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) ile konsensus yaklaşımını içermektedir. Bu güncellemeye göre Gleason skorları 2-5'in patoloğlar arası uyumsuzluk, yapılan çalışmalarla tanı konma yüzdesinin çok az olması ve biyopsi tanıları ve radikal spesmen tanıları arasındaki farklılık gibi nedenlerden dolayı artık kullanılmaması gerektiği savunulmuştur.

Yıllar içinde Gleason skora sisteminin önemini araştırmak, skorları birbiriyle karşılaştırmak, aynı zamanda prognostik açıdan değerlendirmelerini yapmak ve aradaki farklılıkları ortaya çıkarmak amaçlı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Chan ve ark. yaptıkları çalışmada 3+4 ve 4+3 tümörleri karşılaştırmış ve 4+3 tümörlerin ekstraprostatik yayılımı daha fazla gösterdiği ve radikal prostatektomi sonrası daha hızlı progresyon gösterdiğini saptamışlar ve bu iki grup

tümörün heterojen biyolojik davranışa sahip olduğunu ve bunun dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır (79). Yine Stark ve ark. yaptıkları 20 yıllık 693 prostatektomi ve 119 biyopsi örneğini değerlendiren geniş çalışmada, 4+3 tümörlerin 3+4 tümörlere göre 3 kat daha ölümcül oldukları sonucuna varmışlar ve patern 4 baskınlığının prognozu etkilediğini belirtmişlerdir (80). Çalışmamızda biyokimyasal nüks Gleason skor 3+4 olan 81 olgunun 33'ünde (%40,7), Gleason skor 4+3 olan 28 olgunun 20'sinde (%71,4) görülmüştür. Bu oran Gleason skor 4+3 olan olguların prognostik olarak daha kötü seyrettiğini desteklemektedir.

Prognostik olarak farklı sonuçları ortaya koyan çalışmalar üzerine son sınıflamayla birlikte Gleason skorlaması birkaç histopatolojik değişiklik ile birlikte temel olarak devam ederken, ek olarak yeni bir evreleme sistemi olan Grup Grade sistemi sunulmuştur (7-9). Gleason skor toplamı aynı olan 3+4 ve 4+3 gibi farklı paternlerdeki tümörlerin prognostik özelliklerinin de farklı olduğu yıllar içinde yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve bunun üzerine yeni bir Grup Grade sistemi kullanılmaya başlanması önerilmiştir (7).

Grup Grade sistemi güncellemesiyle birlikte prognostik araştırmalar hız kazanmıştır. Mathieu ve ark. tarafından yapılan 27122 hastalık geniş bir seride yeni Grup Grade sisteminin prognostik değeri ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu seriye göre 4 yıllık öngörülen biyokimyasal nüksüz sağkalım Grup Grade I-V için sırasıyla %96.1, %86.7, %67.0, %63.1 ve %41.0 olarak bulunmuştur. Oluşturulan çok değişkenli prognostik modellerde klinik olarak farklılık saptanmasa da, yeni sistemin klinisyenler ve hastalara hastalığın şiddetini öngörmeye yardımcı olabileceği ve kullanımının kolay olduğu belirtilmiştir (81). Epstein ve ark. çalışmasında ise 20845 hastanın verileri kullanılmış ve Gleason skor 3+4 ve 4+3 ile Gleason skor 8 ve 9 arasında nüks oranları açısından büyük farklılıklar bulunmuştur. Hem tek hem de çok değişkenli modellerde 5'li Grup Grade sisteminin en iyi prognostik ayrımı yapabildiği sonucuna varılmıştır (82). Çalışmamızda biyokimyasal nüks varlığı ile Grup Grade ilişkisi araştırıldığında, nüks görülme oranı Grup Grade I'den V'e kadar sırasıyla %11,8, %40,7, %71,4, %73,3 ve %94,1 olarak saptanmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Grup Grade'ler arttıkça nüksüz sağkalım oranı azalmıştır, bu da Epstein ve ark. sonuçlarını destekler niteliktedir.

Radikal prostatektomi sonrası nüks varlığını değerlendirmede uzun yıllardır PSA değeri kullanılmaktadır. Organa sınırlı hastalıkta radikal prostatektomi sonrası PSA değerlerinin saptanamaz değere ulaşması gerekmektedir. Bu değer laboratuarlarda kullanılan kitler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Radikal prostatektomi sonrası tekrar yükselme eğiliminde olan PSA hastalığın nüks ettiğini göstermektedir (83). Freedland ve ark. yaptığı çalışmada biyokimyasal nüksü göstermede ideal PSA değerini 0.2 ng/ml olarak saptanmıştır (70) Sonrasında yapılan çok sayıda çalışmada nüksü göstermede cut-off olarak birbirinden farklı değerlerin kullanıldığı açığa çıkmıştır. Bunun hasta yönetiminde karışıklıklara yol açtığını belirten Amerikan Üroloji Derneği bu değeri standardize etmeyi amaçlamış ve yapılan çalışmalarını bir araya getirip değerlendirerek, ardı ardına ölçülen iki serum PSA değerinin ≥ 0.2 ng/ml olması durumunda biyokimyasal nüks varlığını kabul etmeyi önermiştir Serum PSA değerlerinin bu düzey üzerine çıkmasının klinik olarak metastatik hastalığı göstermemekle birlikte hastalık progresyonunu gösterdiği belirtilmiş ve klinik olarak metastatik hastalık saptanması için takip ve ek tetkikler yapılması gerektiği belirtilmiştir (71).

