

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**70 Yaş Altı ve Üstü Prostat Kanseri Hastalarında Radikal
Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nüks Oranlarının Retrospektif
Karşılaştırılması**



Uzmanlık Tezi:
Dr. Özer Ural Çakıcı

Ankara
2016

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**70 Yaş Altı ve Üstü Prostat Kanseri Hastalarında Radikal
Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nüks Oranlarının Retrospektif
Karşılaştırılması**

Uzmanlık Tezi:
Dr. Özer Ural Çakıcı

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Serkan Altınova

Ankara
2016

İÇİNDEKİLER

Bölüm	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi.....	1
1.2. Prostat Kanserinde Etiyolojik Faktörler.....	1
1.3. Prostat Kanserinin Önlenmesi.....	2
1.4. Prostat Kanseri Taraması ve Prostat Kanserinde Erken Tanı.....	4
1.5. Prostat Kanseri Tanısında Kullanılan Belirteçler.....	7
1.6. Prostat Kanserinde Patolojik Gruplama ve Patolojik Dereceleme.....	9
1.7. Prostat Kanserinde Klinik Evreleme.....	11
1.8. Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve İzleyerek Gözlem.....	14
1.9. Prostat Kanserinin Tedavisinde Radikal Prostatektomi.....	15
1.10. Prostat Kanserinin Tedavisinde Radyoterapi ve Diğer Seçenekler.....	15
2. MATERYAL VE METOD.....	16
2.1. Hipotez.....	16
2.2. Hasta Grupları.....	16
2.3. İstatistiksel Yöntem ve Hasta Gruplarının Oluşturulması.....	16
3. BULGULAR.....	17
3.1. pT2a evresindeki hastaların bulguları.....	18
3.2. pT2b evresindeki hastaların bulgular.....	20
3.3. pT2c evresindeki hastaların bulgular.....	22
3.4. pT3a evresindeki hastaların bulgular.....	24
3.5. pT3b evresindeki hastaların bulgular.....	26
4. TARTIŞMA.....	28
5. SONUÇLAR.....	34
6. KAYNAKLAR.....	35

ÖNSÖZ

Doğduğum günden beri bana emekle hak etmenin güzelliğini öğreten anneme bütün varlığımla teşekkür ediyorum.

Hayatıma eşsiz bir mutluluk katan eşime, eşimin ailesine ve erken yaşta kaybettiğimiz kayınpederime ve babama rahmet ve minnetle teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelirken bana büyük emekler vermiş olan tüm aileme ve öğretmenlerime büyük bir şükran hissediyorum.

Kıymetli hocalarım Prof. Dr. Arslan Ardıçoğlu, Prof. Dr. Önder Kayıgil, Prof. Dr. M. Derya Balbay, Prof. Dr. Ali Fuat Atmaca, Doç. Dr. Ziya Akbulut, Doç. Dr. Koray Ağras, Doç. Dr. Serkan Altınova, Doç. Dr. Ahmet Tunç Özdemir, Doç. Dr. Abdullah Erdem Canda, Doç. Dr. İlhan Geçit, Doç. Dr. Mustafa Aldemir, Doç. Dr. Ömer Faruk Karataş; uzman büyüklerim Op. Dr. Asım Özayar, Op. Dr. Kemal Ener, Op. Dr. M. Fuat Özcan, Op. Dr. Erem Asil, Op. Dr. Bahri Gök, Op. Dr. M. Ersagun Arslan, Op. Dr. Murat Keske ve asistan arkadaşlarım Dr. Serdar Çakmak, Dr. Emre Ürer, Dr. Davut Kamacı, Dr. Uygur Miçooğulları, Dr. Amjad Sami Rabah Alijla, Dr. Muhammed Hasan, Dr. Halil Uzundal, Dr. Elçin Hacıyev ve Dr. Orçun Ortaköylü'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Eşsiz yardımları, anlayışları ve paylaştıkları tecrübeleri için ameliyathane hemşirelerimiz ile klinik hemşirelerimize; ihtisas süresince dostlukları ve yardımlarıyla yanımızda olan klinik sekreterlerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunuyorum.

Özer Ural Çakıcı

Ankara, 2016

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen iç organ kanseridir. Prostat kanserinin evresine ve hastaların yaşam beklentilerine göre farklı tedavi ve takip protokolleri mevcuttur. Güncel klinik rehberlerde beklenen aktif yaşam süresi on yıl ve üzerindeki bireylere radikal prostatektomi önerilmesi standart tedavi olarak bildirilmiştir. Sağlık şartlarının iyileşmesine bağlı olarak yaşam süresi uzamakta ve 70 yaşın üzerinde bireylerde de on yıllık yaşam beklentisi oluşmaktadır. Kliniğimizde radikal prostatektomi ameliyatı yapılmış bireylerin biyokimyasal nüks oranları karşılaştırılarak yaşın prostat kanseri sonrasında biyokimyasal nüks oranlarını öngören bir faktör olup olmadığı araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat spesifik antijen, biyokimyasal nüks, yaş

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common solid organ malignancy in male population. Different survey and treatment options exist due to stage of the disease and the health status of the patients. Contemporary clinical guidelines underline radical prostatectomy as a standard treatment for patients who has ten years or more life expectancy. Total life expectancy is elongated due to better health facilities and more patients who are older than 70 years of age are expected to have ten years of life. We investigated the age as a prognostic factor in patients who had undergone radical prostatectomy in our clinic in terms of biochemical recurrence.

Keywords: Prostate cancer, prostate specific antigen, biochemical recurrence, age

SİMGELER ve KISALTMALAR

RP	Radikal Prostatektomi
RYLRP	Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PK	Prostat Kanseri
PRM	Parmakla Rektal Muayene
IGF-1	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
5ARI	5 Alfa Redüktaz Enzimi İnhibitörü
REDUCE	The Eligibility for the Reduction by Dutasteride of Prostate Events
NPC	Nutritional Prevention of Cancer Trial
SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
EAU	Avrupa Üroloji Birliği – European Association of Urology
USPTF	US Preventive Services Task Force
AUA	American Üroloji Birliği – American Urological Association
hK2	Human Kallikrein 2
US PLCO	The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
ERSPC	The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1.	13
2.	17
3.	18
4.	18
5.	19
6.	20
7.	21
8.	21
9.	22
10.	23
11.	23
12.	24
13.	25
14.	25
15.	26
16.	27
17.	27

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserler arasında ikinci sıradadır (1). Prostat kanserinin çeşitli çalışmalarda bildirilen insidans oranları 100.000 kişide 1,9 vaka ile 249 vaka arasında değişmektedir (1, 2). Otopsi çalışmalarında bildirilen insidental saptanan prostat kanseri prevalansı ise %17 ile %44 arasında değişmektedir (3). Klinik olarak prostat kanseri bir önceki yüzyılda tanımlanmış olmakla beraber Prostat Spesifik Antijen'in (PSA) prostat kanseri taramasında kullanıma girmesiyle beraber hastalığın görülme sıklığında önceleri bir artış izlenmiş olup sonrasında ise görülme sıklığının PSA öncesi döneme yakın seyrettiği görülmüştür (4). Yapılan çalışmalar hastalığın hem insidansında hem de mortalite oranlarında ırklar arasında anlamlı fark olduğunu fakat tüm ırklarda coğrafik faktörlerin de hastalığın insidansını etkilediğini göstermiştir (5, 6). Hastalığın mortalitesi ve tanı anında bulunduğu evre yine PSA öncesi ve sonrası dönemde farklılık göstermektedir. PSA sonrası dönemde daha erken evrelerde tanı konmaktadır ve tedavi modalitelerindeki ilerlemelere bağlı olarak prostat kanserinin mortalitesinde düşüş görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranları çeşitli ülkelerde ve farklı patolojik evrelerde değişmekle beraber %92'ye ulaşan sağ kalım oranları bildirilmiştir (7).

Günümüzde prostat kanseri tanısı çoğunlukla asemptomatik bireylerde rutin tarama sırasında anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu veya yüksek PSA değerleri saptanması sonucunda alınan prostat biyopsisiyle konmaktadır. Hastalık çoğunlukla 50 yaştan ileri bireylerde görülmektedir (1).

1.2. Prostat Kanserinde Etiyolojik Faktörler

Prostat kanseri insidansında ırklar arasında anlamlı derecede farklılık olması hastalığın etiyojisinde genetik altyapının önemini göstermektedir. Birinci derece akrabalarında prostat kanseri hikâyesi olan bireylerde riskin arttığı bilinmektedir. Bu durum hastalığın bir risk faktörü olarak ailesel komponentin önemini göstermiştir (8). Bunun yanında göçmen toplumlar üzerinde yapılan çalışmalar göç eden bireylerde ve soylarında görülen insidansın köken aldıkları ülkeden göç ettikleri ülkeye doğru

değiştiğini göstermiştir (9). Bu bulgular hastalığın gelişiminde çevresel etkilerin de önemini göstermektedir.

Androjenlerin prostat kanseri gelişiminde tüm basamaklarda karsinojenik rol oynadıkları bilinmektedir. Total androjen eksikliğinin yine hastalıktan koruyucu olduğu bilinmektedir fakat sağlıklı bireylerde serum androjen seviyeleri ile prostat kanseri arasında ilişkiyi gösteren anlamlı bir seviye tespit edilememiştir (10).

Östrojenler tarihsel olarak prostat kanseri tedavisinde kullanılmış olup hastalığın gerilemesinde rol oynadıkları düşünülmüştür. Fakat güncel çalışmalar östrojenlerin de prostat kanserinde prokarsinojen rol oynayabileceğini göstermiştir (11).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) tümör kültürlerinde ve in vivo çalışmalarda apoptozisi engelleyici ve proliferasyonu destekleyici etki göstermiştir. IGF-1 serum seviyesi ile prostat kanseri riski arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat kanserinde IGF-1 reseptörü blokajının hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir (12, 13). Bunun yanında IGF-1 seviyelerinin prostat harici kanserlerle ilişkili olup prostat kanseriyle ilişki göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (14).

Sigara ile prostat kanseri gelişimi riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar net bir sonuç verememiştir. Benzer durum alkol kullanımı için de söz konusudur. Son dönemde yapılan çalışmalar daha çok sigaranın prostat kanseri riskini artırdığı yönündedir (15).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile prostat kanseri gelişimi arasında bazı çalışmalarda artmış risk bildirilmiş olup riski artırmadığı yönünde yayınlar çoğunluktadır (16, 17). Giles ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ejakülasyonun prostat kanserinden koruyucu etkiye sahip olduğu görülmüştür (18).

Özellikle diabetes mellitus ve obezitenin hastalığın gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir (19).

1.3. Prostat Kanserinin Önlenmesi

Prostat kanserinin öncü lezyonlarının bilinmesi ve kanser gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörlerin tanımlanmış olması hastalığı önleyici ajanlar geliştirilmesi yönünde çalışmalar başlatmıştır. Birincil korumanın hedefi sağlıklı bireylerde prostat

kanseri gelişimini önlemektir. Halen bu amaçla yapılan temelde iki çalışma yayınlanmış durumdadır.

