



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL
PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA LENFOSİT ALT
TİPLEMESİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE
İLİŞKİSİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Furkan ŞENDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL
PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA LENFOSİT
ALT TİPLEMESİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE
İLİŞKİSİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Furkan ŞENDOĞAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asif YILDIRIM

İSTANBUL
Şubat, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Furkan ŞENDOĞAN'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA LENFOSİT ALT TİPLEMESİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Asif YILDIRIM

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2019

Yazar Bildirimi

“PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA LENFOSİT ALT TİPLEMESİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Furkan ŞENDOĞAN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerin üreticileri ile hiçbir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek (Proje Kodu: T-GAP-2018-1262); proje amacı doğrultusunda gerekli malzemeler proje bütçesinden alınarak tamamlanmıştır.
- Tez çalışmam kapsamında üniversitemiz vizyonuna uygun araştırmalar yapılmasına imkân sağlayan başta BAP Komisyonumuz ile güler yüz ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen BAP birimi personeline teşekkürlerimi sunarım.

Şubat, 2019

İmza: _____

- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Asıf YILDIRIM, Op. Dr. Turgay TURAN
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Furkan ŞENDOĞAN



Hekimlik mesleğinin en önemli süreci olan uzmanlık eğitimimde ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum ayrıca tecrübelerinden, insani ve ahlaki değerlerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya, tez danışmanım, sosyal ve akademik hayatta her zaman beni destekleyen, akademisyen kimliği ve insani değerleri ile her zaman örnek almaktan gurur duyduğum ve gurur duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Asif YILDIRIM'a, uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ve yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tanıştığımız ilk günden itibaren yetişmemde büyük emeği olan hocalarım Prof. Dr. Bülent EROL'a ve Prof. Dr. Cenk GÜRBÜZ'e, uzmanlık eğitimime olan katkıları ve destekleri dışında akademik ve sosyal hayatta da örnek aldığım, her türlü zorlukta bir ağabeyin kardeşe yol göstermesi gibi samimi duygularla yanımda duran Doç. Dr. R. Gökhan Atış'a ve Doç. Dr. M. Selçuk SILAY'a, uzmanlık eğitimimdeki katkıları dışında almış olduğum eğitimin her alanında büyük katkıları bulunan kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Turgay TURAN'a, Op. Dr. Utku SARI'ya, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Bilal GÜNAYDIN'a ve Op. Dr. Çağlar ÇAKICI'ya, asistanlığım boyunca sıcak ve samimi çalışma ortamını paylaştığım kendilerinden çok şey öğrendiğim abilerim ve arkadaşlarım Op. Dr. Mert KILIÇ'a, Op. Dr. Özgür ARIKAN'a, Op. Dr. Cengiz ÇANAKÇI'ya, Op. Dr. İsmail ULUS'a, Op. Dr. Özgür EFİLOĞLU'na, Op. Dr. Meftun ÇULPAN'a, Op. Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU'na, Dr. Taha UÇAR'a, Dr. H. Özgür KAZAN'a, Dr. Kenan TOPRAK'a ve Dr. Ferhat KESER'e, Dr. Muhammet ÇİÇEK'e, Dr. Mustafa Kaan AKALIN'a ve Dr. Ayberk İPLİKÇİ'ye, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hastanemizin biyokimya anabilim dalı öğretim üyelerinden sayın hocam Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN'a, ihtisasım boyunca her türlü zor anımda yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen sağlık memuru Mehmet BİLİCİ'ye, Ruşen ÇELİKOĞLU'na ve klinik sorumlu hemşiresi Çiğdem ÖZTÜRK'e ve ayrıca diğer tüm servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline, son olarak bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim her zor anımda hiç düşünmeden yanımda olan annem Ergül ŞENDOĞAN'a, babam Recep ŞENDOĞAN'a, kardeşim Fulya

Teşekkür

ŞENDOĞAN'a ve hayatımın en stresli ve yoğun günlerini geçirdiğim bu süre boyunca hayatımı güzelleştiren, varlığı ile mutluluğumu arttıran ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili nişanlım Dr. Dilan BOSTAN ve ailesine, kardeşimden ayrı görmediğim dostlarım Op. Dr. Ferid CEREB'e, Dr. Cihat CÖMERT'e Dr. İrfan DORUK'a ve Dr. Can DÜLGEROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Furkan ŞENDOĞAN
drfurkansendogan@gmail.com
furkandg@hotmail.com



Özet

PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA LENFOSİT ALT TİPLEMESİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ. Çalışmamızda prostat kanseri tanısı almış hastalarda periferik kanda CD3, CD16/56, CD19, CD4 ve CD8 gibi lenfosit alt tipleri incelenerek, bu lenfosit alt tiplerinin ve oranlarının prostat kanserinin klinikopatolojik özellikler ve prognoz üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM. Çalışmamıza Üroloji kliniğimize başvuran, yapılan tetkiklerinde prostat kanseri tanısı alan ve açık retropubik radikal prostatektomi (RRP) kararı verilen 137 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve patolojik verileri dışında ameliyat hazırlıkları sırasında alınan kan tetkiklerinde hemogram ve biyokimya parametreleri kayıt altına alınmıştır. Hastaların çalışma için ameliyattan bir gün öncesi bir adet hemogram tüpüne alınan kan örneklerinden CD3+ T lenfosit, CD19+ B lenfosit, CD 16/56 NK hücreleri, CD4+ yardımcı T lenfosit, CD8+ sitotoksik T lenfosit ve CD45 total lenfosit yüzdeleri değerlendirilmiştir. Ayrıca çıkan sonuçlara göre hastaların APRI skoru ve CD4+/CD8+ oranı hesaplanmıştır.

BULGULAR. Çalışmamızda hastaların yaşları 48-77 arasında değişmekte olup ortalama yaş $64,14 \pm 6,25$ yıldır. Hastaların ortalama takip süresi $12,81 \pm 6,20$ aydır. Olgular D'Amico risk kalsifikasyonuna göre değerlendirildiğinde %26,3'ünün (n=36) düşük riskli, %43,8'inin (n=60) orta riskli ve %29,9'unun (n=41) yüksek riskli hastalık olarak değerlendirilmiştir. Hastaların retropubik radikal prostatektomi (RRP) patoloji sonuçlarına bakıldığında; Gleason 3+3 olan 23 hasta (%16,8), 3+4 olan 44 hasta (%32,1), 4+3 olan 24 hasta (%17,5), 4+4 olan 21 hasta (%15,3), 4+5 olan 15 hasta (%10,9), 5+4 olan 7 hasta (%5,1), 5+5 olan 2 hasta (%1,5) ve 3+5 olan 1 hasta (%0,8) olarak saptanmıştır. Olguların %46,7'sinin (n=64) patolojik evresinin T2 olduğu gözlenirken, %53,3'inin (n=73) patolojik evresinin T3 olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya katılan olguların yaşları ile CD 16/56+ ölçümleri arasındaki pozitif yönlü ve CD4+ T lenfosit ölçümleri ile ise negatif yönlü istatistiksel anlamlılık mevcuttur

(sırasıyla $p=0,006$, $p=0,044$). Ayrıca patolojik evresi T2 olan olguların CD 3+/ CD 4+ değeri, patolojik evresi T3 olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,048$). Lenfosit alt tiplerinin oranları ile cerrahi sınır, biyokimyasal nüks, adjuvan tedavi ve upgrade varlığı arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

SONUÇ. Çalışmamızda prostat kanseri olan hastalarda yaş ve patolojik evre arttıkça CD4 T lenfosit alt tipi oranında azalma olduğu saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Operasyon öncesi değerlendirilen CD4+ T lenfosit oranının hastanın patolojik evresi ve hastalığın klinik yönetimi açısından fikir verebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Lenfosit alt tipleri, prostat kanseri, CD4+ T lenfosit, CD16/56 NK hücreleri

Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOCYTE SUBTYPES WITH CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL PROSTATECTOMY

OBJECTIVE. In our study, lymphocyte subtypes such as CD3, CD16/56, CD19, CD4 and CD8 in peripheral blood in patients diagnosed with prostate cancer were examined and the effect of these lymphocyte subtypes and their rates on the clinicopathological features and prognosis of prostate cancer were evaluated.

METHODS. In our study 137 patients who were admitted to our urology clinic with a diagnosis of prostate cancer and underwent open retropubic radical prostatectomy were analyzed. The demographic, clinical and pathological data of the patients and preoperative hemogram and biochemistry parameters were recorded. CD3+ T lymphocytes, CD19+ B lymphocytes, CD16/56 NK cells, CD4 + helper T lymphocytes, CD8 + cytotoxic T lymphocytes and CD45 total lymphocyte percentages were examined from blood samples taken one day before the operation. In addition, the APRI score and CD4+/CD8+ ratio of the patients were calculated according to the results.

RESULTS. In our study, the ages of the patients ranged from 48 to 77 years and the mean age was 64.14 ± 6.25 years. The mean follow-up of the patients was 12.81 ± 6.20 months. When the patients were classified according to D'Amico risk classification, 26.3% (n = 36) of patients had low risk, 43.8% (n = 60) had moderate risk and 29.9% (n = 41) had high risk prostate cancer. According to the results of retropubic radical prostatectomy (RRP) pathology; 23 patients (16.8%) with Gleason 3 + 3, 44 patients with 3 + 4 (32.1%), 24 patients with 4 + 3 (17.5%), 21 patients with 4 + 4 (15.3%), 15 patients with 4 + 5 (10.9%), 7 patients with 5 + 4 (5.1%), 2 patients with 5 + 5 (1.5%) and 1 patient with 3 + 5 (0.8%) were reported. According to the pathological T stage, 46.7% (n = 64) of the patients had T2 and 53.3% (n = 73) had T3 pathological stage. There was a positive

correlation between the ages of the patients and CD16/56+ ratios, whereas there was a negative correlation with CD4+ T lymphocyte ratios and these situations was statistically significant (respectively $p = 0.006$, $p = 0.044$). In addition, the CD4+ ratios of the patients with pathological stage T2 was found to be significantly higher than with T3 pathological stage ($p=0.048$). There was no statistical significance between the surgical margin status, biochemical relapse, adjuvant therapy and upgrade with the rates of lymphocyte subtypes.

CONCLUSION. In our study, CD4 T lymphocyte sub-type ratio decreased with increased age and pathological stage in patients with prostate cancer and this was statistically significant. We believe that the CD4+ T lymphocyte ratio, which was evaluated before the operation, may give an idea about the pathological stage and clinical management of the patient.