Radikal prostatektomi sonrası hasta yaşının biyokimyasal nükse etkisini araştıran 305 hastalık bir çalışmada, yaş ile nüks ilişkisi anlamlı saptanmamıştır (84). Yine Kunz ve ark. 70 yaş üzerindeki hastaların tümör karakteristiklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, bu yaş grubundaki hastaların daha genç hastalara göre biyolojik olarak daha agresif seyreden tümörlere sahip olduğunu ancak, yaşın tek başına radikal prostatektomi sonrası sağkalımın bağımsız bir belirteci olmadığını göstermişlerdir (85). Benzer bir çalışmada Türk ve ark. ileri yaştaki hastalarda Gleason skorun arttığını saptamış ancak yaş ile biyokimyasal nüks arasında ilişki kuramamışlardır (86). Bizim çalışmamızda da yaş ile biyokimyasal nüks ve nüksüz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.974$).

Gleason skor yanında prognostik etkileri üzerine araştırmalar yapılan histopatolojik parametreler arasında EPY, PNI, SVI, LVI, CS durumu, YDPIN varlığı ve tersiyer patern varlığı bulunmaktadır. Ekstraprostatik yayılım tümörün patolojik T evresini 3'e yükselten önemli bir histopatolojik parametredir. EPY görülen tümörler pT3a kategorisinde değerlendirilmektedir (56). Ball ve ark.

çalışmalarında EPY'nin biyokimyasal nüks üzerine etkisini araştırmış ve nüksüz sağkalım üzerinde belirgin etkisi olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda EPY'yi fokal ve non-fokal olarak ayırmışlar ve fokal olanların sağkalımının daha kötü olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun üzerine pT3a kategorisinin de ileride ayrılması gerektiğini savunmuşlardır (87). Benzer kriterlerle yapılan bir başka çalışmada çoklu analizlerde EPY'nin biyokimyasal nüksü göstermede anlamlı bir bağımsız faktör olduğu ve EPY şiddetinin belirlenmesinin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (61). Çalışmamızda EPY 81 (%28,4) hastada saptanmış olup, bu hastaların 44'ünde biyokimyasal nüks izlenmiştir. EPY ve biyokimyasal nüks ilişkisi tek ve çoklu analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). EPY'nin görülmesinin nüksüz sağkalımda da etkili olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$).

SVİ görülen tümörler pT3b kategorisinde değerlendirilmekte olup, radikal prostatektomi sonrası patolojik evre ile birlikte kanser-spesifik sağkalımda en önemli belirleyicilerdendir (62). Erken tanı ve tedavi ile pT3b tümörlerin sayısı azalmakta olsa da, SVİ'nin halen kötü prognostik sonuçlarla ilişkisi olduğu bilinmektedir (88). Buna karşın, Freedland ve ark. yaptıkları çalışmada SVİ görülen hastaların çoğunluğunda yüksek dereceli hastalık ve kötü prognoz saptanmış olsa da, daha yaşlı gruptaki bazı hastalarda negatif CS'lar ve düşük dereceli hastalıkla birlikte SVİ görülmesine rağmen prognozun daha iyi olduğunu saptamışlar, böylelikle SVİ'nin direk kötü prognozla ilişkisi olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir (89). Çalışmamızda SVİ görülen 33(%11,5) olgunun 29'unda biyokimyasal nüks saptanmış olması, SVİ'nin kötü prognostik etkisini kanıtlar niteliktedir.

CS pozitifliğinin nüksü öngörmede bir belirleyici olduğu bilinse de kanser-spesifik mortalitede artmış riskin anlamlı bir göstergesi olup olmadığı kesin değildir (63). Son yıllarda yapılan ve CS pozitifliği ve biyokimyasal nüks ilişkisini araştıran çalışmaları derleyen bir meta-analizde CS pozitifliğinin nüks oranını arttırdığı ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (90). Raporlama yapılırken CS pozitif olan yerlerin belirtilmesinin önemi henüz bilinmemekle birlikte, CS pozitif alanların uzunluğunun verilmesi öneriler arasındadır (64). Çalışmamızda 142 (%49,8) olguda CS pozitifliği saptanmış olup, bunların 74'ünde biyokimyasal nüks

izlenmiştir. CS pozitifliği biyokimyasal nüks ilişkisi değerlendirildiğinde, hem tek hem çok değişkenli analizlerde anlamlı ilişki saptanmış ve nüksüz sağkalımda da etkisi olduğu izlenmiştir ($p>0.001$).