1993 yılında başlatılan "Prostate Cancer Prevention Trial" (PCPT) çalışmasında hepsi 55 yaşının altında, parmakla rektal muayene (PRM) sonuçları normal olan ve PSA değerleri 3,0 ng/ml ve altında olan toplamda 18.882 birey çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmanın temelindeki hipotez prostat kanserinin androjene bağımlı bir hastalık olması ve doğuştan tip-2 5 α -redüktaz eksikliği olanlarda benign prostat hiperplazi (BPH) ve prostat kanseri görülmemesi nedeniyle sağlıklı bireylerde tıbbi tedavi ile tip-2 5 α -redüktaz blokajı sağlanmasının prostat kanseri gelişimini önleyebileceğidir. Bu hipotez doğrultusunda sağlıklı bireyler 7 yıl boyunca günde 5 mg Finasteride veya plasebo grubuna randomize edilmişlerdir. Takiplerinde finasteride kullanımına göre düzeltilmiş PSA seviyeleri 4,0 ng/ml değerinin üzerinde olan veya PRM ile anormal bulgu saptanan hastalardan prostat biyopsisi alınmıştır. Çalışmanın birincil sonlandırma noktası takip biyopsilerinde prostat kanseri saptanması veya çalışma sonuna ulaşılarak sonuç biyopsisi alınması olarak planlanmıştır. Takiplerde finasteride kolunda çalışma hedefine uygun olarak %25 oranında bir risk azalması görüldüğü için çalışma planlanandan 15 ay öncesinde sonuçlandırılmıştır. PCPT çalışması sonuçlarına göre finasteride kolunda prostat kanseri sıklığı plasebo koluna göre %24,8 oranında daha az görülmüştür (plasebo kolunda %24,4; finasteride kolunda %18,4). Gleason evre 7-10 tümörler finasteride kolunda plasebo koluna göre daha sık görülmüştür (plasebo kolunda %5,1; finasteride kolunda %6,4). Prostat kanserine bağlı ölüm oranları her iki kolda da eşit saptanmıştır. Cinsel yan etkiler finasteride kolunda daha sık görülürken alt üriner sistem şikâyetleri plasebo kolunda daha sık görülmüştür (20, 21).

5 α -redüktaz inhibitörleri (5ARI) üzerine yapılmış olan bir diğer çalışma ise hem tip1 ve tip 2 5 α -redüktaz enzimlerini beraber bloke eden dutasteride ile yapılmış olup sonuçları 2005 yılında bildirilen "The Eligibility for the Reduction by Dutasteride of Prostate Events" (REDUCE) çalışmasıdır. Bu çalışmaya toplam 8.231 gönüllü dâhil edilmiş olup çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerin son altı ayda alınmış ve malignite bulgusu olmayan prostat biyopsileri mevcuttur. Gönüllülerin yaşları 50 ile 75 arasında değişmekte olup PSA seviyeleri ise 2,5 ile 10 ng/ml arasındadır. Çalışmanın 2. ve 4. yıllarında gönüllülerden prostat biyopsileri alınmıştır. Sonuçta 1.516 kişide (%22,5) prostat kanseri saptanmıştır. Dutasteride kolunda 4 yıllık bir dönemde %23 oranında bir

risk azalması görülmüştür (plasebo kolunda prostat kanseri saptanan birey sayısı 857; dutasteride kolunda prostat kanseri saptanan birey sayısı 659. $p < 0,0001$). Bu çalışmanın sonuçlarına göre dutasteride kolunda Gleason evresi yüksek prostat kanserlerinde herhangi bir artış da izlenmemektedir. Yan etki profilinin nispeten daha iyi olması ve BPH semptomları üzerinde de müspet etkisi nedeniyle REDUCE çalışması sonuçlarına göre dutasteride'in hem BPH tedavisinde hem de prostat kanserinin önlenmesinde kullanılabilecek bir ajan olduğu öne sürülmüştür (22).

Her iki çalışmanın da ortak noktası olarak klinik kullanımdaki 5ARI ajanların prostat kanseri riskini düşürdüğü yönündedir. Ayrıca 5ARI kullanan hastalarda PSA ve PRM taramalarının duyarlılığı da artmaktadır.

Eser elementlerin ve vitaminlerin kanser üzerindeki koruyucu etkisini araştıran "Nutritional Prevention of Cancer Trial" (NPC) sonuçlarında selenyumun prostat kanserinden koruyucu etkisi saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre prostat kanseri üzerine selenyum ve vitamin E'nin etkilerini araştırma üzere tasarlanmış olan "Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial" (SELECT) çalışması sonuçlarında ise selenyum ve vitamin E'nin tek başlarına veya birlikte herhangi bir fayda göstermediği bildirilmiştir (23). REDUCE çalışmasının sonuçlarının tekrar değerlendirilmesinde ise prostat biyopsisinde malignite saptanmayan bireylerde asetilsalisilik asit ve/veya non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımının prostat kanseri gelişiminden koruyucu olabileceği bildirilmiştir (24). Statinler ile asetilsalisilik asit kullanımının prostat kanseri insidansının azalttığını gösteren nüfus çalışmaları da mevcuttur (25).

1.4. Prostat Kanseri Taraması ve Prostat Kanserinde Erken Tanı

Prostat kanserinin toplumda sık görülen bir kanser türü ve aynı zamanda önemli bir ölüm sebebi olması sonucunda toplum taramaları ile erken tanı imkânları araştırılmıştır. Halen prostat kanserine erken tanı konmasına tek başına olanak verecek kesin sınır değerleri ile tanımlanmış bir laboratuvar testi mevcut değildir. Günümüzde PRM ve serum PSA ölçümleri beraber kullanılmaktadır. PSA değerlerinin gri bölgelerde kalması durumunda ise serbest PSA/total PSA oranına başvurulabilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği (European Association of Urology-EAU) tarafından yayınlanan güncel

linik rehberlerde 10-15 yıllık yaşam beklentisi olan ve genel sağlık durumu iyi bireylere prostat kanseri taraması ve muhtemel faydaları hakkında kişiselleştirilmiş bilgi verilmesi önerilmektedir. Bunun yanında aşağıdaki gruplara dâhil bireylerde prostat kanseri yönünden artmış risk olması nedeniyle erken PSA ölçümü önerilmektedir (26):

- 50 yaşının üzerindeki bireyler
- 45 yaşının üzerinde ve ailesinde prostat kanseri hikâyesi olan bireyler
- Afriko-Amerikan ırk mensupları
- 40 yaşında iken serum PSA değeri 1,0 ng/ml'nin üzerinde olan bireyler
- 60 yaşında iken serum PSA değeri 2,0 ng/ml'nin üzerinde olan bireyler

Sağlıklı bireylerde yapılan taramalarda anormal PRM bulguları veya PSA değerlerinde yükseklik saptandığında prostat biyopsisi alınmalıdır. Sadece PSA değerleriyle prostat biyopsisi kararı verildiğinde ise PSA değerleri dalgalanmalar gösterebildiği ve PSA'nın hastalık değil organa özgün bir yapı gösterdiği için ikinci bir ölçümle doğrulanmalıdır. Özellikle BPH ve prostatitlere bağlı olarak PSA değerlerinde yükselme görülebilmektedir. Yine prostat üzerinde yapılan prostat biyopsisi, prostat masajı, transüretal rezeksiyon gibi girişimler de PSA değerlerinde anlamlı yükselmeler yapabilirler. Ejakülasyon ve PRM'nin PSA üzerine etkileri üzerine farklı sonuçlar bildirilmiştir. 5 α redüktaz inhibitörü ajanların 6 aylık kullanım sonrasında PSA değerinde yarıya yakın düşme yaptıkları bilinmektedir. Biyopsi alınması için sınır olabilecek net bir PSA değeri araştırılmıştır fakat daha çok kişisel risk değerlendirmesine göre karar verilmesi klinik rehberlerde EAU ve AUA tarafından önerilmiştir. Düşük PSA değerlerinde Gleason evresi yüksek adenokarsinomlar saptanabileceği gibi çok yüksek PSA seviyelerinin nedeni iltihabi patolojiler veya BPH olabilmektedir. Yine nöroendokrin diferansiyasyon gösteren anaplastik tümörlerde PSA değerleri normal seyredebilmektedir (27) . Bu sonuçlara varılırken temel alınan biri Amerika bir diğeri ise Avrupa kıtasında yapılan iki adet çalışma vardır. US PLCO ve ERSPC çalışmalarının sonuçları incelendiğinde PLCO çalışmasının sonuçlarına göre prostat kanseri taraması yapılan nüfus ile yapılmayan nüfus arasında 11 yıllık bir takip dönemi sonrasında mortalite yönünden fark bulunmamıştır. ERSPC çalışmasının sonuçlarına göre ise 1 bireyin prostat kanserinden ölmesini önlemek için 1000 kişinin taramaya alınması gerekmektedir ve bu

durum yalnızca 55 ile 69 yaşları arasındaki bireyler için geçerlidir. Söz konusu prostat kanserine bağlı mortalite azalması ERSPC çalışmasına dâhil olan 7 ülkenin 2 tanesinin sonuçlarından ağırlıklı etkilenmiştir. Diğer 5 ülkenin sonuçları ayrıca incelendiğinde kansere bağlı mortalitede istatistiksel bir fark olmadığı görülmektedir. Yine ERSPC çalışmasının 9 yıllık takip sonuçlarına göre tüm nedenlere bağlı mortalite her iki grupta da istatistiksel olarak farklı değildir. Bu sonuçlara dayanılarak PSA taramasının mortalite üzerine etkisi olmadığı yönünde görüşler bildirilmiştir (28). Diğer yandan "American Urology Association" (AUA) tarafından 2013 yılında yayınlanan klinik rehberde 40 yaşından önce kesinlikle tarama önerilmemektedir. 40-54 yaş arasındaki bireyler için rutin tarama önerilmemekle beraber eğer risk faktörleri mevcutsa (aile hikâyesi ve Afriko-Amerikan ırk) taramanın bireysel planda değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu klinik rehberde taramadan en çok fayda gören grubun 55-69 yaş arasındaki bireyler olduğu ve bu bireylerde taramanın muhtemel zararları da göz önüne alınarak fayda görmesi muhtemel bireylere tarama önerilmesi ve hastayla beraber karar verilmesi önerilmiştir. Tarama yönünde karara iştirak eden bireylerde ise PSA değerleri göz önüne alınarak yıllık tarama yerine iki yıl aralıklarla tarama da önerilebileceği bildirilmiştir. Bu klinik rehberde 70 yaşının üzerindeki bireylere ve 10-15 yıllık aktif yaşam beklentisi olmayan bireylere tarama önerilmemekle beraber sağlık durumu çok iyi olan ve fayda görebilecek bireylerin yine tarama için karar sürecine dâhil edilebileceği bildirilmiştir (29). PRM bulguları normal olan 65 yaş ve altındaki bireylerde biyopsi için sınır PSA değeri olarak 3,0 ng/ml alınması mantıklı görünmektedir. Bu değerde prostat kanseri ihtimali yaklaşık %25 iken Gleason evre 7 ve üzeri kanser bulunma ihtimali %5'in biraz üzerine çıkmaktadır (30). Üroloji meslek örgütleri bireysel tabanda hasta takiplerini göz önüne alarak prostat kanseri taramasına yaşam beklentisi yüksek ve genel sağlık durumu iyi bireylerde devam edilmesini önermektedirler. Toplum sağlığı planında istatistiksel verileri analiz eden ve daha makro planda veri inceleyen halk sağlığı kuruluşları ise özellikle genel sağkalıma etkisinin istatistiksel olarak olmaması, kansere özgün sağkalıma olan etkisinin de şüpheli olması ve taramanın getirdiği gereksiz tedavi yükü nedeniyle asemptomatik bireylerde taramaya uzak durmaktadırlar.