Keywords: Lymphocyte subtypes, prostate cancer, CD4+ T lymphocytes, CD16/56 NK cells

İçindekiler

Şekil Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PROSTAT.....	3
2.1.1 Prostat Embriyolojisi.....	3
2.1.2 Prostat Anatomisi.....	3
2.1.2.1 Zonal Anatomi.....	4
2.1.2.2 Arteryel Kanlanma.....	5
2.1.2.3 Venöz Kanlanma.....	6
2.1.2.4 Lenfatik Drenaj.....	6
2.1.2.5 Prostat Sinirsel Uyarımı.....	6
2.1.3 Prostat Fizyolojisi.....	6
2.2. PROSTAT ADENOKARSİNOMU.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2 Etiyoloji.....	7
2.2.2.1 Aile Hikayesi/Genetik.....	7
2.2.2.2 Risk Faktörleri.....	8
2.2.2.2.1 Metabolik Sendrom.....	8
2.2.2.2.2 Diyabet/Metformin.....	8
2.2.2.2.3 Obezite.....	8
2.2.2.2.4 Diyet.....	8
2.2.2.2.5 5-alfa-redüktaz İnhibitörleri (5-ARİ).....	8
2.2.2.2.6 Diğer Potansiyel Risk Faktörleri.....	9
2.2.3 Sınıflandırma ve Evreleme Sistemleri.....	9
2.2.3.1 Sınıflandırma.....	9
2.2.3.2 Gleason Skoru ve International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 Evrelemesi.....	10
2.2.3.3 D'Amico Risk Sınıflaması.....	11
2.2.4 Tanısal Değerlendirme.....	12
2.2.4.1 Tarama ve Erken Tanı.....	12
2.2.4.2 Klinik Tanı.....	13
2.2.4.2.1 Digital Rektal Muayene (DRM).....	13
2.2.4.2.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	13
2.2.4.2.3 Prostat Biyopsisi.....	14
2.2.4.2.4 Klinik Tanıda Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.2.5 Prostat İğne Biyopsi Patolojisi.....	16
2.2.5.1 Mikroskop ve Raporlama.....	16
2.2.6 Klinik Evreleme.....	17
2.2.6.1 T Evresi.....	17

2.2.6.2	DRM, PSA Seviyesi ve Biyopsi Bulguları	18
2.2.6.3	TRUS	18
2.2.6.4	mpMRG	18
2.2.6.5	N-evresi	19
2.2.6.5.1	Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	19
2.2.6.5.2	Kolin PET/BT	19
2.2.6.5.3	Prostat-spesifik Membran Antijen PET/BT	19
2.2.6.6	M-evresi.....	20
2.2.6.6.1	Kemik Taraması	20
2.2.6.6.2	Diğer Yöntemler.....	20
2.2.7	Sağlık Durumu ve Yaşam Beklentisini Değerlendirme	21
2.2.8	Prostat Kanserinde Prognostik Belirteçler	21
2.2.8.1	Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu (UPA)	21
2.2.8.2	Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-β 1) ve Interlökin-6 (IL-6)	22
2.2.8.3	Endoglin (CD105)	22
2.2.8.4	Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA).....	22
2.2.8.5	Alfa-metil Acil Koenzim-A rasemaz (AMACR)	23
2.2.8.6	İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü ve İnsulin- benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBPs)	23
2.2.8.7	Prostat Kök Hücre Antijeni (PSCA)	24
2.2.8.8	Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN)	24
2.2.8.9	TMPRSS2-ERG Gen Füzyonu	24
2.2.9.	Kanser ve Lenfosit Alt Tiplerinin İlişkisi	24
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1	HASTA SEÇİMİ	28
3.2	KAN ÖRNEKLERİNİN BİYOKİMYASAL ANALİZİ.....	29
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	51
5.1	TARTIŞMA	51
5.2	SONUÇ	56
	Kaynaklar	57
	Etik Kurul Onay Formu	76

Şekil Listesi

2.1:	Prostat zonal anatomisi (Dr. Muhammet Çiçek tarafından çizilmiştir).....	5
3.1:	76 yaşında radikal prostatektomi patolojisi adenokanser Gleason 5+4, pT3bN1L1R1V0Mx olan hastanın preoperatif lenfosit alt tip sonuçlarının logaritmik ve lineer histogramı.....	30
4.1:	Hastaların kişi sayısına göre yaş dağılımı	33
4.2:	Hastaların kişi sayısına göre VKİ ölçümlerinin dağılımı	34
4.3:	Hastaların cerrahi sınır pozitif/negatif oranları.....	37
4.4:	Hastaların RRP patolojik T evresinin dağılımı	37
4.5:	Biyokimyasal nüks oranları dağılımı	38
4.6:	Adjuvan tedavi oranları dağılımı	39
4.7:	Yaş ile CD16/56+ (NK hücreleri) arasındaki ilişki	42
4.8:	Yaş ile CD3+/CD4+ (Yardımcı T Lenfosit) arasındaki ilişki.....	43
4.9:	Patolojik evreye göre CD 3+/ CD 4+ (Yardımcı T Lenfosit) ölçümleri dağılımı	45
4.10:	Patolojik evreye göre PSA ölçümleri dağılımı	45
4.11:	Biyokimyasal nükse göre sağkalım grafiği.....	50

Tablo Listesi

2.1:	Prostat kanseri 2018 TNM sınıflandırması, Avrupa Üroloji Klavuzu	9
2.2:	“International Society of Urological Pathology” ISUP Evreleri.	11
2.3:	D’Amico risk klasifikasyonu.....	11
2.4:	Radikal prostatektomi spesimenlerinde yapılan patolojik incelemelerde belirtilmesi gereken parametreler [104].....	17
4.1:	Hastaların demografik özellikleri.....	32
4.2:	Hastaların klinikopatolojik özellikleri-1.....	35
4.3:	Hastaların klinikopatolojik özellikleri-2.....	36
4.4:	Periferik kanda lenfosit alt tiplerinin dağılımı	39
4.5:	Hastaların operasyon öncesi hemogram ve biyokimyasal özellikleri	40
4.6:	Yaş ve VKİ ile lenfosit alt tiplerinin ve CD4+/CD8+ oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	41
4.7:	Patolojik evre ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması	44
4.8:	Biyokimyasal nüks ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması	46
4.9:	Cerrahi Sınır ile Lenfosit Alt Tiplerinin Karşılaştırılması	47
4.10:	Adjuvan Tedavi Varlığını ile Lenfosit Alt Tiplerinin Karşılaştırılması	48
4.11:	Upgrade durumu ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması	49
4.12:	Biyokimyasal nükse göre sağkalım analizi	49

¹⁸ F-NaF	¹⁸ F Sodyum Florid
4K.....	4 Kallikrein
5-ARİ	5-alfa Redüktaz İnhibitörü
AMACR	Alfa-metil Acil Koenzim A rasemaz
AML.....	Akut Myeloid Lösemi
ASAP.....	Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
COPA.....	Cancer Outlier Profile Analysis
CS.....	Cerrahi Sınır
DRM	Digital Rektal Muayene
EBRT	Eksternal Beam Radyoterapi
EPE	Ekstraprostatik Yayılım
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ETS.....	Erythroblast Transformation-Specific
FISH	Fluorescent In Situ Hybridisation
GS	Gleason Skoru
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HGPIN.....	Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Hiperplazi
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBPs	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler
IL-6	İnterlökin-6
ISUP	International Society of Urological Pathology
KS.....	Kemik Sintigrafisi
MpMRG	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCSS	Number Cruncher Statistical System
NK	Naturel Killer
PCA-3	Prostat Kanseri Gen-3
PHI	Prostate Health Index
PIVOT	Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial
PKa	Prostat Kanseri
PNI.....	Perinöral İnvazyon
PSA	Prostat Spesifik Antijen

Kısaltmalar

PSCA	Prostat Kök Hücre Antijeni
PSMA.....	Prostat Spesifik Membran Antijeni
PTEN	Fosfataz Tensin Homolog
REDUCE.....	Reduction by Dutasterid of Prostate Cancer Events
RP.....	Radikal Prostatektomi
RRP	Retropubik Radikal Prostatektomi
RT.....	Radyoterapi
SVİ.....	Seminal Vezikül İnvazyonu
TGF- β 1	Transforming Growth Factor Beta-1
TILS.....	Tümör İnfiltrate Eden Hücreler
TRUS	Transrektal Ultrason
TUR-P.....	Transüretal Prostat Rezeksiyonu
UPA	Ürokinaz Plazminojen Aktivasyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde ikinci en sık tanı alan kanserdir ve 2012 yılında dünya genelinde tanı alan 1.1 milyon hasta olduğu düşünülmektedir ki bu tüm kanser tanılarının %15'ini oluşturmaktadır [1]. Otopsi çalışmalarının sistematik derlemelerinde 30 yaş altında PKa prevalansı %5 iken 79 yaşın üzerinde bu oran %59'a kadar yükselmektedir [2]. Literatürde prostat kanseri hakkında yeni bilgiler sunan birçok çalışma bulunmasına rağmen, altta yatan etiyoloji hala aydınlatılmaya devam etmektedir [3-5]. Aile hikayesi ve etnik köken artmış PKa insidansı ile ilişkili bulunsa da hastaların sadece yaklaşık %9'unda gerçek herediter hastalık mevcuttur [6, 7]. Bir çok ekzojen ve çevresel risk faktörü prostat kanser gelişimi ve progresyonu açısından araştırılmış ve bazı etkenlerin prostat kanseri ile ilişkili olabileceği güncel literatürde tartışılmıştır [8]. Elde edilen bazı kanıtlar prostat kanserinin enfeksiyon etiyolojisine sahip olabileceğini göstermektedir. Vaka kontrol araştırmalarını inceleyen bir meta-analizde prostat kanserinin geçmişte geçirilen cinsel yolla bulaşan enfeksiyon veya prostatit ile bağlantılı olduğunu istatistiksel açıdan önem taşıyacak bir biçimde ortaya koymuştur [3]. Yine De Marzo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada prostat kanserli erkeklerde akut faz reaktanları ve proinflatuar sitokinlerin daha yüksek plazma konsantrasyonlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur [9]. Geçmişte immün sistemin, tümör hücrelerinin tespit edilmesi ve bunların ortadan kaldırılmasında önemli bir yerinin olduğu kanıtlanırsa da yapılan çalışmalarda kronik ve rekürren inflamasyonda, inflamatuar hücreler tarafından salgılanan reaktif moleküllerin DNA hasarı sonucu prostat kanseri gelişimine katkı sağladığı varsayılmaktadır [10-12]. PKa'de kronik inflamasyonun nedeni tam olarak

tanımlanmasa da farklı lökosit alt tiplerinin PKa'nin lokal veya sistemik olarak gelişmesinde ve hastalık progresyonunda yerinin olduğu düşünülmektedir [9, 13, 14].

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı almış hastalarda periferik kanda CD3, CD16+56, CD19, CD4 ve CD8 gibi lenfosit alt tipleri incelenecek ve bu lenfosit alt tiplerinin ve oranlarının prostat kanseri ile ilişkisi değerlendirilecektir.



GENEL BİLGİLER

2.1 PROSTAT

2.1.1 Prostat Embriyolojisi

Prostat glandı, embriyonik hayatın 12. haftasından itibaren, endodermden köken alan ürogenital sinüsten gelişir. Verumontanumun her iki yanında, ürogenital sinüsün posteriorunda oluşan küçük epitelyal tomurcuklar, prostatı oluşturmak üzere mezenkime penetre olur. Mezodermal kökenli olan çift mezonefrik ve paramezonefrik kanallar, ortak ürogenital katlantıdan gelişirler ve genitoüriner sistemin gelişiminde rol oynarlar. Her iki Müller kanalı, eşlik eden wolf kanalının lateralinde birleşir. Birleşen kaudal uç, Müller tüberkülü denilen küçük bir şişlik olarak ürogenital sinüsün posterioruna projekte olur. Müller tüberkülünden prostatik utrikulus gelişir. Prostat gelişimi, fetal testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisi altındadır. Prostatik epitel ve stroma endodermden gelişirken, vas deferensin intraprostatik kısmı ve ejakülatuar kanal Wolf kanalından gelişir [15].