PNİ radikal prostatektomi olgularının çoğunda görülmektedir ve yapılan çalışmalar önemi konusunda çelişkili sonuçlara sahiptir. Merrilees ve ark. PNİ varlığını radikal prostatektomi sonrası sağkalımla ilişkili bulmamış, bu nedenle raporlanmasını önermemişlerdir (68). Diğer bir yandan, Reeves ve ark. 1497 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, PNİ görülen hastalarda daha yüksek Gleason skoru, daha fazla pT3 hastalık, pozitif CS'lar ve daha yüksek tümör volümü görüldüğünü saptamış ve PNİ'nin raporlarda belirtilmese bile, biyolojik davranışını anlamak için daha fazla çalışmanın yapılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır (91). Loeb ve ark. çalışmalarında PNİ'nin agresif patolojik özellikler için bağımsız ve biyokimyasal nüks için bağımlı bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (92). Çalışmamızda PNİ 176 (61,7) olguda görülmüş olup, bu olguların 75'inde biyokimyasal nüks izlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde nüks için anlamlı olsa da ($p<0.001$), çoklu analizlerde anlamlı saptanmamıştır ($p=0.382$).

LVİ yapılan az sayıda çalışmada hasta sağkalımını etkileyen bağımsız bir belirleyici olarak saptanmışsa da, son zamanlarda yapılan daha detaylı araştırmalarda yetersiz homojenlik sebebiyle LVİ'nin biyokimyasal nüksü göstermede yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (69). Etraftaki stromal dokunun vasküler invazyonu taklit edebileceği bilindiğinden, yapılan çoğu çalışmada LVİ'nin patoloğlar arası değerlendirilmesinin farklı olabileceği öngörülmektedir. Huang ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde biyokimyasal nüksü öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (93). Çalışmamızda LVİ yalnızca 23 (%8) olguda izlenmiş olup, bu olguların 19'unda biyokimyasal nüks saptanmıştır. Tek değişkenli analizlerde nüks için anlamlı olsa da ($p<0.001$), çoklu analizlerde anlamlı saptanmamıştır ($p=0.160$).

YDPIN, prostat kanserinin öncüsü olarak görülmektedir. Radikal prostatektomilerde kanser alanlarının çevresinde YDPIN varlığını ve bunun önemini araştıran bir çalışmada, YDPIN varlığı olguların %58'inde görülmüş, YDPIN'ın daha iyi Gleason skor, daha düşük PSA değeri ve daha düşük tümör volümüne sahip

olduğu saptanmış ve YDPIN ile birlikte görülen prostat kanserlerinin sağkalımının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (94). Çalışmamızda da YDPIN 183 (%64,2) olguda saptanmış olup, bu olguların 86'sının 3+3 ve 61'inin 3+4 Gleason skora sahip olduğu dikkati çekmiştir. Bu sonuçlar YDPIN'in daha düşük Gleason skorları ile birlikte görüldüğü hipotezini desteklemektedir.

Tersiyer patern varlığı özellikle Gleason skor 3+4 ve 4+3 tümörlerde ileri patolojik evre ve azalmış nüksüz sağkalımı gösteren agresif patolojik özellikleri yansıtmaktadır (95). Özsoy ve ark. yaptıkları çalışmada tersiyer patern varlığının, tersiyer patern bulunmayan aynı Gleason skora sahip olgulara göre daha kötü prognostik olduğunu saptamış ve tersiyer patern göstermeyen bir sonraki daha yüksek Gleason skorlu tümörlerle karşılaştırılabileceğini ve bu grupta da benzer ya da daha kötü prognostik sonuçlarla ilişkisi olduğundan bu konunun daha derinlemesine araştırılması gerektiğini savunmuşlardır (96). Çalışmamızda yüksek dereceli tersiyer patern yalnızca 19 (%6,7) olguda görülmüş olup, biyokimyasal nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tümör volümünün prognostik önemini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Tümör volümünün patolojik evre ile ilişkili olduğu bilinse de yapılan çalışmalar sağkalım için bağımsız belirleyici faktör olduğunu henüz gösterememiştir (66). Yapılan bir çalışmada tümör volümünün artışı ile SVİ, CS pozitifliği ve lenf nodu tutulumunun ilişkili olduğu saptanmış ve tümör volümünün artışının radikal prostatektomi sonrası risk faktörü olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (97). Çalışmamızda tümör volümünün biyokimyasal nüks ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır ($p<0.001$). Gleason skoru düşük olup biyokimyasal nüks beklenmeyen hastalarda nüks görülmesinin tümör volümü yüksekliği ile, Gleason skoru yüksek olup nüks beklenen hastalarda da nüks görülmemesinin tümör volümünün %5 ve altında olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 28 olguda 3+4 ve 6 olguda 4+3 Gleason skoru ile birlikte görülen köpüksü varyant prostat adenokarsinomu, prognozu köpüksü olmayan tip ile benzerlik gösteren ve en çok ilişkili olduğu Gleason skoru 7 olan ve sıklıkla patern 4 izlenen bir alt tiptir (50). Tanı konma zorluğu sebebiyle özellikle patern 4 görülen