1.5. Prostat Kanseri Tanısında Kullanılan Belirteçler

Serum PSA düzeylerinin hastalığa özgül olmaması ve çeşitli faktörlerden etkilendiğinin bilinmesi üzerine tarama ve ön tanı için daha özgül sonuçlar veren hesaplamalar, PSA deriveleri veya farklı bir belirteç araştırılmalarına başlanmıştır.

Prostat Spesifik Antijen (PSA), diğer adıyla human kallikrein 3, genetik lokusu 19. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş bir serin proteinazdır. Klinik kullanıma girdiği günden beri prostat kanseri taramasında, risk sınıflamasında ve tedavi sonrasında hastalığın takibinde kullanılmaktadır. PSA dokuya özgün bir belirteç olarak kabul edilmektedir ve insan serumunda ölçülen değeri ng/ml cinsinden ifade edilir. Normal prostat dokusuna göre aslında kanserli dokuda daha az üretilmektedir fakat muhtemelen hücrel yapının bozulmasına bağlı olarak kana karışmaktadır. Prostat kanseri dışında BPH, prostatit veya transüretal girişimlere bağlı yükselebilir. Normal bireylerde yüksek seyredebilir. Yaş ve ırklara göre de sonuçları farklılık göstermektedir. 5ARI ajanların 6 aylık kullanımları sonucunda PSA seviyelerinin %50 oranında düştüğü bildirilmiştir. Mevcut klinik uygulamalarda kullanımda olan belirteçtir. PSA'nın hastalığın toplum taraması, tanısı ve takibindeki yeri ilgili bölümlerde ayrıntılı tartışılmıştır.

PSA ile prostat hacminin bölümü PSA dansitesi (PSAD) olarak adlandırılmış olup BPH'ya bağlı PSA yükselmeleri ile prostat kanserine bağlı PSA yükselmelerinin ayırt edilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Serum PSA değeri 4 ile 10 ng/ml arasında olan ve PRM ile patolojik bulgu saptanmayan bireylerde hesaplanan PSAD değerinin 0,15 ve üzerinde olmasının prostat biyopsisi alınması yönünde anlamlı olacağı bildirilmiş olsa da PSAD değerinin prostat kanserini öngörmeye anlamlı olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (31). PSA ile transizyonel zon hacminin bölümü ise transizyonel zon dansitesi olarak adlandırılmıştır. Serum PSA değeri 4 ile 10 ng/ml arasında olan ve PRM ile patolojik bulgu saptanmayan bireylerde transizyonel zon dansitesinin de prostat kanserini öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olduğu bildirilmiştir (32). Sonuç olarak hacim tabanlı parametrelerin PSA değeri 4-10 ng/ml arasında seyreden bireylerde biyopsi alınmasına karar vermede ve özellikle de PSA değeri yine aynı seviyelerde iken alınan prostat biyopsisinde malignite saptanmamış bireylerin takiplerinde tekrar biyopsilere karar vermede yardımcı birer araç oldukları söylenebilir.

PSA değerinin belirli bir zaman aralığındaki yükselme oranı ile PSA velositesi

(PSAV) hesaplanmaktadır. Serum PSA değeri 4 ile 10 ng/ml arasında olan ve PRM ile patolojik bulgu saptanmayan bireylerde hesaplanan PSAV değerinin yılda 0,75 ng/ml ve üzerinde olmasının prostat kanserini öngörmeye anlamlı olduğunu veya PSAV değerinin herhangi bir öngörü değeri olmadığını bildiren farklı çalışmalar vardır (33, 34).

Serum PSA değerlerinin serbest fraksiyonu ile toplam değerinin yüzdeye oranlanması ile hesaplanan serbest PSA yüzdesinin (%sPSA) yine hastalığın öngörülmesinde ve gri zonda kalan hastalarda prostat biyopsisine karar verilmesinde kullanılması önerilmiştir. Hesaplanan %sPSA değerinin ırklara göre farklılık göstermemesi ve 5 α -redüktaz inhibitörü ajanlardan etkilenmemesi de bir diğer avantajıdır. PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan ve PRM ile anormal bulgu saptanmayan hastalarda %sPSA değeri için %25 sınır olarak alındığında prostat kanserlerinin %95'ine tanı konulabildiği ve aynı zamanda gereksiz yere alınacak olan prostat biyopsilerinin %20'sinin engellendiği bildirilmiştir (35). PSA değeri 4 ng/ml'den az olan bireylerde ise %sPSA oranının öngörü değeri tam belirlenememiştir. Sonuç olarak %sPSA değerinin serum PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında olan bireylerde ilk prostat biyopsisine veya tekrar biyopsilere karar vermede kullanılabilecek bir ölçüm olduğu söylenebilir.

PSA'nın çeşitli prekürsör (proPSA) veya izoformları (intakt PSA) üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiş olup klinik pratikte kullanılmamaktadırlar.

Human kallikrein 2 (hK2), 19. kromozomun uzun kolunda gen lokusu tanımlanmış olan ve PSA/kallikrein ailesinden bir serin proteinaz olup malign diferansiyasyon gösteren dokularda daha yüksek oranda salgınmaktadır. PSA seviyelerinin çoğunlukla normal olduğu andiferansiye prostat kanserlerinde de hK2 üretimi artmıştır. Halen rutin kullanıma girmemiş olup yapılan çalışmalarda hastalığı öngörmedeki başarısı üzerine farklı sonuçlar mevcuttur (36).

Prostat kanser geni 3 (PCA-3), malign prostat dokusunda yüksek oranda eksprese edilen bir mRNA türevidir. İdrardan PCA-3 ölçümleri yapılan çalışmalarda biyopsi sonuçları ile ilişki bildirilmiştir. Çeşitli çok merkezli çalışmalarla etkinliği klinik olarak da görülmüş olan bu test halen rutin kullanıma girmemiştir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda PCA-3 ile birlikte PSA, sPSA, iPSA ve hK-2 (4K paneli) ölçümleri kombine edilerek yapılan taramaların prostat kanserini öngörmeye başarılı olduğu bildirilmektedir (37).

Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA), prostatik epitel hücre

membranlarında bulunan bir folat hidrolazdır. PSMA vücutta prostat dokusunda, proksimal ince barsakta ve santral sinir sisteminde mevcuttur ve gen lokusu 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Serumda ve idrarda ELISA yöntemi ile PSMA çalışılabilmektedir. Tanı, takip ve tedavideki yeri çeşitli çalışmalarda bildirilmiş olup halen rutin klinik kullanımda değildir (38).

KLK4, KLK11, KLK14 ve KLK15 halen üzerinde çalışılmakta olan kallikrein ailesine mensup belirteçlerdir. İleri dönemlerde hastalığın tanısında veya prognozunun belirlenmesine kullanılabilecekleri düşünülmektedir.

1.6. Prostat Kanserinde Tanı ve Patolojik Dereceleme

Prostat kanserlerinin çok büyük kısmı prostat bezlerinin epitelinden köken alan adenokarsinomlardır. Bu nedenle klinik kullanımda çoğunlukla prostat kanseri tanımı prostat adenokarsinomlarını karşılamak için kullanılır. Prostat kanserine hemen her zaman transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan prostat biyopsisi ile tanı konmaktadır. Transüretral prostat rezeksiyonu veya açık adenom rezeksiyonu sonrasında tanı konan olgular da mevcuttur.

Adenokarsinomların öncül lezyonları ise prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) olarak adlandırılmıştır. Prostat biyopsisi örneklerinde patolojik olarak düşük dereceli PIN ile benign prostat dokusu ayırımının mümkün olmaması ve düşük dereceli PIN olarak değerlendirilen hastalarda prostat kanseri riskinde bir artış olmadığına anlaşılması nedeniyle düşük dereceli PIN patolojik tanı olarak bildirilmemektedir. Yüksek dereceli PIN ise prostat kanserinin öncül bir lezyonu olup prostat biyopsisi örneklerinde patolojik tanı olarak bildirilmektedir. Bunun yanında yüksek dereceli PIN tek başına tekrar biyopsisi için bir endikasyon değildir (26).

Prostat adenokarsinomları çoğunlukla prostatın perifer zonunda yerleşirler ve prostat bezlerinin epitelinden köken alırlar. Tümör direkt invazyon yoluyla periprostatik yumuşak dokuya ve seminal veziküllere yayılım gösterebilir. Prostatın gerçek bir kapsülü yoktur bu nedenle çevre dokuya yayılımı engelleyecek doğal bir bariyer bulunmamaktadır. Prostatın posterior yüzünde yayılarak rektum ile prostat arasında sağlam bir doku bariyeri oluşturan Denonvillier fasyası ise rektum invazyonuna karşı nispeten güçlü bir engel oluşturur. Hastalığın metastatik yayılımı çoğunlukla kemiklere

ve lenf nodlarına olmaktadır. Akciğer metastazları nadir değildir. Tümörün toplam hacmi ile patolojik evresi çoğunlukla ilişim göstermektedir. Tümörün lokalizasyonu ve histolojik derecesi de yine tümör davranışını etkileyen faktörlerdir.

Prostat adenokarsinomlarının patolojik derecelendirilmesinde Gleason sistemi kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sistemi tamamen glandüler yapı üzerine kurulmuş olup sitolojik özellikler değerlendirilmemektedir. Prostat glandularında en sık ve ikinci en sık görülen yapılara göre verilen Gleason dereceleri toplanarak toplam Gleason skoru bulunmaktadır. Gleason 3+3 (Gleason 6), patolojik incelemelerde raporlanan en düşük prostat kanseri skorudur. Gleason skoru toplamda 2 ve 4 arası değerler patolojik tanı olarak pratikte kullanılmamaktadır. Toplam Gleason derecesi arttıkça tümörün diferansiyasyon özelliği azalmakta ve daha agresif seyir görülmektedir. Yakın dönemde Gleason skorlarını temel alan prognostik gruplar da tanımlanmış olup klinik kullanıma girmiştir (39).

Prostat adenokarsinomlarına nispeten çok daha nadir görülen diğer prostat kanserleri arasında müsinöz prostat adenokarsinomu, prostat sarkomları, küçük hücreli prostat kanseri, prostatik duktus adenokarsinomları, primer sküamöz hücreli karsinomlar ve prostatik ürotelyal tümörler sayılabilir. Prostat kökenli rabdomyosarkomlar çocuklarda ve gençlerde görülürken leiomyosarkomlar yetişkinlerde nadiren görülmekte olup tedavileri tanı anındaki patolojik evrelerine göre yapılmaktadır. Küçük hücreli kanserler çoğunlukla ileri evrede klinik belirti verirler. Tedavileri diğer küçük hücreli kanserler gibi kemoterapi bazlıdır. Prostatik duktus adenokarsinomları her zaman Gleason 4+4 (Gleason 8) olarak değerlendirilirler ve agresif seyirli dirler. Sküamöz hücreli karsinomlar yine genellikle ileri evrede tanı alırlar ve prognozları kötüdür. Primer prostatik ürotelyal tümörler anatomik yakınlık nedeniyle mesane boynuna ve mesane dokusuna hızlı yayılım göstererek patolojik evrede ilerleme eğilimindedirler. Erken tanı konduğunda radikal cerrahi tedavide etkin olabilir. Nadir görülen prostat kanserlerinin en önemli özellikleri adenokarsinomlar gibi bir tarama ve erken tanı imkânı olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle genellikle ileri evrelerde tanı konmakta ve prognozları da kötü olmaktadır.

Prostat dokusuna invazyon çoğunlukla mesane tümörleri tarafından olmaktadır ve sistemik kanserlerden lösemiler ile lenfomalarda prostat tutulumu izlenebilmektedir.