2.1.2 Prostat Anatomisi

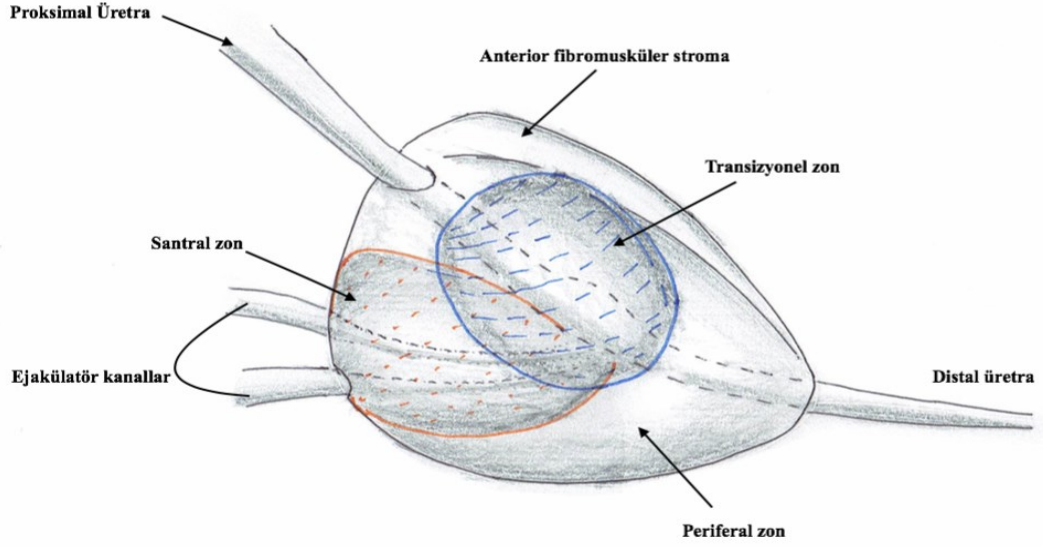
Prostat derin pelviste yerleşik kapsülle çevrili fibromüsküler ve glandüler bir organdır ve şekli ters bir koniye benzer. Genç erişkinde ortalama hacmi yaklaşık 20 ml' dir ve yaklaşık olarak 3 cm yüksekliğinde 4 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Superiordan mesaneye, inferiordan ise eksternal üriner sfinkter ve membranöz üretraya bağlıdır. Prostatın bazal kısmı mesaneyle komşu olan bezin superior kısmıdır, apeks ise inferior sınırına tekabül eder. Prostatın dört yüzü vardır. Bunlar posterior yüz, anterior yüz ve iki adet inferolateral yüzdür. Inferolateral yüzler konveks biçimlidir ve

levator ani kaslarının medial kenarları ve endopelvik fasya ile ilişkilidir. Posterior yüz rektumla komşudur ve rektumdan Denonvilliers' fasyasıyla ayrılır. Denonvillier's fasyası anterior rektal duvarla prostatın ve seminal veziküllerin posterior yüzü arasında yer alır [16]. Bu fasya prostat kanserinin posterior yayılımını engelleyen bir bariyere benzer. Prostatın taban kısmı mesaneyle ilişkilidir ve üretra ve detrusor kasıyla devamlılık gösterir. Mesane boynunun sirküler düz kas lifleri verumontanum seviyesindeki prostata kadar uzanım gösterebilir ve bu da preprostatik sfinkter olarak bilinir. Prostatın apeksi ise çizgili üretral sfinkter ile devam eder [17].

Prostatın içinden iki yapı geçer. Bunlar üretra ve ejakulatuar kanallardır. Ejakulatuar kanallar vas deferens ve seminal vezikülün kanalının birleşmesinden meydana gelen çift sayıda yapılardır. Prostata posterior yüzün üst bölümünden girerler ve bezin inferomedyalinde ilerlerler. Prostatik üretraya verumontanum seviyesinde ve verumontanumun her iki yanında açılırlar. Sfinkter mekanizmaları yoktur. Prostatik üretra, mesane boynundan başlar ve prostat apeksinde bezi terk eder. Ortalama 3 cm uzunluğundadır ve konveks bir eğri çizer. Verumontanum üretral krestin en büyük parçasıdır ve sadece prostatik üretrada bulunur [17].

2.1.2.1 Zonal Anatomi

Prostatın en eski ilk anatomik sınıflandırması 1912 yılında Lowsley tarafından yapılmıştır. Lowsley posterior, iki lateral, bir ön ve bir orta lob olmak üzere beş lob tanımlamıştır. Takiben 1968 yılında John E. McNeal tarafından mikroskopik olarak bez ve kanal yapılarına dayanarak bugün kabul görmüş olan bölgesel anatomi sınıflamasını önermiştir [17]



Şekil 2.1: Prostat zonal anatomisi (Dr. Muhammet Çiçek tarafından çizilmiştir)

Buna göre glandüler elemanlar santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe, non-glandüler yapılar ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye ayrılmıştır [18].

Anterior fibromusküler stroma tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur ve prostatın anteriorunda yer alır. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamen kaplar. Preprostatik sfinkter üretrayı tümüyle saran düz kas yapısında sfinkterdir ve her ikisi de glandüler eleman içermez [18]. Periferal zon prostatın palpe edilebilen tek bölümüdür ve apekten tabana doğru posterolateral olarak uzanır. Santral zon koni şeklindedir ve taban kısmı mesane boynunda, apeksi ise prostatik utrikul seviyesindedir [19]. Genel olarak periferal zon prostat bezinin yaklaşık % 70'ini, santral zon % 25'ini, transizyonel zon %5-10'unu, periüretral zon ise <%1'lik kısmını oluşturur [16].

2.1.2.2 Arteriyel Kanlanma

Prostatın temel arteriyel kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer, periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal

üretreya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler [20]. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteryel gereksinimini sağlar. Arteria pudendalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir [21].

2.1.2.3 Venöz Kanlanma

Prostatın venöz drenajı ise prostatik pleksus boyunca önce Santorini pleksusu daha sonra da internal iliak venlere drene olur. Prostatik pleksus ayrıca vertebra çevresindeki Batson pleksusu olarak da adlandırılan venlerle bağlantılıdır. Diğer gastrointestinal kanserlerdeki gibi prostat kanserinde de vertebral metastazlar bu pleksus aracılığıyla olmaktadır [22].

2.1.2.4 Lenfatik Drenaj

Prostatın lenfatik dolaşımı periprostatik ağa olmakla birlikte glandüler lokalizasyona göre farklılıklar gösterebilir. Süperior prostatik bez bölgesi eksternal iliak lenf nodlarına, lateral glandüler bölge hipogastrik ve obturator lenf nodlarına ve posterior glandüler bölge ise presakral lenf nodlarına drene olur [23].

2.1.2.5 Prostat Sinirsel Uyarımı

Prostatın innervasyonu pelvik splanjik sinirlerden çıkan parasempatik kökenli pelvik pleksustan ve hipogastrik pleksustan çıkan sempatik sinirler ile olur. Prostat tabanı posterolateralinde yerleşmekte olan nörovasküler demet ise korpus kavernozum, prostat ve üretral sfinkterin innervasyonundan sorumludur [24-26].

2.1.3 Prostat Fizyolojisi

Prostatın ana fonksiyonu ejakülasyon sonrası spermlerin korunması ve beslenme desteğinin sağlanması için gerekli olan seminal sıvının üretimidir. Seminal sıvının %30'luk kısmı prostat tarafından, geri kalan %70'lik kısmı ise seminal vezikül, testis ve bulboüretral bezler tarafından üretilir [27].

Prostat seminal sıvı içine laktat dehidrogenaz, kallikrein proteaz, prostoglandin, çinko, kolesterol, pepsinojen-2, aminopeptidaz, asit fosfataz

ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi enzim ve maddeler salgılar. Ayrıca prostat, detoksifikasyondan sorumlu glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olan selenyumun da testisle beraber önemli kaynağıdır. Böylece spermiler korunmuş olur [28]. Hidrojen peroksidin (H_2O_2) detoksifikasyonundan sorumlu katalaz enzimi de prostat ejakulatında bulunmaktadır [29].

2.2. PROSTAT ADENOKARSİNOMU

2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri global olarak hem insidans hem de mortalite açısından ilk beş kanser arasında yer almaktadır [1]. Erkeklerde en sık tanı alan kanser olmakla birlikte 2015 yılında insidansının yaklaşık olarak 1,6 milyon vaka olduğu düşünülmektedir. Prostat kanseri sıklıkla gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. Prostat kanseri tanısı koyma olasılığı 79 yaşına kadar, düşük-orta sosyodemografik indekse sahip ülkelerde 47'de 1 iken, yüksek sosyodemografik indekse sahip ülkelerde bu oran 6'da 1'e yükselmektedir [30]. Prostat kanseri insidansı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. En yüksek insidansa sahip bölgeler Avustralya / Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa bölgesidir. Bunun nedeni yaşlı popülasyonun fazla olması ve PSA testinin yaygın kullanımından dolayıdır. Doğu ve Güney-Orta Asya'da ise insidans düşüktür, yine Doğu ve Güney Avrupa'da hafif bir artış olmasına rağmen insidans diğer bölgelere göre hala düşük seyretmektedir [1, 31].

2.2.2 Etiyoloji

2.2.2.1 Aile Hikayesi/Genetik

Aile hikayesi ve etnik köken artmış PKa insidansı ile ilişkili bulunsa da hastaların sadece yaklaşık %9'unda gerçek herediter hastalık mevcuttur [6, 7]. Herediter prostat kanseri tanımlamasına göre 3 veya daha fazla akrabanın veya en az 2 akrabanın erken başlangıçlı prostat kanserine sahip olması gerekmektedir (<55 yaş) [7].

PCa ile ilişkili genom çalışmaları, PKa riskine katkıda bulunan ve bu hastalığa yönelik aile riskinin %38,9'unu açıklayan 100 lokus tanımlamıştır

[32, 33]. Bunun dışında, metastatik prostat kanserli hastalarda, DNA tamir genlerindeki germline mutasyonların insidansının %11,8 olduğu saptanmıştır [34].

2.2.2.2 Risk Faktörleri

2.2.2.2.1 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom komponentlerinden tek başına hipertansiyon ve bel çevresinin 102 cm'den büyük olmasının prostat kanser riski ile yüksek istatistiksel ilişkili olduğu, bunun dışında 3 veya daha fazla komponentin olmasının ise düşük risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur

2.2.2.2.2 Diyabet/Metformin

Preston ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metformin kullananlarda kullanmayanlara göre düşük prostat kanseri riskine sahip olduğu saptanmıştır [35]. Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasına dahil edilen 540 diyabetik hastanın değerlendirilmesinde ise metformin kullanımının prostat kanseri ile ilişkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır [36].

2.2.2.2.3 Obezite

REDUCE çalışmasının çok değişkenli analiz sonuçlarına göre obezite ile düşük evre PKa arasında düşük riskin olduğu ancak yüksek evre PKa ile artmış riske sahip olduğu saptanmıştır [37].

2.2.2.2.4 Diyet

Prostat kanseri gelişiminde diyetin rolü tam olarak net değildir. Kırmızı eti ve hayvansal yağları çok, meyve ve sebze az tüketenlerde prostat kanseri bir miktar fazla görülmektedir [38]. Domates tüketimi ve prostat kanseri gelişim riskini araştıran 72 epidemiyolojik çalışmanın 57'sinde riskin azaldığı ve bunlardan 35'inde istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir [39].

2.2.2.2.5 5-alfa-redüktaz İnhibitörleri (5-ARİ)

5-ARİ'nin potansiyel etkisi PKa gelişimini önlemek veya ertelemek gibi görünse de (sadece Gleason 6 tümörler için) tedaviye ilişkin yan etkilerin

yanı sıra yüksek dereceli prostat kanser gelişiminde hafif risk artışı mevcuttur [40-42].

2.2.2.2.6 Diğer Potansiyel Risk Faktörleri

Gonore artmış PKa insidansı ile ilişkili bulunmuştur [43]. Mevcut sigara kullanımını PKa'ne bağlı ölüm riski artışı ile ilişkili bulunmuştur [44]. Aspirin ve non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımını ile PKa ilişkisi arasında ise çelişkili sonuçlar mevcuttur [45, 46]. Palaban ve ark. yaptığı bir çalışmada sünnetin PKa den koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır [47].

2.2.3 Sınıflandırma ve Evreleme Sistemleri

2.2.3.1 Sınıflandırma

Günümüzde Avrupa Üroloji Klavuzu prostat kanserinin sınıflamasında 2017 Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflamasını risk grup sınıflamasında ise D'Amico klasifikasyon sistemini önermektedir [48, 49].