tümörlerde dikkat edilmesi gerekmektedir. Yapılan istatistiksel analizde biyokimyasal nüks açısından anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Radikal prostatektominin uygun hastalarda, hastalısız sağkalım için ideal tedavi şekli olduğu halen kabul gören bir yaklaşımdır. Lughezzani ve ark. yaptığı çalışmada, Gleason skoru 8 ve üzerinde yüksek dereceli kanseri olan hastalarda bile, eğer kanser organa sınırlı ise uzun dönem onkolojik sonuçların oldukça iyi olduğunu belirtmişlerdir (98). Düşük riskli, lokalize prostat kanseri için önerilen ve yıllardır tartışılmakta olan bir konu da aktif sürveyanstır. PSA taramalarının yaygınlaşmaya başlaması sonucu erken evre prostat kanseri vakalarının artmasıyla gündeme gelen aktif sürveyansın, dijital rektal muayene, periyodik biyopsiler ve seri PSA ölçümleri ile Gleason skor 6 olan ve PSA değerleri <10 ng/ml olan hastalarda uygulanması gündemdedir. Doğru hasta seçimi ile aktif sürveyans kohortlarında bu yaklaşımın uzun dönemde güvenilir olduğu, 10 ila 15. yıllarda %3'lük bir kanser-spesifik mortalite oranı ile gösterilmiştir (99). Çalışmamızdaki 3+3 Gleason skora sahip toplam 144 Grup Grade I olgunun yalnızca 17'sinde biyokimyasal nüks saptanmış olup, nüks saptanan bu olguların 14'ünde CS pozitifliği görülmüş ve nüks sebebi olarak yetersiz cerrahi düşünülmüştür. Çalışmamızdaki bu veriler 3+3 hastalarda nüksüz sağkalımın yüksek düzeylerde olması sebebiyle, uygun ve doğru seçilmiş hastalarda aktif sürveyansı desteklemektedir.

Yayınlanan son WHO sınıflamasında, Gleason skoru 7 olan 3+4 ve 4+3 olgularda patern 4 yüzdesinin hasta yönetim stratejilerinde ve aktif sürveyansta rol oynadığından raporlarda belirtilmesi önerilmiştir (7). Patern 4 yüzdesini 3 gruba ayırarak (%21-50, %51-70, \geq %70) biyokimyasal nüksüz sağkalım üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, patern 4 yüzdesi nüksüz sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olarak bulunmuştur (100). Çalışmamızda da patern 4 yüzdesi medianı nüks görülen hastalarda %45, nüks görülmeyenlerde %18 olarak saptanmış olup, nüksüz sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).

Orijinal Gleason sisteminde Gleason patern 3'e dahil edilen geniş kribriform glandların yıllar içinde yapılan çalışmalarla patern 3'teki iyi forme glandlara göre daha kötü prognostik olduğu ve patoloğların kribriform glandları sıklıkla patern 4 olarak raporladığı sonucuna varılmış ve son sınıflamada tüm kribriform paternler

Gleason patern 4 içine dahil edilmiştir (7). Son zamanlarda yayınlanan, kötü forme, birleşik, glomerüloid ve kribriform morfoloji olarak Gleason patern 4'ün farklı tiplerini inceleyen çalışmalarda, kribriform tip glandların diğer patern 4 tiplerine göre biyokimyasal nüks açısından daha kötü prognostik seyrettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Kweldam ve ark. 2015 yılındaki çalışmalarında Gleason skor 7'ye sahip tümörlerde kribriform morfolojinin postoperatif metastaz ve hastalığa bağlı ölüm açısından oldukça iyi bir belirleyici olduğunu göstermişler ve 2017 yılındaki bir başka çalışmalarında prostatektomi sonrası invaziv kribriform ve/veya intraduktal karsinomun nüksüz sağkalımı belirlemede bağımsız bir parametre olduğunu saptamışlardır (13). Benzer şekilde, Choy ve ark. Gleason skor 7 kansere sahip hastalarda kribriform arşitektür varlığının, bu arşitektüre sahip olmayan hastalara göre azalmış 5-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalımla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (99). Böttcher ve ark. çalışmalarında kribriform ve intraduktal prostat kanserinin artmış genomik instabilite ve genomik alterasyonlara sahip olduğunu ve bu nedenle kötü prognostik etkiler gösterdiğini saptamışlardır (14).

Yalnızca %11,8'inde nüks saptanan 3+3 Gleason skora sahip olgulardan sonra, çalışmamızda patern 4 değerlendirmesi 4 farklı histolojik alt tipe göre (kötü forme, birleşik, glomerüloid, kribriform) yapılmıştır. Gleason patern 7'ye sahip toplam 64 olguda kribriform glandlar izlenmiştir. Patern 4 histolojik alt tiplerine göre biyokimyasal nüks ilişkisi değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizlerde kötü forme ve kribriform gland varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmış ve çoklu analizlerde kribriform gland varlığı anlamlılığını korumuştur ($p<0.001$). Sağkalım analizlerinde kribriform gland varlığının nüksüz sağkalımla anlamlı ilişkisi ortaya konmuştur ($p<0.001$). Bu sonuçlar literatürle uyumlu olup, kribriform glandların diğer patern 4 alt tiplerine göre daha kötü prognostik olduğunu göstermektedir. Bunun kanıtlanması için diğer çalışmalarda da belirtildiği üzere daha çok histopatolojik ve moleküler çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olmasına rağmen, sağkalım oranı oldukça yüksektir. Gelişmiş ülkelerde uygulanmaya başlanan PSA taramalarından dolayı saptanma oranı ve insidansı da giderek artış göstermektedir. Ülkemizde PSA'nın tarama testi olarak kullanımının azlığı sebebiyle ileri evre kanserler daha sık görülmektedir. Bu konuda bilinçlendirme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