1.7. Prostat Kanserinde Klinik Evreleme

Prostat kanseri tanısının konmasından sonra hastalığın klinik evresinin belirlenmesi son derece önem taşımaktadır. Metastatik hastalıkta güncel tedavide RP önerilmemekle beraber cerrahi tedavinin seçilmiş bir hasta grubunda etkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (40). Bu nedenle hastada klinik olarak gösterilebilir metastazın olup olmadığı, metastaz var ise kemik tutulumunun olup olmadığı, metastaz yok ise lokal yayılımın varlığı hem tedavi planlanması açısından hem de prognostik açıdan yol göstericidir. Hastalığın batin içi ve pelvik lenf nodlarına yayılımının değerlendirilmesinde kontrast uygulaması ile beraber bilgisayarlı tomografi kullanılırken lokal yayılımın değerlendirilmesinde prostatın manyetik rezonans görüntülenmesi kullanılmaktadır (41). Yine PRM hastalığın lokal evrelemede kullanılabilir. Günümüzde PK evrelemede 2010 yılında “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) tarafından yayınlanmış olan TNM sınıflaması kullanılmaktadır (42). Bu sınıflama sistemine göre primer tümörün klinik sınıflaması (cT) şu şekildedir;

- cTX: Primer tümör değerlendirilemedi.
- cT0: Primer tümörün varlığına dair gösterge yok.
- cT1: Palpe edilemeyen veya radyolojik olarak gösterilemeyen primer tümör.
 - cT1a: Rezeke edilen dokunun %5’inden azında görülen, insidental olarak tanı konmuş tümör.
 - cT1b: Rezeke edilen dokunun %5’inden fazlasında görülen, insidental olarak tanı konmuş tümör.
 - cT1c: PSA yüksekliği sonrası alınan iğne biyopsisi ile tanı konmuş tümör.
- cT2: Prostata sınırlı, palpe edilebilen veya radyolojik olarak gösterilebilen tümör.
 - cT2a: Bir lobun yarısına veya daha azına sınırlı tümör.
 - cT2b: Bir lobun yarısından fazlasına yayılmış fakat diğer loba ulaşmamış tümör.
 - cT2c: Bilateral tümör.

- cT3: Prostat kapsülünü aşmış tümör.
 - cT3a: Kapsül dışına yayılım (tek taraflı veya iki taraflı) yapmış tümör.
 - cT3b: Seminal veziküllere yayılım yapmış tümör.
- cT4: Çevre dokulara yayılmış tümör.

Hastalığın patolojik evrelemede pT1 evresi tanımlanmamış olup TNM sistemine göre primer tümörün patolojik evrelemesi şu şekilde yapılmaktadır:

- pT2: Organa sınırlı tümör.
 - pT2a: Tek taraflı, bir lobun yarısının daha azını tutan tümör.
 - pT2b: Tek taraflı, bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör.
 - pT2c: Her iki lobu tutan tümör.
- pT3: Prostat dışına yayılmış tümör.
 - pT3a: Prostat dışına yayılmış tümör veya mikroskopik mesane boynu tutulumu yapmış tümör.
 - pT3b: Seminal vezikül tutulumu yapmış tümör.
- pT4: Çevre dokulara (üretral sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvar) yayılım yapmış tümör.

Hastalığın lenf nodu tutulumu ve metastaz durumuna göre evrelemesi ise yine aynı evreleme sisteminde şu şekilde tanımlanmıştır:

- NX: Lenf nodu diseksiyonu yapılmamış tümör.
- N0: Lenf nodu metastazı yapmamış tümör.
- N1: Bölgesel lenf nodu metastazı yapmış tümör.
- M0: Uzak metastaz yapmamış tümör.
- M1: Uzak metastaz yapmış tümör.
 - M1a: Bölgesel lenf nodları dışındaki lenf nodlarına metastaz yapmış tümör.
 - M1b: Kemik metastazı yapmış tümör.
 - M1c: Uzak organ metastazı yapmış tümör.

TNM sistemini temel alan, AJCC tarafından yapılan anatomik evre/prognostik gruplama tablosu aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. AJCC Prostat Kanseri Evrelemesi 7. Edisyona göre prostat kanserinde anatomik evre ve prognostik gruplar.

Evre	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	≤ 6
	T1-T2a	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥ 10; PSA < 20	≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	≤ 7
	T2b	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IIB	T2c	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	Herhangi PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IV	T4	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi Gleason

1.8. Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve İzleyerek Gözlem

Prostat kanseri taramalarının aktif şekilde yapılması ve PSA'nın klinik kullanıma girmesiyle hastalığa erken tanı konması mümkün olmuştur. Tedavi seçeneklerinin maliyetleri ve yan etkileri hastalığın bazı alt gruplarının nispeten yavaş seyri ile beraber düşünüldüğünde prostat kanserinde girişimsel tedavi dışında takip protokolleri de klinik kullanıma sunulmuştur. Aktif izlem ve izleyerek gözlem iki farklı hasta grubu için planlanmış takip seçenekleridir. Aktif izlem özellikle genç yaşta, düşük riskli tümöre sahip hastalarda tedavinin yan etkilerini de düşünerek tekrar biyopsiler ve PSA ölçümleriyle bir nevi tedaviyi en doğru zamanda yapmaya çalışmaktır. İzleyerek gözlem ise doğal yaşam süresinde muhtemelen prostat kanserine bağlı bir sağlık problemi yaşamayacak bireylerde radikal tedavisi tamamen seçenekler arasından kaldıran ve sadece gelişmesi durumunda komplikasyonlara müdahale eden bir yaklaşımdır.

Aktif izlem için Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından önerilen ölçütler şunlardır (26):

- Hastada 10 yıl ve üzerinde yaşam beklentisi olması.
- Klinik evre T1 veya T2 olması
- PSA değerinin 10 ng/ml ve altında olması
- Biyopsi Gleason skorunun 6 ve altında olması
- Biyopside 2 veya daha az kadranda pozitif kor bulunması
- Biyopsideki pozitif kordlarda %50 ve altında tutulum olması

Aktif izleme alınan hasta grubunda tanı konan prostat kanserinin düşük riskli olması nedeniyle nihai tedavi ertelenmekte ve hastanın bu dönemde radikal tedavinin yan etkilerinden korunması umulmaktadır. Takiplerde düzenli PSA ölçümleri, PRM ve tekrar biyopsiler alınmaktadır. Takip biyopsilerinde Gleason skorunda ilerleme saptandığında hastaya nihai tedavi önerilmelidir. PSA değerindeki yükselmeler ise yakından takip edilmelidir. Bunun yanında aktif izlemdeki bazı hastalar kendi istekleriyle nihai tedaviye yönlenebilirler.

İzleyerek gözlem ise radikal tedavi uygulanmayacak olan, beklenen yaşam süresi kısa hastalarda uygulanabilecek bir seçenektir. Hastalarda şikâyetler gelişene dek ek bir

takibe gerek yoktur. Bu hastaların bir kısmı prostat kanserine bağılı şikâyetler gelişmeden doğal yollardan hayatlarını kaybederler (43). İzleyerek gözlem bu hasta grubunda tedavinin getireceğı gereksiz yan etkilerden ve risklerden hastayı korumayı amaçlamıştır.

1.9. Prostat Kanserinin Tedavisinde Radikal Prostatektomi

Prostat kanserinin cerrahi tedavisi radikal prostatektomi (RP) ile yapılmaktadır. İlk tanımlandığı dönemlerde sıklıkla perineal yaklaşımla yapılan bu operasyon zamanla açık retropubik, laparoskopik ve günümüzde yaygın olarak robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) olarak uygulanmaktadır. Beklenen yaşam süresi yüksek hastalarda en iyi onkolojik sonuçlar, kabul edilebilir hayat kalitesiyle beraber RP hastalarında izlenmektedir. Sonuç olarak RP, tüm risk gruplarında beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerindeki hastalara önerilen tedavi seçeneğidir (26, 29).

1.10. Prostat Kanserinin Tedavisinde Radyoterapi ve Diğer Seçenekler

Cerrahi tedavi ve aktif izlem dışında bir seçenek olarak radyoterapi tüm risk gruplarındaki metastatik olmayan hastalara sunulabilir. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalara radyoterapi ile beraber hormonoterapi de verilmektedir. Radyoterapinin uzun dönem sonuçları günümüzde cerrahi ile kıyaslanabilecek durumdadır (44).

Brakiterapi günümüzde hastalara sunulan kabul edilmiş bir tedavi yöntemi iken kriyocerrahi ve yüksek intensiteli ultrason (HIFU) halen uzun dönem sonuçları belli olmayan ve rutin kullanıma girmemiş yöntemlerdir.

2. MATERYAL ve METOD

2.1.Hipotez

Çalışmamızda “70 yaş sınırı, radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks oranları üzerine etkili bir faktör olabilir mi?” hipotezi sorgulanmıştır.

2.2. Hasta Grupları

Kliniğimizde açık veya robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi yapılmış olan hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalar her iki tedavi grubunda da postoperatif patolojik evrelerine göre sınıflandırılmışlardır. Ardından patolojik gruplar 70 yaş altı ve üstü hastalar şeklinde iki farklı gruba ayrılmışlardır. Aynı patolojik gruptaki farklı yaş grupları arasında izlenen biyokimyasal nüks oranları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Biyokimyasal nüks, RP sonrasında iki farklı ölçümde PSA değerinin 0,2 ng/ml ve üzerinde saptanması olarak kabul edilmiştir. RP sonrasında PSA seviyeleri nüks sınırının altında iken adjuvan hormonoterapi veya radyoterapi alan hastalar çalışma grubundan çıkarılmışlardır. En az bir yıllık takiplerine devam etmeyen hastalar çalışmamızdan çıkarılmışlardır.

2.3. İstatistiksel Yöntem ve Hasta Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda istatistiksel olarak iki bağımsız grubun oranlarının karşılaştırılması gerektiği için istatistiksel değerlendirmede tablo analizi yapılmıştır. Tablo analizinde oluşturulan hücrelerden herhangi birinde beklenen değer 2 ve altında olduğunda veya oluşturulan hücrelerden yarısından çoğunda beklenen değer 5 ve altında olduğunda Fischer’s Exact Test kullanılmıştır. Beklenen değerlerin belirtilen sınırların üzerinde olduğu analizlerde χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonrasında bulunan p değeri 0,05’in altında ise anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki istatistiksel hesaplamalar için SAS® University Edition (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Kliniğimizde 2006 yılı başından 2014 yılı sonuna dek robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi veya açık radikal retropubik prostatektomi yapılmış olan 842 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. En az bir yıllık takipleri hastanemizde olmayan hastalar ve biyokimyasal nüks görülmeden adjuvan tedavi alan hastalar çalışma grubundan çıkarıldığında 593 hastanın verileri analiz edilmiştir. Çalışma grubunun ortalama PSA değeri 9,54 ng/ml ve ortalama yaşları 62,9 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yaş gruplarına göre prostat biyopsisi ve radikal prostatektomi materyallerinde Gleason skorlarının dağılımları sırasıyla Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tüm hastaların yaş gruplarına göre Gleason skorlarının dağılımları.