Tablo 2.1: Prostat kanseri 2018 TNM sınıflandırması, avrupa üroloji klavuzu

T- Primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör, Non-palpabl
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
T2	Prostat içinde palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki loba da uzanım gösteren tümör
T3	Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör
T3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)
T3b	Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levatör kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör

N-Bölgesel lenf düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlerinde metastaz var
M- Uzak metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

2.2.3.2 Gleason Skoru ve International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 Evrelemesi

“International Society of Urological Pathology” (ISUP) tarafından 2005 yılında yapılan değişiklikler sonucunda Gleason skora sistemi günümüzdeki halini almıştır [50]. Bu sisteme göre Gleason skoru hesaplanırken, eğer kanser dokusunda iki adet patern birlikte izleniyorsa en sık görülen histolojik patern ilk olarak yazılır (birincil-primer patern) ve ikinci sıklıkta görülen histolojik patern (ikincil-sekonder patern) ikinci olarak not edilir. Eğer kanser dokusunda tek paterne ait görünüm mevcut ise, mevcut patern hem primer hem de sekonder patern olarak yazılır. Değerlendirilen örnekte eğer üç patern birlikte mevcutsa en sık görülen patern primer patern olarak yazılır ve ikinci patern sıklığına bakılmaksızın yüksek dereceli olan patern olarak not edilir, ancak %5’in altında görülen paternler sekonder olarak yazılmamalı, tersiyer (üçüncü) patern olarak ayrıca not edilmelidir. Gleason Skor 3’ün altında olan paternler artık rapor edilmemektedir. Toplam Gleason skoru ise birincil ve ikincil paternlerin sayısal olarak toplanmasıyla hesaplanır. Total Gleason Skorları 7 olan Gleason 3+4 ve Gleason 4+3 kanserler gibi aynı toplam Gleason skoruna sahip prostat kanserleri, prognoz açısından belirgin farklılık göstermektedir [51]. Bu nedenle benzer risk gruplarını bir arada toplamak, karışıklığı azaltmak ve doğru risk gruplarının doğru tedaviye ulaşmaları konusunda klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla 2014 yılında “International Society of Urological Pathology” ISUP evresi tanımlanmıştır [52].

Tablo 2.2: “International Society of Urological Pathology” ISUP evreleri

Gleason Skorlar	ISUP Evresi
Gleason Skor 2-6	ISUP 1
Gleason Skor 3+4	ISUP 2
Gleason Skor 4+3	ISUP 3
Gleason Skor 8	ISUP 4
Gleason Skor 9-10	ISUP 5

2.2.3.3 D’Amico Risk Sınıflaması

İlk PSA'nın prognostik gücüne, biyopsi Gleason skoruna ve klinik T evresine dayanarak, çeşitli tedavi öncesi prostat kanseri risk sınıflandırma sistemleri rapor edilmiştir. 1998 yılında D’Amico ve ark. ilk olarak radikal prostatektomi ve external beam radyoterapisi (EBRT) sonrası biyokimyasal başarısızlığı tahmin etmek için üç gruptan oluşan risk sınıflandırma sistemini önermiştir [53]. Bu sistem metastatik olmayan hastaları ilk PSA, Gleason ve klinik T evresine göre düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplamıştır. Bu sınıflamaya göre düşük risk kanser T1/T2a, ve PSA ≤ 10 ng/ml, ve Gleason skoru ≤ 6 olarak, orta risk kanseri T2b, veya PSA 10–20 ng/mL veya Gleason 7 hastalık olarak tanımlarken yüksek riskli hastalığı $\geq T2c$, PSA > 20 ng/mL veya Gleason 8-10 gibi yüksek risk özelliklerinden herhangi biri olması olarak tanımlamıştır [53]. Güncel Avrupa klavuzu risk gruplarını sınıflandırmada prostat kanseri için D’Amico risk klasifikasyon sistemini önermektedir [49].

Tablo 2.3: D’Amico risk klasifikasyonu

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	Herhangi PSA
Ve GS < 7 (ISUP grade 1)	Veya GS 7 (ISUP grade 2/3)	Veya GS > 7 (ISUP grade 4/5)	Herhangi GS (herhangi ISUP grade)
Ve cT1-2a	Veya cT2b	Veya cT2c	cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri

GS=Gleason skoru; ISUP=International Society for Urological Pathology; PSA=prostat spesifik antijen.

2.2.4 Tanısal Değerlendirme

2.2.4.1 Tarama ve Erken Tanı

Günümüzde üroloji literatüründe en çok tartışılan konulardan biri PKa taramasıdır [54]. U.S Preventive Services Task Force 2017 yılında 55-69 yaş arası erkeklerin PSA bazlı taramanın yarar ve zararları anlatılarak yapılmasının sağkalm üzerine az da olsa faydasının olduğunu öneren bir bildiri yayınladı. Ardından öneri derecesini D 'den C'e yükseltti [55]. Sistemik ve fırsatçı taramanın karşılaştırıldığı bir çalışmada sistemik taramanın fazla tanıya ve mortalite düşüşüne fırsatçı taramanın ise daha çok fazla tanıya ve marjinal bir sağkalm yararına neden olduğu belirtilmiştir [56]. 2013 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinin sonuçları toplum taramasının tanı konulan PKa sayısını artırdığını, daha çok PKa'nin lokal evrede yakalanmasını sağladığını ancak PKa spesifik sağkalmı ve hasta sağkalmını arttırmadığını ortaya koymuştur [57].

Güncel çalışmaların ışığında 50 yaşın üzerindeki veya prostat kanseri aile öyküsü olan 45 yaşın üzerindeki hastalar, Afro-Amerikanlar, 40 yaşın üzerinde PSA'sı 1 ng/ml ve 60 yaşında 2 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar prostat kanseri için yüksek riskli hastalığa sahiptir [58-61]. Konu ile ilgili gerekli bilgilendirme yapılan ve erken tanı konmasını isteyen hastalarda PSA testi ve digital rektal muayene (DRM) uygulanmalıdır [62]. Ancak hangi aralıklarla PSA testinin veya DRM'nin yapılacağına dair net bir bilgi bulunmamaktadır. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) ve Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) çalışmalarının verilerine bakıldığında yaşam beklentisi 15 yılın altında olanlarda taramanın herhangi bir yararının olmadığı ortaya çıkmıştır. Ancak günümüzde yaşam beklentisini değerlendiren herhangi bir araç olmamakla birlikte en az yaş kadar komorbiditelerin de yaşam beklentisinin değerlendirilmesinde önemlidir [63].

2.2.4.2 Klinik Tanı

2.2.4.2.1 Digital Rektal Muayene (DRM)

Çoğu prostat kanseri periferik zonda lokalizedir ve volümü 0,2 ml den büyükse DRM ile tespit edilebilir. PSA'dan bağımsız olarak şüpheli DRM ile prostat kanserli hastaların %18'ine tanı konulabilmektedir [64].

2.2.4.2.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA kansere spesifik olmayıp organa spesifiktir ve benign prostat hiperplazisi, prostatit ve malign olmayan diğer durumlarda da yükselebilir. Bağımsız bir değişken olarak PSA, DRM veya transrektal ultrasondan (TRUS) daha iyi bir kanser belirleyicisidir [65]. PSA için üzerinde fikir birliği sağlanmış, bir normal değer aralığı yoktur [66]. Literatürde PSA değeri 1 ng/mL'nin altında olan hastalarda bile PK riskinin %10 civarında olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur [67].

PSA'nın tanı değerini arttırmak için PSA türevleri denilen birtakım parametreler kullanılmaktadır. PSA dansitesi, PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat volümüne bölünmesi ile bulunur. Yüksek PSA dansitesi klinik önemli PKa ile ilişkilidir. PSA kinetiklerini ölçmek için iki metod mevcuttur. Bunlardan biri PSA velositesidir ki bu serum PSA'nın mutlak yıllık artışını göstermektedir. Diğeri ise PSA ikileme zamanıdır ve bu da zamanla serum PSA'daki üstel artışın ölçülmesi ile saptanır [68, 69]. PSA velositesi ve PSA ikileme zamanı PKa tedavisinde prognostik role sahiptir, ancak tanısal değeri sınırlıdır [70]. "Serbest PSA / Total PSA" (s/t PSA) oranı özellikle PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda BPH ile PKa'ı birbirinden ayırmada yardımcı olabilir. Serum PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan erkeklerde s/t PSA oranı 0,10'un altında olanlarda kanser oranı %56 civarındayken, 0,25'den büyük olanlarda bu oran %8'e kadar düşmektedir [71]. PSA değeri 10 ng/mL'den yüksek hastalarda veya kanserli hastanın takibinde kullanılmamaktadır. Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı 'Prostate Health Index' (PHI) testi (serbest ve total PSA ve pro-PSA isoform (p2PSA) kombinasyonu ile) ve '4 kallikrein' (4K) skor testi (serbest, total ve intact PSA ve kallikrein benzeri peptidaz-2 hK2 ölçümü ile bulunmaktadır) de şu anda piyasada mevcuttur. Her iki test de

PSA testi ile biyopsi kararı verilen hastalardaki gereksiz prostat biyopsisini azaltmayı amaçlamaktadır. Birkaç prospektif multisentrik çalışma PHI ve 4K testinin PSA değeri 2-10 olan hastalarda klinik anlamlı PKa'ni saptamada s/t PSA'dan daha iyi olduğunu göstermiştir [72-74]. Prostate cancer" gen 3 (PCA3) prostat spesifik prostat masajı sonrası idrarda saptanan mRNA biyobelirteçidir. Gleason skorundan bağımsız olarak PKa vakalarında artmakta olup, günümüzde esas olarak tekrarlayan negatif biyopsisi olan hastalarda PKa riskini öngörmede kullanılmaktadır [75-77]. SelectMDX test idrardan izole edilen bir diğer mRNA biyobelirteçtir. HOXC6 ve DLX1 mRNA seviyelerinin varlığı tahmini biyopsideki PKa riskini hem de yüksek dereceli kanser varlığını değerlendirmeyi sağlamaktadır [78].

2.2.4.2.3 Prostat Biyopsisi

Prostat biyopsisi PSA değerine ve/veya şüpheli DRM'e ve/veya görüntüleme nedeniyle uygulanır. Biyopsi öncesi yaş, ek hastalıklar ve terapötik sonuçlar değerlendirilmeli ve hasta ile tartışılmalıdır. Gereksiz biyopsileri önlemek için risk sınıflaması yapılmalıdır [79]. Tek başına sınırlı PSA yükselmesi ile biyopsi kararı alınmamalı ve birkaç hafta sonra tekrar aynı yöntemler ile PSA seviyesi doğrulanmalıdır [80, 81]. Asemptomatik hastada PSA'ı düşürmek için amprik antibiyotik kullanımı ise önerilmemektedir [82]. Ultrason klavuzluğunda hem transrektal hem de transperineal uygulanabilir. Daha öncesinde görüntüleme yapılmadığı takdirde her iki yöntemin birbirine üstünlüğü bulunmamakla birlikte enfeksiyon kontrolü açısından transperineal yöntemin daha düşük riske sahip olduğu bildirilmektedir [83].

Aşağıdaki durumlarda tekrar biyopsi kararı alınmalıdır:

- Artan veya sürekli yüksek seyreden PSA değeri
- Şüpheli DRM, kanser riski % 5-30 [64, 84]
- Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), risk %31-40[85, 86]
- Yaygın (multiple biyopsi bölgesinde mevcut, ≥ 3) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIIN), yaklaşık %30 risk[86, 87]
- HGPIIN'e eşlik eden birkaç adet atipik gland, yaklaşık %50 risk [88]

- Tek bulgu intraduktal karsinom ise, yüksek dereceli prostat kanseri gelişme riski > %90 [89]
- Pozitif multiparametrik MRG (mpMRG) bulguları

Saturasyon biyopsisi ile prostat kanseri saptama insidansı %30-43 arasındadır ve daha önceki biyopsilerde örneklenen kor sayısına bağlıdır [90].