- Çalışmamızda biyopsi Gleason skorları ile radikal prostatektomi Gleason skorları arasındaki korelasyon bu konuda yapılan diğer çalışmalarla benzer oranda düşük olarak bulunmuştur. Bu durum hasta tedavi ve prognozunu etkilediğinden aradaki uyumsuzluğun daha fazla çalışma yapılarak sebeplerinin araştırılması gerekmektedir.

- Son güncelleme ile WHO tarafından 2016 yılında kullanılması önerilen Grup Grade sistemi ile biyokimyasal nüks görülme ilişkisi araştırıldığında, çalışmamızda Grup Grade'ler arttıkça biyokimyasal nüks oranının arttığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda Grup Grade'ler arttıkça nüksüz sağkalım oranı azalmıştır. Bu bulgular literatürdeki Gleason skorlarının yanında Grup Grade belirtilmesi gerektiğini savunan çalışmaları desteklemektedir.

- Çalışmamızda yaş ile biyokimyasal nüks arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

- Çalışmamızda EPY, SVİ, CS pozitifliği, PNI, LVI ve YDPIN varlığı ile biyokimyasal nüks ve nüksüz sağkalım ilişkileri araştırıldığında; EPY, SVİ ve CS pozitifliği ile biyokimyasal nüks arasında tek ve çoklu analizlerde anlamlı ilişki saptanmış, bu parametrelerin nüksüz sağkalımla da ilişkili oldukları görülmüştür. PNI ve LVI ile biyokimyasal nüks ilişkisi tek değişkenli analizlerde anlamlı olsa da, çoklu analizlerde anlamlı saptanmamıştır. YDPIN varlığının ise literatürdeki birkaç çalışmaya benzer olarak daha düşük Gleason skorları ile birlirtelik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

- Yüksek dereceli tersiyer patern varlığı biyokimyasal nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

- Çalışmamızda tümör volümünün biyokimyasal nüks ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

- Köpüksü varyant prostat adenokarsinomu varlığının biyokimyasal nüks ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.
- Çalışmamızda 3+3 Gleason skora sahip olgularda, biyokimyasal nüks düşük oranda görülmüş ve nüks olan bu olguların büyük çoğunluğunda CS pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuçlar Gleason skoru 3+3 olan, uygun ve doğru seçilmiş hastalarda aktif sürveyansın uygulanabilirliğini desteklemektedir.
- Çalışmamızda patern 4 yüzdesi nüksüz sağkalımla ilişkili olarak bulunmuştur, bu nedenle raporlarda belirtilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
- Patern 4 histolojik alt tipleri ile biyokimyasal nüks ilişkisi değerlendirildiğinde; kötü forme ve kribriform gland varlığının nüks ile anlamlı ilişkisi saptanmış ve kribriform gland varlığının çoklu analizlerde anlamlılığını koruduğu görülmüştür. Kribriform gland varlığı nüksüz sağkalım ile de ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olup, bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Radikal Prostatektomi Materyallerinde Prostat Adenokarsinomunun DSÖ 2016 Sınıflandırmasına Göre Histopatolojik Özelliklerinin Klinik ve Prognostik Açından Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş: Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık görülen kanser olmasına rağmen sağkalımı oldukça yüksektir. Güncellenen sınıflamalarla birlikte histopatolojik incelemenin de katkısı ile uygun yöntemlerle hasta yönetimi ve tedavisi geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks gösteren hastalar saptanarak, histopatolojik özellikler ile korelasyon kurulmaya çalışılması ve sınıflamadaki yeniliklerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde Ocak 2009-Aralık 2017 arasında radikal prostatektomi ameliyatı yapılmış ve kliniğimizde tanı almış ve postoperatif dönemde en az 3 ay takip edilmiş toplam 285 prostat adenokarsinomu olgusu çalışmaya alındı. Olgular WHO-ISUP 2016 sınıflamasına göre histopatolojik olarak yeniden değerlendirildi ve olguların postoperatif PSA değerleri ve klinik bulguları kaydedilerek bulgular analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 285 olgunun ortalama yaşları 63,4 idi. Olguların Gleason skorları 3+3 144 olgu (%50,5) , 3+4 81 olgu (%28,4), 4+3 28 olgu (%9,8), 4+4 7 olgu (%2,5), 3+5 6 olgu (%2,1), 5+3 2 olgu (%0,7), 4+5 17 olgu (%6) olarak saptandı. Patolojik evrelere göre dağılımda 198 (%69,5) olgu pT2, 54 (%18,9) olgu pT3a, 33 (%11,6) olgu pT3b kategorisinde idi. Ortalama izlem süresi 44,1 ay olup, olguların 97'sinde (%34) biyokimyasal nüks saptandı. Yapılan istatistiksel analizlerde preoperatif PSA değeri, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, tümör volümü, patern 4 yüzdesi, kribriiform gland varlığı ile biyokimyasal nüks arasında tekli ve çoklu analizlerde anlamlı ilişki saptanmış ve nüksüz sağkalımın da bu parametrelerden etkilendiği görülmüştür.