Gleason Skoru	Prostat Biyopsisi			Radikal Prostatektomi		
	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
3+3	311	81	392	237	64	301
3+4	63	21	84	105	29	134
4+3	39	18	57	71	27	98
4+4	22	10	32	19	7	26
3+5	10	6	16	9	5	14
5+3	-	-	-	3	1	4
4+5	5	2	7	5	2	7
5+4	3	1	4	4	3	7
5+5	1	-	1	1	1	2
Toplam	454	139	593	454	139	593

Hastalar yalnızca 70 yaş sınır alarak iki gruba ayrıldıklarında sırasıyla 70 yaş altı grubu ile 70 yaş ve üstü hasta grubunda 454 ve 139 hasta bulunmaktadır. Bu gruplarda tüm patolojik evreler beraber gruplandığında hastalarda görülen biyokimyasal nüks oranları Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tüm patolojik evreler beraber değerlendirildiğinde yaş gruplarında görülen biyokimyasal nüks sayıları ve oranları.

	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
Nüks Var	110 (%24,2)	43 (%30,9)	153 (%25,8)
Nüks Yok	344 (%75,8)	96 (%69,1)	440 (%74,2)
Toplam	454 (%100)	139 (%100)	593 (%100)

Çalışmamızda 70 yaş altındaki 454 hastanın 110'unun (%24,2) takiplerinde biyokimyasal nüks görülürken, 70 yaş ve üzerindeki 139 hastanın 43'ünün (%30,9) takiplerinde biyokimyasal nüks görülmüştür. İki grup arasında χ^2 testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırma sonrasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,11$).

Çalışmamızdaki hastaların patolojik evrelerine göre gruplandırılmaları sonrasında yaş gruplarına göre biyokimyasal nüks sonuçlarının karşılaştırılmaları ayrı başlıklar halinde verilmiştir.

3.1. pT2a evresindeki hastaların biyokimyasal nüks sonuçları

RP yapılmış hastalardan pT2a grubunda toplamda 114 hasta mevcuttur. Bu 114 hastanın 103'ü (%90,3) 70 yaş altı hasta grubunda iken kalan 11 (%9,7) hasta 70 yaş ve üstü hasta grubundadır. pT2a hastalarının ortalama yaşı 64,5 (46-79); ortalama preoperatif PSA değeri ise 6,42 ng/ml (1,51 ng/ml-17,24 ng/ml) olarak hesaplanmıştır. pT2a grubundaki hastaların Gleason skorlarına göre dağılımları sırasıyla Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2a grubundaki hastaların Gleason skorlarına göre dağılımları.¹

Gleason Skoru	Prostat Biyopsisi	Radikal Prostatektomi
3+3	91	87
3+4	13	15
4+3	7	8

¹ Tablo 3 bir sonraki sayfada devam etmektedir.

4+4	2	4
3+5	1	-
5+3	-	-
4+5	-	-
5+4	-	-
5+5	-	-
Toplam	114	114

pT2a grubundaki hastaların patolojik verileri incelendiğinde hastaların büyük oranda (%76,3) Gleason skoru 3+3 olarak saptandığı görülmektedir. Gleason skoru 8 olan hasta oranı %3,5 olarak saptanmıştır. pT2a grubundaki hastaların radikal prostatektomi materyallerindeki Gleason skoru dağılımları yine Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu gruptaki 114 hastadan sadece bir hastada tümör hücrelerinin birkaç milimetre uzunlukta bir alanda cerrahi sınıra değdiği izlenmiştir. Bu hasta dışında pT2a hasta grubunda cerrahi sınır pozitifliği saptanmamıştır.

pT2a grubundaki hastaların PSA takipleri değerlendirildiğinde bu gruptaki toplam 114 hastanın 9'unda (%7,9) takiplerde biyokimyasal nüks saptanmıştır. Biyokimyasal nüks saptanan 9 hastanın 8'i 70 yaş altı grubundayken 1 hasta 70 yaş ve üzeri grubundadır. pT2a grubundaki hastaların PSA nükslerine ilişkin takip verileri ve istatistiksel analizleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2a grubundaki biyokimyasal nüks saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grup	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
Nüks Var	8 (%7,7)	1 (%9,1)	9 (%7,9)
Nüks Yok	95 (%92,3)	10 (%90,9)	105 (%92,1)
Toplam	103 (%100)	11 (%100)	114 (%100)

Yalnızca pT2a hasta grubundaki 70 yaş altındaki hastalar ile 70 yaş ve üzeri hastaların biyokimyasal nüks oranları Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında p değeri 1,000 saptanmış olup iki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

3.2. pT2b evresindeki hastaların biyokimyasal nüks sonuçları

RP yapılmış hastalardan pT2b grubunda toplamda 81 hasta mevcuttur. Bu 81 hastanın 57'si (%70,3) 70 yaş altı hasta grubunda iken kalan 24 (%29,7) hasta 70 yaş ve üstü hasta grubundadır. pT2b hastalarının ortalama yaşı 61,05 (53-74); ortalama preoperatif PSA değeri ise 6,73 ng/ml (1,72 ng/ml-22,34 ng/ml) olarak hesaplanmıştır. pT2b grubundaki hastaların Gleason gruplarına göre dağılımları sırasıyla Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2b grubundaki Gleason skorlarına göre dağılımları.

Gleason Skoru	Prostat Biyopsisi	Radikal Prostatektomi
3+3	62	51
3+4	5	12
4+3	8	10
4+4	2	7
3+5	3	-
5+3	-	-
4+5	-	1
5+4	1	-
5+5	-	-
Toplam	81	81

pT2b grubundaki hastaların patolojik verileri incelendiğinde yine hastaların büyük oranda (%62,9) Gleason skoru 3+3 olarak saptandığı görülmektedir. Gleason skoru 8 ve üzerinde olan hasta oranı %9,9 olarak saptanmıştır. pT2b grubundaki hastaların radikal prostatektomi materyallerindeki Gleason skoru dağılımları yine Tablo 5'te gösterilmiştir. Bu gruptaki 81 hastadan sadece bir hastadan 4'ünde (%4,9) cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır.

pT2b grubundaki hastaların PSA takipleri değerlendirildiğinde bu gruptaki toplam 81 hastanın 12'inde (%14,8) takiplerde biyokimyasal nüks saptanmıştır. Biyokimyasal

nüks saptanan 12 hastanın 8'i 70 yaş altı grubundayken 4 hasta 70 yaş ve üzeri grubundadır. pT2b grubundaki hastaların PSA nükslerine ilişkin takip verileri ve istatistiksel analizleri Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2b grubundaki hastaların radikal prostatektomi sonrasındaki PSA takip sonuçları

Takip Süresi	Nüks Görülen	Nüks Görülmeyen	Toplam
1. Ay	-	-	
3. Ay	-	-	
6. Ay	1	-	1
12. Ay	-	3	3
18. Ay	1	7	8
24. Ay	2	8	10
30. Ay	3	14	17
36. Ay	2	19	21
48. Ay	1	7	8
60. Ay	2	11	13
Toplam	12	69	81

- Biyokimyasal nüks görülmeyen hastaların son takip sürelerine göre hastalar tabloya yerleştirilmiştir.

Tablo 8. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2b grubundaki biyokimyasal nüks saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grup	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
Nüks Var	8 (%14)	4 (%16,7)	12 (%14,8)
Nüks Yok	49 (%86)	20 (%83,3)	69 (%85,2)
Toplam	57 (%100)	24 (%100)	81(%100)

Yalnızca pT2b hasta grubundaki 70 yaş altındaki hastalar ile 70 yaş ve üzeri hastalar arasındaki biyokimyasal nüks oranları Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında p değeri 0,74 saptanmış olup iki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

3.3. pT2c evresindeki hastaların biyokimyasal nüks sonuçları

RP yapılmış hastalardan pT2c grubunda toplamda 237 hasta mevcuttur. Bu 237 hastanın 188'i (%79,3) 70 yaş altı hasta grubunda iken kalan 55 (%20,7) hasta 70 yaş ve üstü hasta grubundadır. pT2c hastalarının ortalama yaşı 61 (40-73); ortalama preoperatif PSA değeri ise 8,65 ng/ml (1,09 ng/ml-37 ng/ml) olarak hesaplanmıştır. pT2c grubundaki hastaların Gleason gruplarına ve klinik evrelerine göre dağılımları sırasıyla Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2c grubundaki hastaların prostat biyopsisi Gleason skorlarına göre dağılımları.

Gleason Skoru	Prostat Biyopsisi	Radikal Prostatektomi
3+3	177	137
3+4	31	59
4+3	19	32
4+4	5	3
3+5	5	5
5+3	-	-
4+5	-	1
5+4	-	-
5+5	-	-
Toplam	237	237

pT2c grubundaki hastaların patolojik verileri incelendiğinde hastaların büyük oranda (%57,8) Gleason skoru 3+3 olarak saptandığı görülmektedir. Gleason skoru 8 ve üzeri hasta oranı %3,8 olarak saptanmıştır. pT2c grubundaki hastaların radikal prostatektomi materyallerindeki Gleason skoru dağılımları Tablo 9'da gösterilmiştir. Bu gruptaki 237 hastanın 15'sinde (%6,3) cerrahi sınır pozitif saptanmıştır.

pT2c grubundaki hastaların PSA takipleri değerlendirildiğinde bu gruptaki toplam 237 hastanın 43'ünde (%18,1) takiplerde biyokimyasal nüks saptanmıştır. Biyokimyasal nüks saptanan 43 hastanın 32'si 70 yaş altı grubundayken 11 hasta 70 yaş ve üzeri

grubundadır. pT2c grubundaki hastaların PSA nükslerine ilişkin takip verileri ve istatistiksel analizleri Tablo 10 ve Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2c grubundaki hastaların radikal prostatektomi sonrasındaki PSA takip sonuçları

Takip Süresi	Nüks Görülen	Nüks Görülmeyen	Toplam
1. Ay	7	-	7
3. Ay	5	-	5
6. Ay	2	-	2
12. Ay	7	69	76
18. Ay	6	17	23
24. Ay	1	29	30
30. Ay	1	19	20
36. Ay	4	16	20
48. Ay	4	18	22
60. Ay	6	26	32
Toplam	43	194	237

• Biyokimyasal nüks görülmeyen hastaların son takip sürelerine göre hastalar tabloya yerleştirilmiştir.

Tablo 11. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT2c grubundaki biyokimyasal nüks saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grup	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
Nüks Var	32 (%17,6)	11 (%20)	43 (%18,1)
Nüks Yok	150 (%82,4)	44 (%80)	194 (%81,9)
Toplam	182 (%100)	55 (%100)	237 (%100)

Yalnızca pT2c hasta grubundaki 70 yaş altındaki hastalar ile 70 yaş ve üzeri hastalar arasındaki biyokimyasal nüks oranları χ^2 testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0,64 saptanmış olup $p>0,05$ olduğu için iki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

3.4. pT3a evresindeki hastaların biyokimyasal nüks sonuçları

Radikal prostatektomi yapılmış hastalardan pT3a grubunda toplamda 99 hasta mevcuttur. Bu 99 hastanın 69'u (%69,7) 70 yaş altı hasta grubunda iken kalan 30 (%30,3) hasta 70 yaş ve üstü hasta grubundadır. pT3a hastalarının ortalama yaşı 64 (44-78); ortalama preoperatif PSA değeri ise 11,54 ng/ml (3,47 ng/ml-38 ng/ml) olarak hesaplanmıştır. pT3a grubundaki hastaların Gleason gruplarına ve klinik evrelerine göre dağılımları sırasıyla Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT3a grubundaki hastaların prostat biyopsisi Gleason skorlarına göre dağılımları.