Biyopsi yapılırken prostat bezinin periferal zonunun her bölgesinden parça alınmasına dikkat edilmeli, bu nedenle prostat bezi sağdan sola ve apeksten tabana kadar taranmalı, şüpheli DRM bulguları varlığında o bölgeden ayrıca örnekleme yapılmalıdır. Biyopsi sırasında rutin olarak 10-12 parça alınması önerilmektedir [91]. PKa tanısı koymak amacıyla prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P) yapılmamalıdır [92]. Transizyonel zon örnekleme ilk biyopside uygulanmamalı ve sadece tekrar biyopsilerde örneklenmelidir [93]. Biyopsi öncesi oral veya intravenöz antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Bu amaçla kinolon grubu önerilmekle birlikte artan kinolon direncine bağlı ciddi biyopsi sonrası enfeksiyonlar görülebilmektedir. Bundan dolayı biyopsi öncesi antibiyotik seçiminde bölgesel antibiyotik direnci göz önünde bulundurulmalıdır [94-96]. Düşük doz aspirin kullanımı prostat biyopsisi için mutlak kontraendikasyon değildir [97].

2.2.4.2.4 Klinik Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

Transrektal ultrason (TRUS): Gri skala TRUS prostat kanseri tespitinde güvenilir bir yöntem değildir. Bu nedenle, ultrason hedefli biyopsilerin sistematik biyopsilerin yerini alabileceğine dair bir kanıt yoktur [98].

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG): MpMRG'nin radikal prostatektomi ile korelasyonu yapıldığında T2 ağırlıklı görüntülemenin en az bir fonksiyonel görüntüleme tekniği ile olması Gleason skoru ≥ 7 tümörlerin saptanması ve lokalizasyonunda duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir [99-103]. Teorik olarak prostat biyopsisi öncesi mpMRG iki farklı strateji ile kullanılmaktadır. Birinci stratejide pozitif mpMRG bulgusu olan hastalarda MRG hedefli biyopsi sistematik biyopsiye ek olarak kullanılmakta, negatif MRG bulgusu olan hastalara da

sadece sistematik biyopsi uygulanmaktadır. İkinci stratejide ise mpMRG biyopsi öncesi triaj yöntemi olarak kullanılmaktadır. Pozitif mpMRG bulgusuna sahip olan hastalara MRG hedefli biyopsi uygulanırken, mpMRG's,i negatif olan hastalarda ise prostat biyopsisi uygulamamaya dayanmaktadır [104].

2.2.5 Prostat İğne Biyopsi Patolojisi

2.2.5.1 Mikroskopi ve Raporlama

PKa tanısı histoloji ile konmaktadır. Tanı kriterleri, kanserin patognomonik özelliklerini, kanser lehine ve kansere karşı özellikleri destekleyen majör ve minör özellikleri içerir. Şüpheli bir lezyon tespit edildiğinde yardımcı boyama ve ek (daha derin) kesitler düşünülmelidir [105-107]. Her biyopsi bölgesi örneklenen alana göre yeri ve histopatolojik özellikleri belirtilecek şekilde raporlanmalıdır [52]. İntraduktal karsinom, lenfovasküler invazyon ve ekstraprostatik yayılım tanımlandıysa raporlanmalıdır. İntraduktal karsinom gibi prostat kanseri kribriform patern de metastatik hastalık için prognostik faktördür ve PKa spesifik sağkalım ile ilişkilidir [108, 109]. Karsinom pozitif korların oranı ve her biyopsi korundaki tümör tutulumunun derecesi radikal prostatektomi materyalinin GS, tümör volümü, cerrahi sınır ve patolojik evresi ile koreledir ve biyokimyasal rekürrensi, radikal prostatektomi (RP) sonrası progresyonu ve radyoterapi (RT) başarısızlığını öngörmeyi sağlar. Bu parametreler RP ve RT başarısızlığından sonra patolojik evre ve seminal vezikül invazyonunu tahmin etmek için oluşturulan nomogramlarda yer almaktadır [110-112].

Karsinom pozitif bir prostat biyopsisi için bildirilmesi gereken zorunlu unsurlar şunlardır:

- Karsinom tipi
- Primer ve sekonder Gleason derecesi
- Yüksek dereceli karsinomun yüzdesi
- Karsinomun yayılımı

- Ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVI), intraduktal karsinom/kribriiform patern, perinöral invazyon (PNI)
- 2014 ISUP evresi [104]

Tablo 2.4: Radikal prostatektomi spesimenlerinde yapılan patolojik incelemelerde belirtilmesi gereken parametreler [104].

Histopatolojik Tip
<ul style="list-style-type: none">• Adenokarsinomun Tipi (Konvansiyonel asiner veya duktal gibi)
Histolojik Evre
<ul style="list-style-type: none">• Primer ve Sekonder Gleason Skoru• Eğer varsa Tersiyer Gleason Skoru• Total Gleason Skoru / ISUP 2014 Derecesi Gleason 4 veya 5 varsa yaklaşık yüzdesi
Tümör Nicelikleri (Opsiyonel)
<ul style="list-style-type: none">• Prostattaki tümör yüzdesi• Dominant tümör nodülünün boyutları/hacmi
Patolojik Evreleme (pTNM)
Ekstraprostatik uzanım varsa; <ul style="list-style-type: none">• Fokal/genel ayrımı yapılmalı, yer belirtilmeli, seminal vezikül tutulumu belirtilmeli Lenf nodu varsa; <ul style="list-style-type: none">• Yerleri, değerlendirilen lenf nodu sayısı ve tutulum gösteren lenf nodu sayısı belirtilmeli
Cerrahi Sınır
<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi sınır (CS) pozitifliği varsa yeri belirtilmeli
Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Lenfovasküler invazyon / Anjiyoinvazyon varlığı• Dominant tümörün lokasyonu• Intraduktal karsinom / Kribriiform yapı varlığı

2.2.6 Klinik Evreleme

2.2.6.1 T Evresi

Ekstraprostatik uzanım, karsinom dokusunun periprostatik yağ dokusuna ulaşması veya prostat kapsülünü aşarak nörovasküler demet ve mesane boynu gibi dokulara uzanması olarak tanımlanır ve bu durum TNM evrelemesinde T3a evresine denk gelir. Seminal vezikül invazyonu varlığındaki klinik evre ise T3b olarak adlandırılır [104].

2.2.6.2 DRM, PSA Seviyesi ve Biyopsi Bulguları

İlk değerlendirme lokal tümör evresidir, burada organa sınırlı (T1/T2) ve ekstraprostatik hastalık olup olmadığı ayırımı yapılır ve bu sayede tedavi kararı şekillendirilir. DRM ile tümör evresi arasında hastaların yaklaşık %50'sinde pozitif korelasyona mevcuttur. Ancak bu hastalarda DRM ile daha düşük evreleme riski de unutulmamalıdır [113].

Serum PSA değeri tümör evresi ile artmaktadır, ancak son patolojik evreyi öngörmeye sınırlı değere sahiptir [114]. Prostat iğne biyopsisinde kanserli dokunun yüzdesi pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve organa sınırlı olmayan hastalığı güçlü bir belirleyicidir [114].

2.2.6.3 TRUS

Transrektal ultrason, DRM'den organla sınırlı hastalığı öngörmeye daha üstün değildir [115]. Transrektal ultrasonla elde edilen tekniklere bakıldığında (örneğin, 3D-TRUS, renkli Doppler), evreleme için tavsiye edilecek yeterli doğrulukta T2 ve T3 tümörleri arasında ayırım yapamamaktadır [116, 117].

2.2.6.4 mpMRG

MpMRG T2 ağırlıklı görüntüleme lokal evreleme için en yararlı görüntüleme yöntemidir. MpMRG 1.5 tesla ile yapılan meta-analiz çalışmalarında T3 evre tümör için yüksek özgüllük ve düşük duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır [118]. MpMRG mikroskopik ekstraprostatik yayılımı göstermede yetersizdir. Periprostatik yağlı dokuda radial uzanımı arttıkça duyarlılığı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada radial yayılım <1 mm'den >3 mm'ye çıktığında ekstraprostatik yayılımı saptama oranının %14'den %100'e çıktığı saptanmıştır [119]. EPE ve SVİ tespitinde 3 Tesla mpMR'nin kullanımı özgüllüğü arttırmakla beraber, görüntüleri yorumlayan radyoloji uzmanının bu alandaki tecrübesi sonuçlar üzerinde kritik önem taşımaktadır [118, 120]. Düşük risk PKa hastalarında fokal (mikroskopik) ekstraprostatik yayılım açısından düşük özgüllüğe sahip olmasından dolayı hastalarda mpMRG'nin lokal evrelemede kullanımı önerilmemektedir [121-123]. Ancak seçilmiş düşük riskli hastalarda tedavi planı açısından kullanışlı olabilir [124].

2.2.6.5 N-evresi

2.2.6.5.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Abdominal BT ve T1-T2 ağırlıklı görüntülemelerde nodal boyut ve morfolojiye bakılarak indirekt olarak nodal invazyon değerlendirilebilir. Metastatik olmayan lenf nodlarının normal boyut aralığı farklı anatomik bölgelere göre değişebilir. Genellikle kısa aksı pelviste 8 mm'den pelvis dışı bölgelerde 10 mm'den büyük olan lenf nodları malign olarak kabul edilse literatürde net bir eşik değeri mevcut değildir [125, 126]. Gleason skoru 8'in altı PSA değeri 20 ng/ml'nin altındaki veya lokalize hastalığa sahip olan hastalarda lenf noduna olan mikroskopik invazyonun BT ile tespiti %1'in altındadır [127-129].

2.2.6.5.2 Kolin PET/BT

¹¹C veya ¹⁸F-kolin pozitron emisyon tomografi (PET)/BT lenf nodu metastazını saptamada yüksek özgüllüğe sahiptir ancak duyarlılığı %10-73 gibi geniş bir aralığa sahiptir [130, 131]. Kolin PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirildiği bir meta-analizde pelvik lenf nodu metastazı için sırasıyla %62 ve %92 olarak belirtilmiştir [132].

2.2.6.5.3 Prostat-spesifik Membran Antijen PET/BT

⁶⁸Ga veya ¹⁸F ile işaretlenmiş prostat-spesifik membran antijen PET/BT (PSMA PET/BT) yüksek lezyon saptama oranı, kullanımını gün geçtikçe arttırmaktadır. Diğer malignitelerde prostatik olmayan dokularda yüksek PSMA ekspresyonuna bağlı yalancı pozitifliğe neden olsa dahi PSMA prostat dokusu için yüksek özgüllüğe sahiptir [133-135]. Yüksek riskli prostat kanserine sahip ve kemik taraması negatif olan 51 hastanın PSMA PET/BT ve lenf nodu diseksiyonu karşılaştırıldığı prospektif ve çok merkezli bir çalışmada hasta bazında PSMA PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %53 ile %86 bulunmuştur. Maksimal metastaza uğramış lenf nodu uzunluğu ise saptanan ve gözden kaçan uzunluklar sırasıyla $13,1 \pm 7,7$ mm ve $3,9 \pm 2,7$ mm olarak bulunmuştur [136].

2.2.6.6 M-evresi

2.2.6.6.1 Kemik Taraması

PKa'nin kemik metastazının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntem ^{99m}Tc kemik sintigrafisidir (KS). Güncel bir meta-analizde hasta ve lezyon seviyesinde duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %79 ve %82, %59 ve %75 olarak bulunmuştur [137]. KS'nin tanısal verimliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, PSA değeri, klinik evre ve tümör Gleason skorunun pozitif kemik taramasının bağımsız değişkenleri olduğu bulunmuştur [138]. Literatürde KS hakkında yapılmış, 23 ayrı çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir araştırmada serum PSA değerine göre KS'nin pozitif çıkma oranları PSA<10ng/mL ise %2,3; PSA 10,1-19,9 ng/mL ise %5,3 ve PSA 20,0-49,9 ng/mL ise %16,2 olarak bulunmuştur. Bunun dışında semptomatik hastada PSA değeri, Gleason skoru veya evreye bakılmaksızın KS'nin uygulanması gerektiği de belirtilmiştir [125].