Sonuç: Prostat adenokarsinomu olgularının takibinde biyokimyasal nüksün öngörülmesi açısından histopatolojik değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Grup

Grade sistemi bu konuda oldukça yardımcı gibi gözükmektedir. Kribriiform gland varlığının görece daha kötü prognostik etkisinin kanıtlanması için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat adenokarsinomu, Gleason grade, biyokimyasal nüks, kribriiform gland



Clinical and Prognostic Evaluation of The Histopathological Characteristics of Adenocarcinoma of the Prostate in Radical Prostatectomy Specimens According to WHO 2016 Classification

SUMMARY

Introduction: Although prostate adenocarcinoma is the most common cancer in men, survival is quite high. With the help of histopathological examination using the updated classification, patient management strategies are trying to be developed.

Objective: We aimed to evaluate the correlation between the histopathological features and biochemical recurrence in patients who underwent radical prostatectomy with the new classification.

Materials and Methods: A total of 285 prostate adenocarcinoma cases that underwent radical prostatectomy between January 2009 and December 2017 and followed up for at least 3 months postoperatively were included in the study. The cases were re-evaluated according to WHO-ISUP 2016 classification and the postoperative PSA values and clinical findings of the patients were recorded.

Results: The mean age was 63,4 years. Gleason scores of the cases were as follows: 3+3 144 cases (50,5%), 3+4 81 cases (28,4%), 4+3 28 cases (9,8%), 4+4 7 cases (2,5%), 3+5 6 cases (2,1%), 5+3 2 cases (0,7%) and 4+5 17 cases (6%). There were 198 (69,5%) pT2, 54 (18,9%) pT3a and 33 (11,6%) pT3b cases. The mean follow-up time was 44,1 months and biochemical recurrence was detected in 97 cases (34%). There was a significant correlation between preoperative PSA value, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, surgical margin positivity, tumor volume, pattern 4 percentage, presence of cribriform glands and biochemical recurrence and recurrence free survival in both univariate and multivariate analysis.

Conclusion: Histopathological evaluation is of great importance in predicting biochemical recurrence in prostate adenocarcinoma cases. The Group Grade system seems to be helpful in this regard. More studies should be done to prove the relatively worse prognostic effect of cribriform glands.

Keywords: Prostate adenocarcinoma, Gleason grade, biochemical recurrence, cribriform gland



KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
2. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125–8.
3. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111:58–64.
4. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol.* 1992;23:273–9.
5. Epstein JI, Lotan TL. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 9th Ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. p. 959–90.
6. Ji E, Mb A, Jr S, Pa H, Committee G. 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. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):2013–4.
7. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
8. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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):244-52.
9. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chinese J Cancer Res.* 2016;28(1):58–64.
10. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: Current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology.* 2016;11:25.
11. Hoogland AM, Kweldam CF, Leenders GJLH Van. Prognostic Histopathological and Molecular Markers on Prostate Cancer Needle-Biopsies: A Review. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
12. Gleason DF, Mellinger GT, Arduino LJ, Bailar JC, Becker LE, Berman HI, et al. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol.* 2017;197(2):134–9.
13. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, Van Der Kwast TH, Van Leenders GJLH. Cribriform growth is highly predictive for

postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. 2015;28(3):457–64.

14. Böttcher R, Kweldam CF, Livingstone J, Lalonde E, Yamaguchi TN, Huang V, et al. Cribriform and intraductal prostate cancer are associated with increased genomic instability and distinct genomic alterations. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–11.
15. Minardi D, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Massari F, Ciccarese C, Lopez-Beltran A, et al. Prostate cancer glands with cribriform architecture and with glomeruloid features should be considered as Gleason pattern 4 and not pattern 3. *Futur Oncol*. 2016;12(12):1431–3.
16. Sarbay BC, Kir G, Topal CS, Gumus E. Significance of the cribriform pattern in prostatic adenocarcinomas. *Pathol Res Pract*. 2014;210(9):554–7.
17. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J Am Med Assoc*. 1999;281(17):1591-7.
18. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973-8.
19. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Möller P, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2007;38(5):696-701.
20. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: Prediction, detection and monitoring. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(4):268-78.
21. Guimaraes MS, Quintal MM, Meirelles LR, Magna LA, Ferreira U, Billis A. Gleason score as predictor of clinicopathologic findings and biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2008;34(1):23–9.
22. Epstein JI, Netto GJ. Prostate and Seminal Vesicles. In: Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE, editors. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2015. p. 2097–143.
23. Mills SE. *Histology for Pathologists*. 4th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
24. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
25. Çulhacı N. Prostatın anatomi, histoloji ve patolojisi. *Turkiye Klin J Urol Top*. 2012;5(1):1–8.
26. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*.