Gleason Skoru	Prostat Biyopsisi	Radikal Prostatektomi
3+3	47	19
3+4	21	35
4+3	15	23
4+4	13	9
3+5	2	4
5+3	-	2
4+5	-	4
5+4	1	3
5+5	-	
Toplam	99	99

pT3a grubundaki hastaların patolojik verileri incelendiğinde Gleason skoru 3+3 olan hastalar %19,1 oranında saptanmışken Gleason skoru 4+4 ve üzerindeki hastalar pT3a hastalarının %22,5'ini oluşturmaktadır. pT3a grubundaki hastaların radikal prostatektomi materyallerindeki Gleason skoru dağılımları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Bu gruptaki 99 hastanın 40'ında (%40,4) cerrahi sınır pozitif saptanmıştır.

pT3a grubundaki hastaların PSA takipleri değerlendirildiğinde bu gruptaki toplam 99 hastanın 41'inde (%41,4) takiplerde biyokimyasal nüks saptanmıştır. Biyokimyasal nüks saptanan 41 hastanın 28'i 70 yaş altı grubundayken 13 hasta 70 yaş ve üstü hastalar grubundadır. pT3a grubundaki hastaların PSA nükslerine ilişkin takip verileri ve

istatistiksel analizleri Tablo 13 ve Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT3a grubundaki hastaların radikal prostatektomi sonrasındaki PSA takip sonuçları

Takip Süresi	Nüks Görülen	Nüks Görülmeyen	Toplam
1. Ay	14	-	19
3. Ay	3	-	3
6. Ay	9	-	19
12. Ay	1	15	9
18. Ay	7	13	12
24. Ay	3	12	1
30. Ay	1	7	4
36. Ay	1	2	3
48. Ay	1	3	2
60. Ay	1	6	5
Toplam	41	58	99

• Biyokimyasal nüks görülmeyen hastaların son takip sürelerine göre hastalar tabloya yerleştirilmiştir.

Tablo 14. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT3a grubundaki biyokimyasal nüks saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grup	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
Nüks Var	28 (%35,8)	13 (%37,5)	41 (%36,4)
Nüks Yok	41 (%64,2)	17 (%62,5)	58 (%63,6)
Toplam	69 (%100)	30 (%100)	99 (%100)

İki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları χ^2 testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0,79 saptanmış olup iki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

3.5. pT3b evresindeki hastaların biyokimyasal nüks sonuçları

Radikal prostatektomi yapılmış hastalardan pT3b grubunda toplamda 62 hasta mevcuttur. Bu 62 hastanın 43'ü (%69,4) 70 yaş altı hasta grubunda iken kalan 19 (%30,6) hasta 70 yaş ve üstü hasta grubundadır. pT3b hastalarının ortalama yaşı 68 (59-79); ortalama preoperatif PSA değeri ise 19,21 ng/ml (4,49 ng/ml-51,5 ng/ml) olarak hesaplanmıştır. pT3b grubundaki hastaların Gleason gruplarına ve klinik evrelerine dağılımları sırasıyla Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT3b grubundaki hastaların Gleason skorlarına göre dağılımları.

Gleason Skoru	Prostat Biyopsisi	Radikal Prostatektomi
3+3	15	5
3+4	13	13
4+3	9	13
4+4	10	10
3+5	5	5
5+3	-	3
4+5	7	8
5+4	2	4
5+5	1	2
Toplam	62	62

pT3b grubundaki hastaların patolojik verileri incelendiğinde Gleason skoru 3+3 olan hastalar %19,1 oranında saptanmışken Gleason skoru 4+4 ve üzerindeki hastalar pT3b hastalarının %22,5'ini oluşturmaktadır. pT3b grubundaki hastaların radikal prostatektomi materyallerindeki Gleason skoru dağılımları yine Tablo 15'te gösterilmiştir. Bu gruptaki 62 hastanın 34'ünde (%54,8) cerrahi sınır pozitif saptanmıştır.

pT3b grubundaki hastaların PSA takipleri değerlendirildiğinde bu gruptaki toplam 62 hastanın 48'inde (%77,4) takiplerde biyokimyasal nüks saptanmıştır. Biyokimyasal nüks saptanan 48 hastanın 34'ü 70 yaş altı grubundayken 14 hasta 70 yaş ve üstü hastalar grubundadır. pT3a grubundaki hastaların PSA nükslerine ilişkin takip verileri ve

istatistiksel analizleri Tablo 16 ve Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT3b grubundaki hastaların radikal prostatektomi sonrasındaki PSA takip sonuçları.

Takip Süresi	Nüks Görülen	Nüks Görülmeyen	Toplam
1. Ay	9	-	9
3. Ay	3	-	3
6. Ay	5	-	5
12. Ay	7	3	10
18. Ay	6	4	10
24. Ay	7	3	10
30. Ay	4	1	5
36. Ay	3	1	4
48. Ay	2	1	3
60. Ay	2	1	3
Toplam	48	14	62
<ul style="list-style-type: none">• Biyokimyasal nüks görülmeyen hastaların son takip sürelerine göre hastalar tabloya yerleştirilmiştir.			

Tablo 17. Radikal prostatektomi yapılmış olan pT3b grubundaki biyokimyasal nüks saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grup	70 Yaş Altı	70 Yaş ve Üstü	Toplam
Nüks Var	34 (%79,1)	14 (%73,7)	48 (%77,4)
Nüks Yok	9 (%20,9)	5 (%26,3)	14 (%22,6)
Toplam	43 (%100)	19 (%100)	62 (%100)

İki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları Fisher’s Exact Test ile karşılaştırıldığında $p = 0,74$ saptanmış olup iki grup arasındaki biyokimyasal nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

4. TARTIŞMA

Prostat kanseri, Türkiye Cumhuriyeti istatistiklerine göre erkeklerde en sık görülen kanserler arasında ikinci sıradadır (1). Özellikle PSA'nın şikâyeti olmayan bireylerde taramada kullanılmasına başlanması ve hastalık hakkında farkındalığın artmasıyla giderek daha erken evrelerde prostat kanseri tanısı konmaktadır. Hastalığın erken evrede tanı alması hastalığa bağlı ölüm oranlarındaki azalmayı da beraberinde getirmiştir.

Günümüzde hastalarda prostat kanseri taraması serum PSA ölçümleri ve PRM ile yapılmaktadır. Aktif şikâyeti olmayan bireylerde serum PSA ölçümü ve PRM ile yapılan prostat kanseri taramasının hastalığa bağlı veya genel sağ kalıma etkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılarak tarama programının bireylere fayda sağlayıp sağlamadığının anlaşılması ve eğer fayda sağlıyor ise ideal bir tarama programı belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla günümüze değin yapılan en geniş çaplı iki çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Health Institute - NHI) tarafından yürütülmüş olan PLCO çalışması ve Avrupa kökenli ERSPC çalışmasıdır (28). Her iki çalışmada da randomize çalışma gruplarında prospektif takiplerde tarama yapılan grup ile tarama yapılmayan grup arasında kansere bağlı ve genel sağ kalım yönünden bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. PLCO çalışmasının 11 yıllık takip sonuçları prostat kanseri taramasının hastalara sağ kalım avantajı sağlamadığını göstermiştir. Bunun yanında ERSPC çalışmasının 9 yıllık takip sonrası bildirilen sonuçlarına göre ise tarama yapılan grupta %21 oranında ölüm oranlarında azalma ile yüksek dereceli tümörler ile lokal ileri evre ve metastatik tümör oranlarında yine tarama grubu lehine azalma saptanmıştır. ERSPC çalışmasının bu verileri ışığında prostat kanserine bağlı bir ölümü engellemek için 1410 bireyin taranması ve tanı konmuş olan 48 hastanın tedavi edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaların ileri takiplerinde de sonuçlarda büyük değişimler görülmemektedir. Bu durumda önemli sayıda bireyin sağ kalım yönünden fayda görmeyecekleri bir tedaviyi almak durumunda kalmaları söz konusudur. Mevcut çalışmaların bulguları ışığında uzmanlık dernekleri ve toplum sağlığı kurumları çeşitli önerilerde bulunmuşlardır. Avrupa Üroloji Derneği tarafından 2015 yılında yayınlanmış olan prostat kanseri üzerine klinik rehberinde önünde 10-15 yıllık yaşam beklentisi olan bireylere PSA ölçümü ile prostat kanseri taraması hakkında bilgi verilmesini önermiştir. Aynı klinik rehberde 50 yaşının üzerindeki bireylere, 45 yaşının üzerinde ve ailesinde

prostat kanseri hikâyesi olan bireylere, Afriko-Amerikan ırk mensuplarına, 40 yaşında iken serum PSA değeri 1,0 ng/ml'nin üzerinde olan bireylere ve 60 yaşında iken serum PSA değeri 2,0 ng/ml'nin üzerinde olan bireylere PSA ölçümü yapılması önerilmektedir (26). PSA ölçümü ile prostat kanseri taraması yapılması lehine görüş bildiren diğer uzmanlık derneklerinin ve kurumların da önerileri benzerdir (29). Amerika Birleşik Devletleri'nde faaliyet gösteren USPSTF Kurumu ise ilk kez 2011 yılında tebliğ edip sonrasında 2015 yılında görüşünü yenilediği önerilerinde ise şikâyeti olmayan bireylerde serum PSA ölçümü ile yapılan prostat kanseri taramasının muhtemel yararlarının verebileceği zararlardan daha az olduğunu savunarak toplum bazında tarama yapılmamasını önermiştir. Çalışmamızda analiz edilmiş olan hasta grubuna baktığımızda tarama programları ile tanı konmuş hasta sayısı pT2a, pT2b, pT2c, T3a ve pT3b patolojik gruplarda sırasıyla 32, 24, 55, 17 ve 9 şeklindedir. Tarama programları ile tanı konmuş olan hastaların içinde buldukları patolojik gruptaki tüm hastalara oranları ise pT2a, pT2b, pT2c, T3a ve pT3b patolojik gruplarda sırasıyla %28, %29, %23, %17 ve %14 olarak saptanmıştır. Taramanın bireylere faydasının değerlendirilmesi bizim tezimizin ana konusunun dışındadır. Taramaların başlamasını takiben prostat kanseri tanısının daha erken evrelerde konulabiliyor olması ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının daha da düşmüş olması geriye dönük yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2). Bunun yanında prostat kanserinin çoğunlukla ileri yaşlarda gelişmesi ve özellikle Gleason skoru düşük hastalıkta klinik seyrin yavaş olması nedeniyle hastaların bir kısmına tanı konmamış veya tedavi edilmemiş dahi olsa bu hastalar hayatlarını farklı nedenlerden kaybetmekte hatta prostat kanserine bağlı bilinen herhangi bir etkiyle karşılaşmamaktadır (43).

Aktif şikâyet yok iken tarama programları ile veya genellikle alt üriner sistem şikâyetleri ile hekime başvurulduğunda yapılan PRM ya da serum PSA ölçümleri sonrasında tanı konmuş olan prostat kanseri vakalarının tedavisinde günümüzde öncelikle çeşitli seçenekler mevcuttur. Erken evrede tanı konmuş ve düşük riskli prostat kanserlerinin nispeten yavaş seyirli olması ve prostat kanseri tedavisinde kullanılan radikal prostatektomi veya ışın tedavisi sonrasında görülen yan etkiler nedeniyle genç hastalarda aktif izlem protokolleri önerilmiştir. Aktif izlem, günümüzde özellikle genç hastalarda düşük riskli prostat kanseri saptandığında hastaya radikal prostatektomi ve ışın tedavisinin yanında sunulabilecek bir seçimdir. Çeşitli çalışmalarda Gleason skoru 6 veya daha düşük hastalarda serum PSA değeri 10 ng/ml'nin altında ve klinik evresi T2a veya

daha düşük ise düşük riskli olarak sınıflandırılmışlardır. Bu hasta grubunun takiplerinde 10 ila 15 yıl arası takiplerde hastaların prostat kanserine bağlı ölüme oranları %3 civarında bildirilmiştir (45, 46). Aktif izlemin de amacı prostat kanserinin cerrahi tedavi veya ışın tedavisi ile tedavi şansını kaybetmeden bu tedavilerin getirebileceği yan etkilerden hastayı mümkün olan en uygun süreye kadar koruyabilmektir. Günümüzde halen standart bir aktif izlem protokolü mevcut olmamakla beraber genellikle genç yaşta tanı konmuş olan düşük riskli prostat kanseri olarak sınıflanan hastalara önerilmektedir ve takipler de kişisel tabanda planlanmaktadır.