2.2.6.6.2 Diğer Yöntemler

¹⁸F-Sodyum florid (¹⁸F-NaF) PET-BT, KS'e kıyasla benzer özgüllüğe sahip olmakla birlikte duyarlılık açısından daha üstündür. Ancak LN metastazlarını ayırt etmedeki başarısızlığı ve KS'e göre daha yüksek olan maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır [139, 140].

Yüksek riskli PKa hastalarında kemik metastazlarının saptanmasında difüzyon ağırlıklı tüm vücut ve aksiyel MRG, kemik taraması ve hedefe yönelik konvansiyonel radyografi yöntemlerine göre daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir [141, 142]. Kemik metastazlarının hasta bazında değerlendirildiği bir meta-analizde, MRG'nin kolin PET/BT ve KS'den daha duyarlı olduğu bulunsa da en yüksek özgüllüğe sahip yöntemin kolin PET/BT olduğu belirtilmiştir [137].

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin ilk evrelemedeki yerine dair sınırlı kanıtlar mevcuttur. Mevcut kanıtlara bakıldığında kolin PET/BT, MRG ve PSMA PET/BT, lenf nodu ve kemik metastazlarının saptanmasında KS ve abdominopelvik BT'e göre daha duyarlı yöntemlerdir. Daha duyarlı yöntemlerin PKa'nin ilk evrelemede KS ve abdominopelvik BT'nin yerini

alabileceği düşünülse de mevcut verilerle erken saptanan metastazların ne gibi bir klinik fayda sağlayacağı bilinmemektedir [143].

2.2.7 Sağlık Durumu ve Yaşam Beklentisini Değerlendirme

PKa'nin tarama, tanı ve tedavisi ile ilgili klinik kararlar verilirken hastanın sağlık durumunun ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesi önemlidir. Aktif tedavi orta ve yüksek riskli PKa hastalarında çoğunlukla faydalıdır ve uzun sağkalım sağlamaktadır. Lokalize hastalıkta tedaviden fayda görmesi için hastanın beklenen yaşam süresinin on yıldan fazla olması gerekmektedir. İleri yaş ve kötü sağlık durumu olan hastalarda cerrahi tedavinin aktif izleme göre PKa-spesifik mortalite ve yaşam beklentisinde küçük bir faydaya sahip olduğu düşünülmektedir [144]. PKa'e bağlı ölümlerin %75'i 75 yaş ve üzeri hastalarda görülmektedir. Muhtemelen bunun nedeni ileri yaştaki hastalarda hastalığın daha ileri evre saptanmasından dolayı olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 75 yaş üzerindeki orta-yüksek risk PKa sahip hastaların %41'ine küratif tedavi uygulanırken bu oran 65-74 yaş grubunda %88'dir [145-148].

Lokalize PKa'inde RP yapılan hastalarda kansere özgü olmayan ölümlerin majör belirleyicisi komorbiditelerdir. PKa nedeniyle aktif tedavi almayan hastalar, on yıldan sonra yaştan ve tümör agresifliğinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde mevcut komorbiditeler nedeniyle hayatını kaybetmiştir [149, 150].

Hastaların beslenme durumu son üç aydaki mevcut kilolarındaki değişikliklere göre değerlendirilmelidir. Kişinin son 3 ayda %5'den az kilo kaybı mevcutsa iyi beslenme durumunu olduğunu, %5-10 kilo kaybı malnutrisyon riskinin olduğunu %10'dan fazla kilo kaybında ise ciddi malnutrisyonun olduğunu göstermektedir [151].

2.2.8 Prostat Kanserinde Prognostik Belirteçler

2.2.8.1 Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu (UPA)

Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu eksenini, tümör büyümesinin çeşitli evrelerinde ve ekstraselüler matriksin yıkımında yer alan bir süreçtir. Bu nedenle potansiyel bir belirteçtir. Bir serum proteazı olan uPA, reseptörüne

(uPAR) bağlanarak aktive olur ve plazminojeni plazmine dönüştürüp, ekstrasellüler matriks proteinlerinin yıkımından sorumlu diğer proteazları aktive eder [152]. Radikal prostatektomi spesimenlerinde immunohistokimyasal olarak gösterilen uPA ve inhibitörlerinin (PAI-1), agresif kanser nüksü ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [153].

2.2.8.2 Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF- β 1) ve Interlökin-6 (IL-6)

TGF- β -1, proliferasyon, immun yanıt, diferansiyasyon ve anjiyogeneziste rol alan bir büyüme faktörüdür. IL-6'da immun yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları etkileyen bir sitokindir. Yapılan çalışmalar, her 2 sitokinin de prostat kanserinin agresifliği ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [152]. Bu bulgulara dayanarak, Kattan ve arkadaşları radikal prostatektomi sonrası nüksü öngören, geçerliliği kanıtlanmış standart prognostik nomogramlarına, TGF β -1 ve IL-6'yı da yerleştirmiş ve yeni bir model oluşturmuştur. Buna göre, bu kombinasyon, standart nomogramın öngörücü doğruluk oranını %75'ten %84'e yükseltmiştir [154].

2.2.8.3 Endoglin (CD105)

Endoglin damar endotelinde bulunan bir transmembran glikoproteindir. Görevi, TGF-beta-1 ve TGF-beta-3'ün hücre yüzeyi reseptörü olarak görev almak ve endotelial hücre proliferasyonunda TGF-beta'ya bağlı süreçleri, dolayısıyla

anjiyogenezisi düzenlemektir [152]. Anjiyogeneziste rol aldığının keşfedilmesi üzerine yapılan çeşitli çalışmalar endoglinin prostat kanseri progresyonu ve metastazlarındaki yerinin belirlenmesine yönelik olmuş ve prostat kanser dokusunda yeni gelişmemiş damar yapılarında daha fazla endoglinin bulunduğunu ortaya çıkarmıştır [155]. Bunun dışında yapılan bir başka çalışmada preoperatif değerlendirilen serum endoglin düzeyinin bölgesel lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi gösterilmiştir [156].

2.2.8.4 Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)

Prostat spesifik membran antijeni hücre membran proteinidir. Neredeyse sadece prostat dokusunda bulunması ve kanserin her evresinde aşırı

eksprese olması dikkat çekicidir [157]. Yüksek riskli prostat kanseri hastalarının incelendiği bir çalışmada, yüksek PSMA ekspresyonunun biyokimyasal nüksü öngörmeye bağımsız bir faktör olduğu, bu nedenle adjuvan tedavi planlamada değerli olabileceği vurgulanmaktadır [158].

2.2.8.5 Alfa-metil Acil Koenzim-A rasemaz (AMACR)

AMACR dallanmış zincir yağ asidi ve yağ asidi türevlerinin beta-oksidasyonu,

safrası asidi biyosentezinde görevlidir [159, 160]. AMACR prostat dokusunda çok fazla üretilmektedir ayrıca prostat kanserinde de AMACR geni aşırı ekspresyonu mevcuttur [161, 162]. Yapılan çalışmalarda AMACR'ın azalmasının prostat kanserinde artmış biyokimyasal rekürrens ve kötü prognozla ilişkisinin olduğu ortaya çıkmıştır [163].

2.2.8.6 İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü ve İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBPs)

IGF-1 ve IGF-2, iki reseptörü (IGFR1, IGFR2) ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP1-6) insülin benzeri büyüme faktörü sistemini oluşturmaktadır. IGF-1 normal ve neoplastik hücre büyümesinde güçlü bir uyarıcıdır ayrıca prostat epitel hücrelerinde anti-apoptotik etkiye sahiptir [164]. IGF-1 için ana bağlayıcı protein IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) tür ve IGF-1'in biyoyararlanımı üzerine etkisi mevcuttur [165]. IGFBP-3 geni hücre yaşlanma ile ilişkilidir ve prostat hücre hatlarında ekspresyonu zamanla azalmaktadır [166]. Mehta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada düşük IGFBP-3 değerleri artmış agresif ve metastatik prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur [167].

IGFBP-2 prostat epitel hücrelerinde ana bağlayıcı protein olup yüksek seviyeleri prostat kanseri ile ilişkilidir. Ayrıca IGFBP-2 seviyeleri ile agresif özelliklerden yüksek Gleason skoru, seminal vezikül tutulumu ve ekstraprostatik yayılım ile ters bir ilişkiye sahiptir [168]. Preoperatif IGFBP-2 ve IGFBP-3'ün beraber değerlendirilmesinin prostat kanser prognozunda kullanışlı olabileceği belirtilmektedir [168].

2.2.8.7 Prostat Kök Hücre Antijeni (PSCA)

PSCA esas olarak prostatta eksprese edilen bir glikosilfosfatidil inositol bağlantılı hücre yüzey antijenidir ve proliferasyon veya sinyal iletimi gibi kök hücre fonksiyonlarında rol oynadığı düşünülmektedir [169]. Güncel çalışmalar PSCA'nın düşük ekspresyonunun prostat kanserinin metastatik progresyonu ile ilişkili olduğunu ve aşırı ekspresyonunun ise erken evre hastalıkla ilişkili olduğunu belirtmektedir [170].

2.2.8.8 Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN)

PTEN 10. kromozomda kodlanan bir fosfataz olup 3,4,5 fosfotidilinozitol trifosfatın defosforilasyonundan sorumludur ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (PKB) yolağındaki ikincil mesajcıdır [171]. Prostat kanserinde azalan PTEN gen ekspresyonu ve artan PI3K aktivasyonu, yüksek Gleason skoru, ileri evre ve androjen direncinin gelişimi ile ilişkilidir [172]. PTEN delesyonu veya mutasyonu lokalize kanserlerin %20-40'ında metastatik kanserinin %60'ında tanımlanmıştır [172-175].

2.2.8.9 TMPRSS2-ERG Gen Füzyonu

'Cancer Outlier Profile Analysis (COPA)' sık rastlanan epiteliyal tümörlerde görülen değişimlerin en önemlilerini fluorescent in situ hybridisation (FISH) yöntemi ile DNA mikrodizinler kullanarak analiz etmekte ve özetlemektedir. Buna göre, prostat kanseri olgularının neredeyse %90'unda, androjenlerle regule edilen TMPRSS2 geni ile ETS (erythroblast transformation-specific) transkripsiyon ailesi faktörlerinden ERG geninin füzyonu göze çarpmaktadır [176]. TMPRSS2-ERG onkogeni hücre migrasyonunda görevli plexin B1'i arttırarak kanserin metastatik faza ilerlemesini sağlar [177]. Literatürde birkaç prospektif gözlemsel çalışma prostat kanserinde TMPRSS2-ERG füzyonunun önemli bir prognostik belirteç olduğunu belirtmiştir [178, 179].

2.2.9. Kanser ve Lenfosit Alt Tiplerinin İlişkisi

Bağışıklık sistemi ve bu sistemin hücresel elemanları çeşitli kanserlerin gelişmesini önlemede en önemli paya sahiptir. Çeşitli gözlemsel çalışmalarda bağışıklık sisteminde yetmezliğe yol açan HIV enfeksiyonu olan hastalarda veya organ nakli nedeniyle bağışıklık sistemi baskılayan

ilaç kullanan hastalarda kanser saptama oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [180, 181]. Birçok çalışmada immün cevabın bağışıklık sisteminin devamlılığında ve kanser hücrelerinin kontrolünde çok önemli role sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu immün yanıt sıklıkla hücre aracılı bağışıklık ile sağlanmaktadır. CD4 + ve CD8+ T hücreleri, hücre aracılı immünitede ana lenfosit tipleridir ve tümörlere karşı etkili immün yanıtların oluşmasında merkezi bir rol oynarlar [182]. CD8+ T hücreleri tümör hücrelerinin üzerindeki klas 1 MHC tümör antijenini tanımlar ve direk hücre ölümünü sağlar. Bunun dışında tümör spesifik T lenfositlerinin (CTL) cevabının antijen sunan hücrelerin üzerindeki klas 2 MHC moleküllerini tanıyan CD4+ T lenfosit üzerinden tümöral antijenleri tanıyabildiği düşünülmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda CD8+ T lenfosit yokluğunda CD4+ hücreleri tek başına tümör hücrelerini elimine edebildiği gösterilmiştir [183, 184]. Ancak efektif bir tümör eliminasyonu için hem CD4+ hemde CD8+ hücrelere ihtiyaç vardır [185].

Doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreleri kemik iliğinde üretilir, lenfoid ve lenfoid olmayan dokulara yerleşir ve periferik kanda %5-15 oranında bulunurlar [186]. Viral olarak enfekte olmuş, hasar görmüş veya transforme edilmiş malign hücrelerin yok edilmesinde esas olarak sitotoksik aktivite uygulayarak rol oynar. Bu sitotoksisteyi iki şekilde uygular. Bunlardan biri granzim B ve perforin gibi litik enzimlerin etkisi, bir diğeri ise transforme veya hasar görmüş hücrelerin üzerindeki reseptörlerin tanımlanması ve takiben hedef hücrenin apoptozu ile gerçekleşmesidir [187]. B hücreleri ise antikor üretimi yoluyla immün yanıtı ve enflamasyonu pozitif olarak modüle ettiği ve antijen sunumu yoluyla T hücresi aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağladığı bilinmektedir. Özellikle tümöre karşı B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşerek tümöre özgü antikorlar oluşturduğu bilinmektedir [188, 189].

Çeşitli çalışmalar, farklı kanser türlerine sahip hastaların periferik kanındaki CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin ve CD4 + / CD8 + oranlarının sıklığındaki değişiklikleri bildirmiştir. Bazı çalışmalarda çeşitli kanser türlerinde CD4 + / CD8 + oranının normal olduğu bildirilse de CD4 + / CD8 + oranının CD4+ T lenfosit yüzdesindeki azalmanın kolon, mide ve özofageal kanserler ile ilişkisinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Meme kanseri ile

periferal kanda lenfosit alt tiplerindeki değişikliklerin değerlendirildiği iki farklı çalışmada da CD4+, CD8+ yzdelerinde ve CD4 + / CD8 + oranında kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık görülmediği belirtilmiştir [190, 191]. Sheu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tümörü infiltrere den CD4+ miktarındaki azalmaya bağlı olarak CD4 + / CD8 + oranında tersi yönde bir değişikliğin servikal karsinomda hızlı tümör büyümesi ve lenf nodu metastazı ile yüksek ilişkisinin olduğunu belirtmiştir [192]. Tam tersi olarak CD4+ T lenfosit yzdesinin artmasına bağlı olarak CD4 + / CD8 + oranındaki artışın meme, renal, özofageal ve küçük hücreli akciğer kanserinde lenf nodu metastaz ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu saptanmıştır [193].

Geçmişte yapılan çalışmalarda T ve/veya NK hücrelerinin malign lenfoma ve akut myeloid lesmide (AML) progresyonda kritik bir role sahip olduğu düşünülse de hematolojik malignitelerde immun sistemin rolü tam olarak anlaşılamamıştır [194-196]. AML'de immün hücreleri değerlendiren çoğu çalışma fonksiyonel anormallikleri ele almıştır, ancak sadece birkaç alışma T ve / veya NK hücrelerinin nispi veya mutlak sayısının AML'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca, eşitli AML alt tiplerine sahip hastalar arasında lenfosit alt tiplerinin de farklı olduğu bulunmuştur [196-199].

Geleneksel olarak kemoterapinin immünosüpresif olduğu düşünülse de hücre ölümünün (apoptoz) bağışıklık sistemini tetiklediği ve bazı kemoterapi türlerinin sitotoksik lenfosit cevabını artırabildiği ve kalıcı anti-tümör bağışıklığı sağlayabildiği gibi yeni bir kavram ortaya çıkmıştır [200]. Kemoterapinin oluşturduğu hücre ölümü tümör antijenlerinin salınımına neden olduğu ve bu sayede antijen sunan hücrelerin uyarıldığı ve tümör spesifik CD8+ T hücrelerin aktive olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, tedavi öncesi değerlendirilen bağışıklık durumu, kemoterapinin kanser hücrelerini ortadan kaldırma yeteneğinin tahmin edilmesinde yardımcı olabilir [201]. Yapılan araştırmalar bağışıklık sistemi ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimin tümör progresyonu açısından kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir [202, 203]. Meme kanseri ve tümör infiltr eden lenfositler (TILS) arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda çelişkili olmasına karşın, günümüzdeki sonuçlar lenfositik infiltrasyonun iyileşiş

neo-adjuvan kemoterapi sonuçları ve iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir [204, 205].



GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu tarafınca tarih 18.04.2017 ve 2017/0152 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne 10.11.2016- 10.12.2018 tarihleri arasında başvuran, yapılan tetkiklerinde prostat kanseri tanısı alan ve açık retropubik radikal prostatektomi (RRP) kararı verilen hastalar dahil edilmiştir. Prostat kanseri tanısı alan ancak cerrahi tedavi uygulanmayacak hastalar, prostat kanseri dışında ayrı bir maligniteye sahip hastalar ve retropubik radikal prostatektomi sırasında ek cerrahi yapılacak hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada gerekli bilgilendirmeleri yapılan ve çalışma onam formu imzaları tamamlanan 137 prostat kanseri tanılı hastanın ameliyat öncesi bir adet hemogram tüpüne kan örneği alınmıştır. Çalışmaya alınan 137 hastanın yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), PSA değeri, klinik T evresi, D'Amico risk klasifikasyonu, TRUS biyopsi sonuçları, retropubik radikal prostatektomi patolojik sonuçları kayıt altına alınmıştır. Bunun dışında takiplerinde biyokimyasal nüks varlığı, nüks süresi, klinik progresyonu varlığı, upgrade varlığı, progresyon süresi, uygulanan adjuvan tedavi çeşidi (Radyoterapi, kemoterapi, androjen deprivasyon tedavisi ve bunların kombinasyonları) ve güncel sağkalım durumu değerlendirilmiştir. Ayrıca ameliyat hazırlıkları sırasında alınan rutin kan tetkiklerinde AST, ALT, hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit ve lökosit değerleri kayıt altına alınmıştır. Hastaların çalışma için ameliyattan bir gün öncesi bir adet hemogram tüpüne alınan kan örneklerinden CD3+ T lenfosit, CD19+ B

lenfosit, CD 16/56 NK hücreleri, CD4+ yardımcı T lenfosit, CD8+ sitotoksik T lenfosit ve CD45 total lenfosit yüzdeleri değerlendirilmiştir. Ayrıca çıkan sonuçlara göre hastaların APRI skoru ve CD4+/CD8+ oranı hesaplanmıştır.

3.2 KAN ÖRNEKLERİNİN BİYOKİMYASAL ANALİZİ

Çalışmada incelenmek üzere alınan kan örnekleri, Göztepe Eğitim Araştırma Laboratuvarında akım sitometri yöntemi kullanılarak lenfosit alt grupları (CD4, CD8, CD3, CD19, CD16, CD56, CD45) çalışıldı. İmmünofenotiplendirme için Becton Dickinson marka flowsitometri cihazının FACS CANTO II modeli kullanıldı. Lenfosit alt grupları işlem öncesi yüzey antijenlerine göre florokrom boyalar ile boyandı. CD4 yüzey antijeni PhycoerythrinCyanin 7 (PE-Cy7), CD8 yüzey antijeni Allophycocyanin (APC), CD3 yüzey antijeni Fluorescein Isothiocyanate (FITC), CD19 yüzey antijeni Peridinin-chlorophyll proteins (PerCP-Cy5.5), CD16-56 yüzey antijeni Phycoerythrin (PE), CD45 yüzey antijeni APC-H7 florokrom boyası ile işaretlendi. İşaretlenmiş lenfosit yüzey antijenleri akım hücre ölçer cihazından geçirildi. Hücreler saçılan floresan yoğunluğuna göre gruplara ayrıldı. Lenfosit alt grup yüzdeleri elde edildi. Sonuçlar logaritmik ve lineer olarak histogramda gösterildi (Şekil 3.1).

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
S.B. GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ
FLOW SİTOMETRİ LABORATUVARI

ADI-SOYADI:
CİNSİYET:
YAŞ:

ÖRNEK TİPİ: PERİFERİK KAN (EDTA)

ÖRNEK NUMARASI:

GÖNDEREN DR:

ÖRNEK KABUL TARİHİ VE SAATİ: 12.07.2018/14:00

ANALİZ TARİHİ VE SAATİ: 12.07.2018/16:30

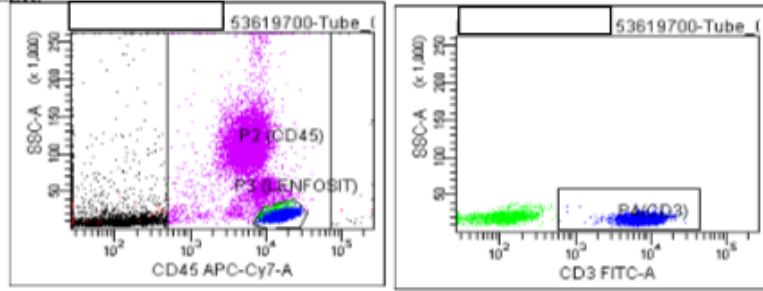
RAPORLAMA TARİH VE SAATİ: 13.07.2018/13:30

ANALİZ:

Metin

Lyse/Wash yöntemiyle hazırlanan periferik kan örneklerinde lenfosit popülasyonu kaplanıp, 20000 hücre sayılarak analiz gerçekleştirilmiştir.

GRAFİKLER:



YÜZEY BELİRTEÇLERİ:

CD45/SSC GRAFIGİNDE BELİRLENEN TOTAL LENFOSİT ORANI (yaklaşık)(%): 33.6

HASTANIN AYNI TARİHLİ TAM KAN SAYIMINDAKİ TOTAL LENFOSİT SAYISI (Hücre/mm³): 1500

YÜZEY BELİRTECİ	SONUÇ (% Lenfosit Kapısı)	NORMAL DEĞER*
CD3+ (T LENFOSİT)	67.1	57-86
CD19+ (B LENFOSİT)	7.7	3.5-15.5
CD16/56+ (NK HUCRESİ)	24.6	4.5-30
CD3+/CD4+ (YARDIMCI T LENFOSİT)	42.0	29-57
CD3+/CD8+ (SİTOTOKSİK T LENFOSİT)	23.7	13-47

Saygılarımızla,

Biyolog

Tıbbi Biyokimya Uzmanı

FLOW SİTOMETRİ ANALİZİ İLE ELDE EDİLEN SONUÇLAR TANI KOYDURUCU OLMAYIP, KLİNİK VE DİĞER LABORATUVAR SONUÇLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ UYGUNDUR.

FLOW SİTOMETRİ ANALİZİ BD FACSCANTO SİSTEMİ İLE, DATA ANALİZİ DIVA PROGRAMI İLE YAPILMIŞTIR.

*NORMAL DEĞERLER "JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 2003" TEN ALINMIŞTIR.

LABORATUVARIMIZ "Lösemi İMMUNFENOTİPLEMESİ" İCİN "UK NEQAS for Leukemia Immunophenotyping" DIŞ KALİTE KONTROL PROGRAMINA ÜYEDİR.