1988;12(8):619-33.

27. Hekimgil M. Prostatın zonal anatomi ve histolojisi. In: Prostat Patolojisi Kursu. Adana; 2004. p. 10–4.
28. McKenney JK. Prostate and Seminal Vesicles. In: Goldblum J, Lamps L, McKenney J, Myers J, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th Ed. Elsevier; 2018. p. 1097–134.
29. Montironi R, Mazzucchelli R, Santinelli A, Scarpelli M, Beltran AL, Bostwick DG. Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies: Pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Hum Pathol.* 2005;36(6):646-54.
30. Eeles RA, Olama AA Al, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013;45(4):385-91.
31. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet.* 2016;387(10013):70-82.
32. Nelson WG, DeWeese TL, DeMarzo AM. The diet, prostate inflammation, and the development of prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2002; 21(1):3-16.
33. Kristal AR, Arnold KB, Neuhaus ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D, et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2010;172(5):566-77.
34. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer.* 2007; 7(4):256-69.
35. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB, Gelmann EP, Rubin MA, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. In: *Journal of Urology.* 2004;172(5 Pt 2):6-11.
36. Giovannucci E, Platz E, Mucci L. Epidemiology of prostate cancer. In: Scardino P, Linehan W, Zelefsky M, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology.* 4th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2011. p. 1–17.
37. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32.
38. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.

39. Bostwick DG. Neoplasms of the prostate. In: Bostwick DG, Cheng L, editors. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd ed. Elsevier/Saunders; 2014.
40. Epstein JI, Fynheer J. Acidic mucin in the prostate: Can it differentiate adenosis from adenocarcinoma? *Hum Pathol*. 1992;23(12):1321–5.
41. Fávvaro WJ, Hetzl AC, Reis LO, Ferreira U, Billis A, Cagnon VHA. Periacinar retraction clefting in nonneoplastic and neoplastic prostatic glands: Artifact or molecular involvement. *Pathol Oncol Res*. 2012;18:285-92.
42. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H, Reljić A, Vučić M, Baličević D, et al. Correlation of periacinar retraction clefting in needle core biopsies and corresponding prostatectomy specimens of patients with prostatic adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2005;13(1):67-72.
43. Lotan TL, Epstein JI. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. *Hum Pathol*. 2009;40(4):471-7.
44. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(4):e1–7.
45. Ali TZ, Epstein JI. Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1159–63.
46. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012;60(1):59-74.
47. Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(8):1039-46.
48. Arista-Nasr J, Martinez-Benitez B, Fernandez-Amador JA, Bornstein-Quevedo L, Arceo-Olaiz R, Albores-Saavedra J. Pseudohyperplastic prostatic carcinoma in simple prostatectomy. *Ann Diagn Pathol*. 2011;15(3):170-4.
49. Humphrey PA. Pseudohyperplastic adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 2014;191(5):1416-7.
50. Hudson J, Cao D, Vollmer R, Kibel AS, Grewal S, Humphrey PA. Foamy gland adenocarcinoma of the prostate: Incidence, Gleason grade, and early clinical outcome. *Hum Pathol*. 2012;43(7):974-9.
51. Warrick JI, Humphrey PA. Foamy gland carcinoma of the prostate in needle biopsy: Incidence, gleason grade, and comparative a-methylacyl-coa racemase vs. ERG expression. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1709-14.
52. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. In: *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(9):1228-42.

53. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: A diagnosis that should not be made. *American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(4):477-8.
54. Gottipati S, Warncke J, Vollmer R, Humphrey PA. Usual and unusual histologic patterns of high gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(6):900-7.
55. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753-60.
56. Fine SW. Updates in AJCC/TNM Staging of Prostate Cancer Financial Relationships Summary of changes. 2017;1-6.
57. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, Van Der Kwast TH, 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;24:26-38.
58. Chan SM, Garcia FJ, Chin JL, Moussa M, Gabril MY. The clinical significance of in-depth pathological assessment of extraprostatic extension and margin status in radical prostatectomies for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(4):307-12.
59. Mikel Hubanks J, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Houston Thompson R, Rangel LJ, et al. The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2014;32(26):e1-7.
60. Kapoor J, Namdarian B, Pedersen J, Hovens C, Moon D, Peters J, et al. Extraprostatic extension into periprostatic fat is a more important determinant of prostate cancer recurrence than an invasive phenotype. *J Urol*. 2013;190:2061-6.
61. Jeong BC, Chalfin HJ, Lee SB, Feng Z, Epstein JI, Trock BJ, et al. The relationship between the extent of extraprostatic extension and survival following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;67:342-6.
62. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(3):869-75.
63. Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez A V., Klein EA, Kattan MW, Wood DP, et al. Do margins matter? the influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality. *Eur Urol*. 2014;65:675-80.
64. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein J, Griffiths D, Humphrey P, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference

- on handling and staging of radical prostatectomy specimens: Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* [Internet]. 2011;24(1):1–5.
65. Billis A, Meirelles LL, Freitas LLL, Magna LA, Reis LO, Ferreira U. Influence of focal and diffuse extraprostatic extension and positive surgical margins on biochemical progression following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2012;38(2):175-184.
 66. Epstein JI. Prognostic Significance of Tumor Volume in Radical Prostatectomy and Needle Biopsy Specimens. *J Urol.* 2011;186(3):790–7.
 67. Humphrey PA. Tumor amount in prostatic tissues in relation to patient outcome and management. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(1):7–10.
 68. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol.* 2008;21:1095–100.
 69. Ng J, Mahmud A, Bass B, Brundage M. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* 2012;110:1507–14.
 70. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2003;61(2):365–9.
 71. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for *J* 2007;177(2):540–5.
 72. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early Versus Delayed Hormonal Therapy for Prostate Specific Antigen Only Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2008;179:53–9.
 73. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25:1596–605.
 74. Özdal Ö, Tatar C. Metastatik Prostat Kanseri Hormonal Tedavisinde Tartışmalı Konular. *Turk Urol Sem.* 2010;1:183–7.
 75. Haydaroğlu A, Bölükbaşı Y, Özşaran Z. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri:34134 olgunun değerlendirmesi. *Türk Onkol Derg.* 2007;22(1):22–8.
 76. Khoddami M, Khademi Y, Aghdam MK, Soltanghorae H. Correlation between Gleason scores in needle biopsy and corresponding radical prostatectomy specimens: A twelve-year review. *Iran J Pathol.* 2016;11(2):120–6.

77. Öztürk E, Yıkılmaz T. Gleason Score Correlation Between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Bull Urooncol.* 2018;17(1):1–4.
78. Fine SW, Epstein JI. A Contemporary Study Correlating Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *J Urol.* 2008;179(4):1335–8.
79. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology.* 2000;56(5):823–7.
80. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: Does $3 + 4 = 4 + 3$? *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3459–64.
81. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, Gust KM, Seisen T, Briganti A, et al. Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: A multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(2):197–202.
82. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428–35.
83. Tourinho-Barbosa RR, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeyo G, Eiffel SS, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: What does it mean? *Int Braz J Urol.* 2018;44(1):14–21.
84. Ozden C, Aktas BK, Bulut S, Erbay G, Tagci S, Gokkaya CS, et al. Effect of age on biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(2):91–5.
85. Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D. Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged > 70 years undergoing radical prostatectomy. *BJU Int.* 2013;111(3):24–9.
86. Turk H, Celik O, Un S, Yoldas M, İsoğlu CS, Karabıcak M, et al. Predictive factors for biochemical recurrence in radical prostatectomy patients. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(4):404–9.
87. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of extraprostatic extension independently influences biochemical recurrence-free survival: Evidence for further PT3 subclassification. *Urology.* 2015;85(1):161–4.
88. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, et al. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011;185(5):1691–7.
89. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Amling CL, Terris MK, Trock B, et al. Predictors of Prostate-Specific Antigen Progression among Men with Seminal

- Vesicle Invasion at the Time of Radical Prostatectomy. *Cancer*. 2004;100(8):1633–8.
90. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Jiang Y, Yuan J. Positive surgical margin is associated with biochemical recurrence risk following radical prostatectomy: a meta-analysis from high-quality retrospective cohort studies. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):124.
 91. Reeves F, Hovens CM, Harewood L, Battye S, Peters JS, Costello AJ, et al. Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *Can Urol Assoc J*. 2015;9(5–6):252–5.
 92. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int*. 2010;105(11):1510–3.
 93. Huang Y, Huang H, Pan X-W, Xu D-F, Cui X-G, Chen J, et al. The prognostic value of lymphovascular invasion in radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016;18(5):780–5.
 94. Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, Titze U, Eltze E, Bettendorf O, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and topographical distribution in 1,374 prostatectomy specimens: Existence of HGPIN near prostate cancer. *Prostate*. 2013;73(10):1115–22.
 95. Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, Moul JW, Miranda-Sousa AJ, Sexton WJ. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008;179(2):516–22.
 96. Özsoy M, D'Andrea D, Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, Mathieu R, et al. Tertiary Gleason pattern in radical prostatectomy specimens is associated with worse outcomes than the next higher Gleason score group in localized prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018;36(4):158.e1-158.e6.
 97. Knoedler JJ, Karnes RJ, Thompson RH, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian SA. The association of tumor volume with mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(2):144–8.
 98. Lughezzani G, Gallina A, Larcher A, Briganti A, Capitanio U, Suardi N, et al. Radical prostatectomy represents an effective treatment in patients with specimen-confined high pathological Gleason score prostate cancer. *BJU Int*. 2013;111(5):723–30.
 99. Garisto JD, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right. *Oncology*. 2017;31(5):333–40, 345.
 100. Choy B, Pearce SM, Anderson BB, Shalhav AL, Zagaja G, Eggener SE, et al. Prognostic significance of percentage and architectural types of contemporary gleason pattern 4 prostate cancer in radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(10):1400–6.