Prostat kanseri tanısı konan hastalara önerilebilecek bir diğer seçenek ise izleyerek gözlemdir. İzleyerek gözlemdaki amaç yine hastayı tedavinin yan etkilerinden korumaktır fakat aktif izlemden farklı olarak izleyerek gözlem hastalarında radikal tedavi bu gözlem sırasında planlanmamaktadır. İzleyerek gözlem günümüzde özellikle ileri yaşta tanı konmuş olan hastalara önerilebilir. Doğal yaşam süresinde prostat kanserinden muhtemelen herhangi bir etki görmeyecek hastalar böylece gereksiz yere yapılacak bir tedavinin hem maliyetinden hem de yan etkilerinden korunmuş olacaktır. Özellikle düşük riskli kanserlerin yavaş seyri düşünüldüğünde hastaların bu sayede yaşam kalitesinin artabileceği düşünülmüştür. İzleyerek gözlem protokolünde yapılan tek müdahale hastada komplikasyonlar geliştiğinde erken tanımak veya komplikasyonları henüz oluşmadan önlemektir.

Çalışmamız RP yapılmış olan hastalar üzerine olduğu için çalışma grubumuzda aktif izlem veya izleyerek gözlem protokolünde herhangi bir hastamız bulunmamaktadır.

Prostat kanserinde cerrahiye alternatif bir diğer tedavi seçeneği de radyoterapidir. Tez çalışmamızın hasta grubunda prostat kanserinin tedavisinde cerrahi kullanıldığı için ana tedavide radyoterapi alan hasta yoktur. Takiplerinde biyokimyasal nüks saptanan bir grup hastada görüntüleme çalışmaları ve klinik takipler sonucunda lokal nüks düşünülerek operasyon alanına radyoterapi uygulanmış olmakla beraber biyokimyasal nüks çalışmamızda bir sonuç noktası olarak kabul edildiği için hastaların ileri takipleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Prostat kanserinin tedavisinde uzun süredir kabul edilen esas yaklaşım radikal prostatektomi olmuştur. Radikal prostatektomi prostat dokusunun seminal veziküller ve vaz deferenslerin distal kısımları ile beraber çıkarılmasıdır. Perineal veya retropubik yolla yapılan açık cerrahinin yanında laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik yöntemler

de mevcuttur. Retropubik prostatektomi, özellikle dorsal venöz kompleks kontrolünün ve nörovasküler demet anatomisinin cerrahi pratiğe entegrasyonu ile yüz güldürücü sonuçlarıyla günümüzde açık cerrahideki temel yöntem olmuştur. Laparoskopik radikal prostatektomi üzerine geçmişte başarılı vaka serileri bildirilmiş olmakla beraber robotik cerrahinin yaygınlaşması ve laparoskopik radikal prostatektominin nispeten zorlu öğrenme dönemi nedeniyle günümüzde büyük oranda yerini robot yardımcı laparoskopik cerrahiye bırakmıştır. Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi ise günümüzde prostat kanserinin cerrahi tedavisinde yaygın kullanılan yöntemi haline gelmiştir (47). Kliniğimizde yapılan radikal prostatektomi ameliyatlarında çoğunlukla robot yardımcı laparoskopik cerrahi uygulanmaktadır. Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi ile açık cerrahiye onkolojik ve fonksiyonel yönden karşılaştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Elimizdeki bilgiler robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin 10 yıla kadar takip sürelerinde onkolojik ve fonksiyonel yönden açık cerrahiden daha kötü olmadığı yönündedir (48, 49). Morbiditenin ise robotik cerrahi lehine daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (50, 51). Robotik cerrahide pnömoperiton kullanılması nedeniyle operasyon sırasındaki kan kaybının daha az olduğu yine çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (52). Robotik cerrahinin sağladığı optik büyütmenin radikal prostatektomi sırasında nörovasküler demeti ve üretral sfinkteri korumaya yönelik katkısı ile var ise bu katkının fonksiyonel sonuçlara etkisi ile tartışmalıdır (53). Nihai olarak tecrübeli cerrahlar tarafından yayınlanan açık retropubik radikal prostatektomi sonuçları hali hazırda yeterince iyidir. Fakat robotik cerrahinin de mevcut takip süresinde onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının en azından açık cerrahi ile eşit olduğu bildirilmektedir. Tez çalışmamıza dâhil edilen hasta grubunda hem robot yardımcı laparoskopik hem de açık radikal prostatektomi yapılmış olan hastalar mevcuttur. Çalışmamızda hastalar yaş gruplarına ve patolojik evrelerine göre sınıflanmış olup cerrahi yöntemine göre ayırım veya karşılaştırma yapılmamıştır.

Serum PSA değerlerini, rektal muayene bulgularını ve biyopsi Gleason skorlarını kombine ederek oluşturulan risk sınıflama yöntemleri önceki çalışmalarda kullanılmıştır (54). Postoperatif analizde ise hastaların patolojik Gleason skorları ve patolojik evreleri kullanılmıştır. pT1, günümüzde TNM sınıflamasında radikal prostatektomi materyallerinin değerlendirilmesinde tanımlanmamış olup PSA yüksekliği sonucunda alınan prostat biyopsisi ile tanı konmuş olan rektal muayene ile palpe edilemeyen

tümörlerin preoperatif klinik evrelenmesinde cT1 kullanılmaktadır. pT4 hastalar bazı istisnai vakalar hariç tutulduğunda cerrahi tedaviye aday görülmemektedirler. Çalışmamızdaki hastalar 70 yaş altı ve üstü olarak gruplandırılmıştır. Yaşın prostat kanserinin radikal tedavisi sonrasındaki PSA nüksüne etkisinin araştırılmasında gruplar için bir yaş sınırı koymak çok kolay değildir. Güncel klinik rehberlerde radikal prostatektominin, özellikle düşük riskli tümörü olan hastalarda, 10-15 yıllık yaşam beklentisi olan hastalara bir seçenek olarak sunulması önerilmektedir (29). Yakın zamanlarda bildirilen toplum çalışmaları farklı coğrafyalardaki ortalama yaşam süresini 72 ile 81 arasında bildirmektedir (55). Bunun yanında gelişen tedavi ve bakım olanakları ile beraber beklenen yaşam süresinin daha da uzayarak 80 yaşın üzerine çıkması olasıdır. Kişisel bilincin artması, yaşam ve beslenme kalitesinin yükselmesi ile ileri yaştaki bireylerin sağlık durumları da giderek iyileşmektedir. Sonuç olarak günümüzdeki üroloji pratiğinde 70 yaşın üzerinde tanı konmuş ve radikal tedaviye aday olabilecek hastalarla gün geçtikçe daha çok karşılaşılmaktadır. Bizim çalışmamızın arka planında da yaşın onkolojik sonuçlara etki eden bir faktör olup olmadığı araştırılırken aynı zamanda 70 yaşın üzerindeki bireylere prognostik yönden bilgi verebilmek amacını da taşımaktadır.

Radikal prostatektomi ile tedavi edilen hasta grubunun verileri değerlendirildiğinde her iki gruptaki hastalarda 70 yaş sınır alındığında yaş grupları arasında biyokimyasal nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Bu durumda yaşın tek başına radikal prostatektomi sonrasında görülen biyokimyasal nüks oranları açısından bir prognostik faktör olmadığı savunulabilir.

Daskivich ve ark. tarafından yapılmış olan, toplamda 3.183 hastayı içeren prospektif bir çalışmada yaş, komorbidite ve PK risk gruplarının kansere bağlı mortalite ve diğer nedenlere bağlı mortalite üzerinde etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, prostat kanseri tedavisi sonrasında kansere bağlı ölüm oranları yüksek riskli hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Yaş ve komorbidite ise kansere bağlı olmayan ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (56). Maggio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise cT1-cT3 evresindeki 1002 PK hastasına konformel 3 boyutlu radyoterapi uygulanmış, sonrasında hastalar <65 yaş, 65-70 yaş, 70-75 yaş ve >75 yaş gruplarına ayrılarak izlenmişlerdir. Bu çalışmada yapılan 90 aylık prospektif takip sonrasında 72 yaşın hastaliksız sağ kalımı ve genel sağ kalımı anlamlı derecede etkileyen bir faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır (57). Gangdaglia G ve ark. tarafından toplum bazında 205.551

hastanın sağlık kayıtlarının geriye d6n6k incelenmesiyle yapılan bir çalışmada ise yaşın PK mortalitesi 6zerine etkisi patolojik evrelere g6re incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda RP sonrası Gleason skoru 5-7 ve pT2 evresindeki hastalarda yaşın kansere bağlı mortaliteyi etkileyen bir fakt6r olduğu bildirilmiştir. Fakat yaşın bu etkisi Gleason skoru 8 ve 6zerinde, pT3 evre hastalarda izlenmemiştir (58). Biz de çalışmamızda 6nce t6m hasta grubunun belirlediğimiz yaş sınırına g6re istatistiksel analizini verdikten sonra patolojik evrelerde g6zlenebilecek ve t6m grup içinde istatistiksel anlamı erime riski olan sonuçları da değerlendirebilmek için ayrıca patolojik evreleri de kendi ilerinde değerlendirdik. Fakat bizim çalışmamızda hiçbir patolojik evrede yaşın prognostik 6nemi g6r6lmemiştir. Bechis,Carrol ve Cooperberg tarafından yapılan çalışmada (60) ise hasta grubundaki ileri yaş hastalarda mortalite oranları daha y6ksek bulunmuşsa da gruplar t6m6r evresine ve tedavi y6ntemlerinde g6re d6zletilmiş istatistiksel analizlere alındığında yaşın mortaliteyi etkileyen bir fakt6r olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Radyoterapi 6zerine klinik çalışmalar yapan “Radiation Therapy Oncology Group” verilerinin meta-analizi 6zerine yapılan farklı bir çalışma ise radyoterapi sonrasında prostat kanserine bağlı mortalite 6zerinde ileri yaşın iyi y6nde bir prognostik fakt6r olduğu sonucuna varmıştır. Literat6rdeki mevcut çeşitli bilgiler hali hazırda net bir sonuca varmaktan uzaktır. Çoğu çalışmada kansere bağlı sağ kalım temel fakt6r olarak alınmıştır. Bizim alışmamızda ise biyokimyasal n6ks oranları 70 yaş sınır alınarak karşılaştırılmış olup gruplar arasında fark saptanmamıştır.

5. SONUÇ

Tez çalışmamızda adjuvan tedavi almamış olan prostat kanseri hastalarında radikal prostatektomi sonrasında görülen biyokimyasal nüks oranlarına yaşın etkisi araştırılmıştır. Güncel çalışmalarda bildirilen beklenen yaşam süreleri dikkate alınarak çalışmamızda yaş sınırı olarak 70 yaş alınmıştır. Çalışmamızda analiz edilen 593 hasta 70 yaş sınır alınarak tüm patolojik evreler ve risk sınıfları birlikte değerlendirildiğinde yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Hastalar patolojik evrelerine göre ayrılıp her patolojik evre yine 70 yaş sınır alınarak patolojik evreler içinde yaş grupları arasında karşılaştırma yapıldığında yine yaş grupları arasında biyokimyasal nüks oranları arasında istatistiksel anlam gösteren fark saptanmamıştır. Nihai olarak çalışmamızın sonuçları ışığında yaşın prostat kanserinde radikal prostatektomi sonrasında görülen biyokimyasal nüks oranları üzerine etkili bir faktör olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

4. KAYNAKLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf. 02.05.2016
2. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, Sweeney C, Lowrance WT. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med*. 2016, s. Jan;5(1):136-41. doi: 10.1002/cam4.549.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015, s. Oct 1;137(7):1749-57. doi: 10.1002/ijc.29538
4. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O ve ark. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*. 2015, s. Nov 17;314(19):2054-61. doi: 10.1001/jama.2015.14905.
5. Cook MB, Rosenberg PS, McCarty FA, Wu M, King J, Ehemann C ve ark. Racial disparities in prostate cancer incidence rates by census division in the United States, 1999-2008. *Prostate*. 2015, s. May;75(7):758-63. doi: 10.1002/pros.22958.
6. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J ve ark. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016, s. Mar 15;138(6):1388-400. doi: 10.1002/ijc.29894.
7. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R ve ark. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008, s. Aug;9(8):730-56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
8. Schuurman AG, Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A case-cohort study on prostate cancer risk in relation to family history of prostate cancer. *Epidemiology*. 1999, s. 1999 Mar;10(2):192-5.
9. Zeegers MP, Friesema IH, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study of occupation and prostate cancer risk. *J Occup Environ Med*. 2004, s. Mar;46(3):271-9.
10. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008, s. Feb 6;100(3):170-83. doi: 10.1093/jnci/djm323.
11. Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J ve ark. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol*. 2011, Cilt Jul;159(1):79-92.

12. Travis RC, Appleby PN, Martin RM, Holly JM, Albanes D, Black A ve ark. A meta-analysis of individual participant data reveals an association between circulating levels of IGF-I and prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2016, Feb 26. pii: canres.1551.2015.
13. Graff JN, Thomas GV, Higano CS, Beer TM. Prolonged Response to an IGF-1 Receptor Antibody in a Patient with Metastatic Castration Prostate Cancer with Neuroendocrine Differentiation. *Cureus.* 2015, Dec 22;7(12):e426. doi: 10.7759/cureus.426.
14. Carlzon D, Svensson J, Petzold M, Karlsson MK, Ljunggren Ö, Haghsheno MA ve ark. Insulin-like growth factor I and risk of incident cancer in elderly men - results from MrOS-Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015, May;84(5):764-70. doi: 10.1111/cen.12962.
15. Mobley D, Baum N. Smoking: Its Impact on Urologic Health. *Rev Urol.* 2015, 17(4):220-5. doi: 10.3909/riu0684
16. Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D ve ark. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol.* 2006, Sep;176(3):1108-13. doi:10.1016/j.juro.2006.04.075
17. Huang WY, Hayes R, Pfeiffer R, Viscidi RP, Lee FK, Wang YF ve ark. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008, Sep;17(9):2374-81.
18. Giles GG, Severi G, English DR, Hopper JL. Frequency of ejaculation and risk of prostate cancer. *JAMA.* 2004, Jul 21;292(3):329;. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0173.
19. Polesel J, Gini A, Dal Maso L, Stocco C, Birri S, Taborelli M ve ark. The Impact of Diabetes and Other Metabolic Disorders on Prostate Cancer Prognosis. *J Diabetes Complications.* 2016, Feb 9. pii: S1056-8727(16)00059-3. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.008.
20. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, Ankerst DP, Penson DF, Goodman PJ ve ark. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2005, Sep;174(3):877-81. doi:10.1097/01.ju.0000169255.64518.fb
21. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F ve ark. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007, Sep 19;99(18):1375-83. doi: 10.1093/jnci/djm117
22. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F ve ark. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol.* 2011, Jan;185(1):126-31. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.011.

23. Yang L, Pascal M, Wu XH. Review of selenium and prostate cancer prevention. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013, 14(4):2181-4. DOI : 10.7314/APJCP.2013.14.4.2181
24. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Aspirin, NSAIDs, and risk of prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clin Cancer Res*. 2015, Feb 15;21(4):756-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2235.
25. Olivan M, Rigau M, Colás E, Garcia M, Montes M, Sequeiros T ve ark. Simultaneous treatment with statins and aspirin reduces the risk of prostate cancer detection and tumorigenic properties in prostate cancer cell lines. *Biomed Res Int*. 2015, 2015:762178. doi: 10.1155/2015/762178.
26. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V ve ark. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011, Jan;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
27. Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol*. 1992, 147(3 Pt 2):804-807.
28. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, Djavan B. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol*. 2009, Summer;11(3):127-33. doi: 10.3909/riu0474
29. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL ve ark. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013, Aug;190(2):419-26 doi: 10.1016/j.juro.2013.04.119..
30. Stacy Loeb, Herbert Ballentine Carter. Early Detection, Diagnosis, and Staging of Prostate Cancer. Eds. Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin and Craig A. Peters Alan J. Wein. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. Philadelphia, PA : Elsevier, 2012. pp. 2763-2770.
31. Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology*. 1995, Nov;46(5):666-71. doi:10.1016/S0090-4295(99)80298-2
32. Aksoy Y, Oral A, Aksoy H, Demirel A, Akcay F. PSA density and PSA transition zone density in the diagnosis of prostate cancer in PSA gray zone cases. *Ann Clin Lab Sci*. 2003, Summer;33(3):320-3.
33. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am*. 1993, Nov;20(4):665-70.
34. Freedland SJ, Dorey F, Aronson WJ. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology*. 2001, Mar;57(3):476-80. doi:10.1016/S0090-4295(00)01016-5

35. Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 1997, Apr;72(4):337-44. doi:10.4065/72.4.337
36. Satkunasivam R, Zhang W, Trachtenberg J, Toi A, Yu C, Diamandis E ve ark. Human kallikrein-2 gene and protein expression predicts prostate cancer at repeat biopsy. *Springerplus.* 2014, Jun 11;3:295. doi: 10.1186/2193-1801-3-295.
37. McDonald ML, Parsons JK. 4-Kallikrein Test and Kallikrein Markers in Prostate Cancer Screening. *Urol Clin North Am.* 2016, Feb;43(1):39-46. doi: 10.1016/j.ucl.2015.08.004.
38. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, Penetrante R. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 2007, Mar;50(4):472-83. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02635.x
39. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C ve ark. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.
40. Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L ve ark. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *J Urol.* 2015 Aug;194(2):378-85. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.084.
41. Li B, Du Y, Yang H, Huang Y, Meng J, Xiao D. Magnetic resonance imaging for prostate cancer clinical application. *Chin J Cancer Res.* 2013 Apr;25(2):240-9. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.06.
42. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
43. James A. Eastham, Peter T. Scardino. Expectant Management. Eds. Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Alan J. Wein. *Campbell-Walsh Urology, 10th Edition.* Philadelphia,PA : Elsevier, 2012.
44. Anthony V. D'Amico, Juanita M. Crook, Clair J. Beard, Theodore L. DeWeese, Mark Hurwitz, Irving D. Kaplan. Radiation Therapy for Prostate Cancer. Eds. Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters Alan J. Wein. *Campbell-Walsh Urology, 10th Edition.* Philadelphia, PA : Elsevier, 2012.
45. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol.* 2016, Mar 8. doi:

10.1038/nrrol.2015.313.

46. Klaff R, Rosell J, Varenhorst E, Sandblom G. The Long-Term Disease-Specific Mortality of Low-Risk Localized Prostate Cancer: a Prospective Population-Based Register Study Over Two Decades. *Urology*. 2016 May;91:77-82. doi:

10.1016/j.urology.2016.01.033.

47. Gandaglia G, Montorsi F, Karakiewicz PI, Sun M. Robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer. *Future Oncol*. 2015, 11(20):2767-73. doi:

10.2217/fon.15.169.

48. Abdollah F, Dalela D, Sood A, Sammon J, Jeong W, Beyer B ve ark. Intermediate-term cancer control outcomes in prostate cancer patients treated with robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *World J Urol*. 2016, Feb 12. pp 1-10. doi:10.1007/s00345-016-1781-y.

49. Abdollah F, Sood A, Sammon JD, Hsu L, Beyer B, Moschini M ve ark. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol. Sep*;68(3):497-505. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.020.

50. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T ve ark. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015, Aug;68(2):216-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029.

51. Leow JJ, Chang SL, Meyer CP, Wang Y, Hanske J, Sammon JD ve ark. Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of an All-payer Discharge Database. *Eur Urol*. Feb 10. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.044.

52. Ellimoottil C, Roghmann F, Blackwell R, Kadlec A, Greco K, Quek ML ve ark. Open Versus Robotic Radical Prostatectomy in Obese Men. *Curr Urol*. 2015, Sep;8(3):156-61. doi: 10.1159/000365708.

53. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*. 2014, 93(4):373-83. doi: 10.1159/000366008.

54. D'Amico A, Altschuler M, Whittington R, Kao G, Malkowicz SB, Wein A. The use of clinical parameters in an interactive statistical package to predict pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Perform Qual Health Care*. Oct-Dec;1(4):219-22.

55. Kent M, Penson DF, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Stanford JL ve ark. Successful external validation of a model to predict other cause mortality in localized prostate cancer. *BMC Med*. 2016, Feb 9;14(1):25. doi: 10.1186/s12916-016-0577-7.

56. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS ve ark. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2013 May 21;158(10):709-17. doi: 10.7326/0003-4819-158-10-201305210-00005.
57. Maggio A, Panaia R, Garibaldi E, Bresciani S, Malinverni G, Stasi M, Gabriele P. Impact of age at diagnosis on overall and disease-free survival in men with prostate cancer following conformal 3D radiation therapy. *Tumori.* 2012 Nov;98(6):722-7. doi: 10.1700/1217.13495.
58. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Abdollah F, Becker A, Rognmann F, Sammon JD ve ark. The effect of age at diagnosis on prostate cancer mortality: a grade-for-grade and stage-for-stage analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Dec;40(12):1706-15. doi: 10.1016/j.ejso.2014.05.001.
59. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):235-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2075.
60. Hamstra DA, Bae K, Pilepich MV, Hanks GE, Grignon DJ, McGowan DG ve ark. Older age predicts decreased metastasis and prostate cancer-specific death for men treated with radiation therapy: meta-analysis of radiation therapy oncology group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1293-301. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.2004.

ÖZGEÇMİŞ

Özer Ural Çakıcı 1986 yılında Kars ilinde Mahire Sevgen ve Tacil Çakıcı'nın evlatları olarak doğdu. İlkokul öğrenimini Aksaray ili Merkez ve Sarıyahşi ilçelerinde beş farklı okulda tamamladı. Ortaöğrenimini Ankara ili Sincan ilçesi Süleyman Demirel Anadolu Lisesinde tamamladı. 2010 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden Tıp Doktoru olarak mezun oldu. Kısa bir süre Diyarbakır ili Çüngüş ilçesinde pratisyen hekim ve sağlık grup başkanı olarak çalıştı. 2011 ile 2016 yılları arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde üroloji ihtisası yaptı. Eda Demirok Çakıcı ile 2015 yılından beri evlilerdir.