Şekil 3.1: 76 yaşında radikal prostatektomi patolojisi adenokanser Gleason 5+4, pT3bN1L1R1V0Mx olan hastanın preoperatif lenfosit alt tip sonuçlarının logaritmik ve lineer histogramı

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

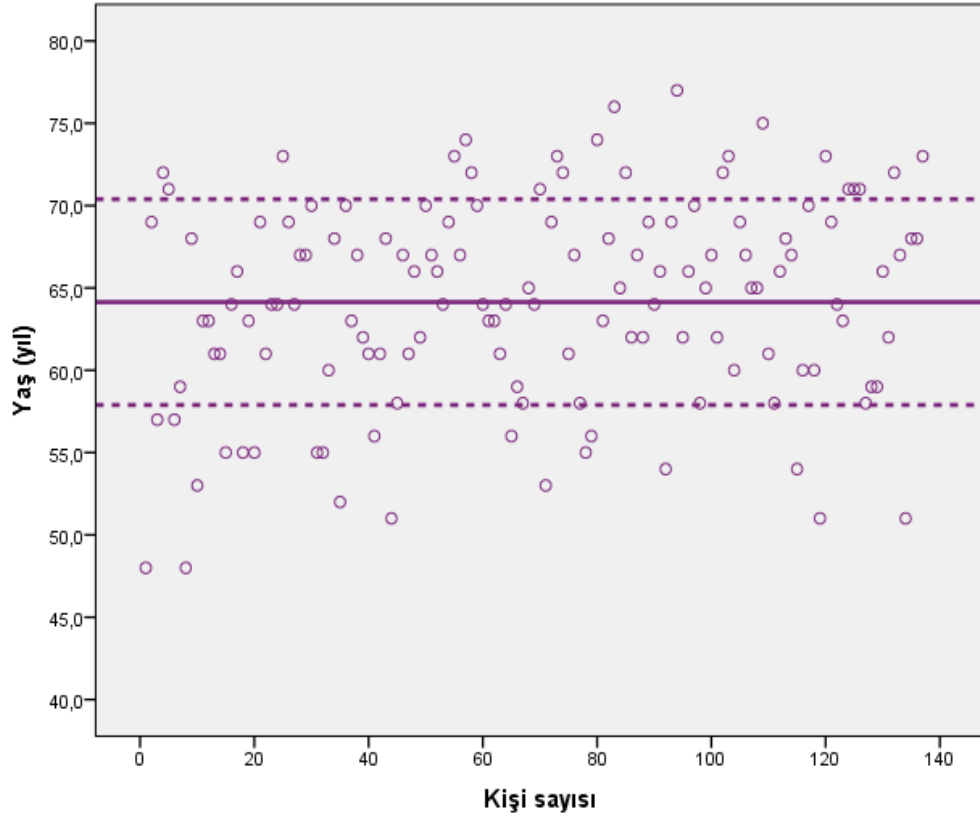
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 10.11.2016- 10.12.2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran prostat kanseri tanısı almış 137 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 48-77 arasında değişmekte olup ortalama yaş 64,14±6,25 yıldır. Hastaların kişi sayısına göre yaş dağılımı **Şekil 4.1'de** gösterilmiştir. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 4.1'de** tanımlanmıştır.

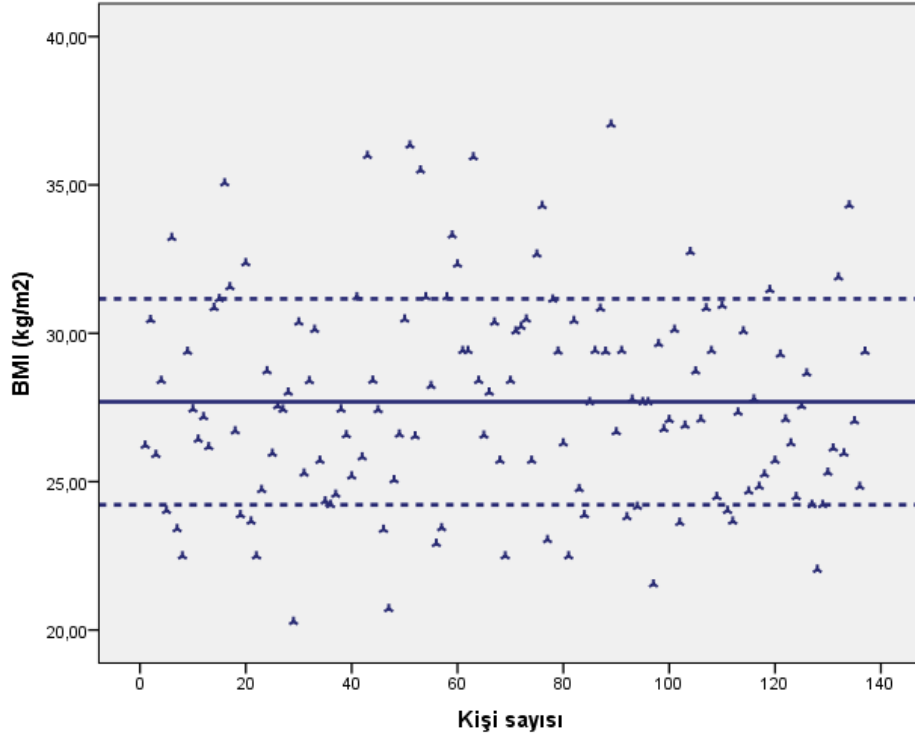
Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	48 – 77 (64)
	<i>Ort±Ss</i>	64,14±6,25
Boy (cm)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	150 – 187 (170)
	<i>Ort±Ss</i>	170,98±6,45
Kilo (kg)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	60 – 120 (80)
	<i>Ort±Ss</i>	80,97±11,29
VKİ (kg/m²)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	20,28 – 37,04 (27,43)
	<i>Ort±Ss</i>	27,69±3,47



Şekil 4.1: Hastaların kişi sayısına göre yaş dağılımı

Çalışmaya katılan olguların boy uzunlukları 150 ile 187 cm arasında değişmekte olup, ortalama **170,98±6,45 cm** olarak, kilo ölçümleri 60 ile 120 kg arasında değişmekte olup, ortalama **80,97±11,29 kg** olarak ve VKİ ölçümleri ise 20,28 ile 37,04 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama **27,69±3,47 kg/m²** olarak saptanmıştır. Hastaların kişi sayısına göre VKİ ölçümlerinin dağılımı **Şekil 4.2'de** gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Hastaların kişi sayısına göre VKİ ölçümlerinin dağılımı

Çalışmaya katılan olguların PSA ölçümleri 1,4 ile 158 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama $15,61 \pm 25,23$ ng/ml olarak saptanmıştır. Olguların %47,4'ünün (n=65) klinik T evresi (cT) 1 olarak gözlenirken, %52,6'sının (n=72) cT evresi 2 olarak gözlenmiştir. Olgular D'Amico risk kalsifikasyonuna göre değerlendirildiğinde %26,3'ünün (n=36) düşük riskli, %43,8'inin (n=60) orta riskli ve %29,9'unun (n=41) yüksek riskli hastalık olarak değerlendirilmiştir.

TRUS ile yapılan prostat biyopsi sonuçlarına göre 137 hastanın 48'inin (%35) Gleason skoru 3+3, 43'ünün (%31,3) 3+4, 15'inin (%10,9) 4+3, 16'sının (%11,7) 4+4, 11'inin (%8,1) 4+5 ve 4'ünün (%2,9) 5+5 olduğu saptanmıştır. TRUS ile yapılan prostat biyopsisindeki kanser oranı ise %0,1 ile %100 arasında değişmekte olup, ortalama $28,61 \pm 28,18$ olarak saptanmıştır.

Hastaların retropubik radikal prostatektomi (RRP) patoloji sonuçlarına bakıldığında; Gleason 3+3 olan 23 hasta (%16,8), 3+4 olan 44 hasta (%32,1), 4+3 olan 24 hasta (%17,5), 4+4 olan 21 hasta (%15,3), 4+5 olan 15 hasta (%10,9), 5+4 olan 7 hasta (%5,1), 5+5 olan 2 hasta (%1,5) ve 3+5 olan

1 hasta (%0,8) olarak saptanmıştır. Hastaların 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) evrelerine bakıldığında; ISUP evre 1 23 hasta (%16,8), evre 2 44 hasta (%32,1), evre 3 24 hasta (%17,5), evre 4 22 hasta (%16,1) ve evre 5 24 hasta (%17,5) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.2: Hastaların klinikopatolojik özellikleri-1

		n (%)
PSA (ng/ml)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,4-158 (8,2)
	<i>Ort±Ss</i>	15,61±25,23
cT	1	65 (47,4)
	2	72 (52,6)
D'Amico Risk Klasifikasyonu	Düşük risk	36 (26,3)
	Orta risk	60 (43,8)
	Yüksek risk	41 (29,9)
TRUS biyopsi Gleason Skoru		
GS 3+3		48 (35)
GS 3+4		43 (31,4)
GS 4+3		15 (10,9)
GS 4+4		16 (11,7)
GS 4+5		11 (8,1)
GS 5+5		4 (2,9)
TRUS Oran	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,1-100 (20)
	<i>Ort±Ss</i>	28,61±28,18
RRP patoloji Gleason Skoru		
GS 3+3		23 (16,8)
GS 3+4		44 (32,1)
GS 3+5		1 (0,8)
GS 4+3		24 (17,5)
GS 4+4		21 (15,3)
GS 4+5		15 (10,9)
GS 5+4		7 (5,1)
GS 5+5		2 (1,5)
ISUP 2014		
Evre 1		23 (16,8)
Evre 2		44 (32,1)
Evre 3		24 (17,5)
Evre 4		22 (16,1)
Evre 5		24 (17,5)
pN	Nx	76 (55,5)
	NO	57 (41,6)
	N1	4 (2,9)
RRP patoloji tümör oranı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,5-100 (15)
	<i>Ort±Ss</i>	22,31±22,24

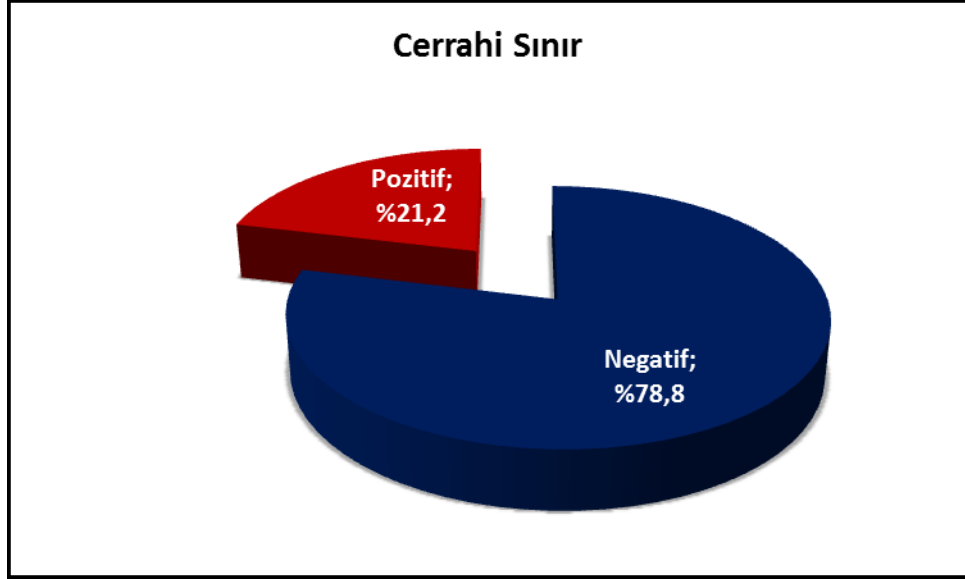
Bulgular

Olguların lenf nodu diseksiyon durumu değerlendirildiğinde hastaların %55,5'ine (n=76, Nx) lenf nodu diseksiyonu uygulanmazken %44,5'ine (n=61) uygulanmıştır. Lenf nodu diseksiyonu uygulanan 61 hastanın patolojik lenf nodu evresi değerlendirildiğinde 4 hastanın (%2,9) N1, 57 hastanın (%41,6) N0 olduğu saptanmıştır. Hastaların RRP'deki kanser oranları %0,5 ile %100 arasında değişmekte olup, ortalama $22,31 \pm 22,24$ olarak saptanmıştır. Hastaların klinikopatolojik özellikleri **Tablo 4.3**'te tanımlanmıştır.

Tablo 4.3: Hastaların klinikopatolojik özellikleri-2

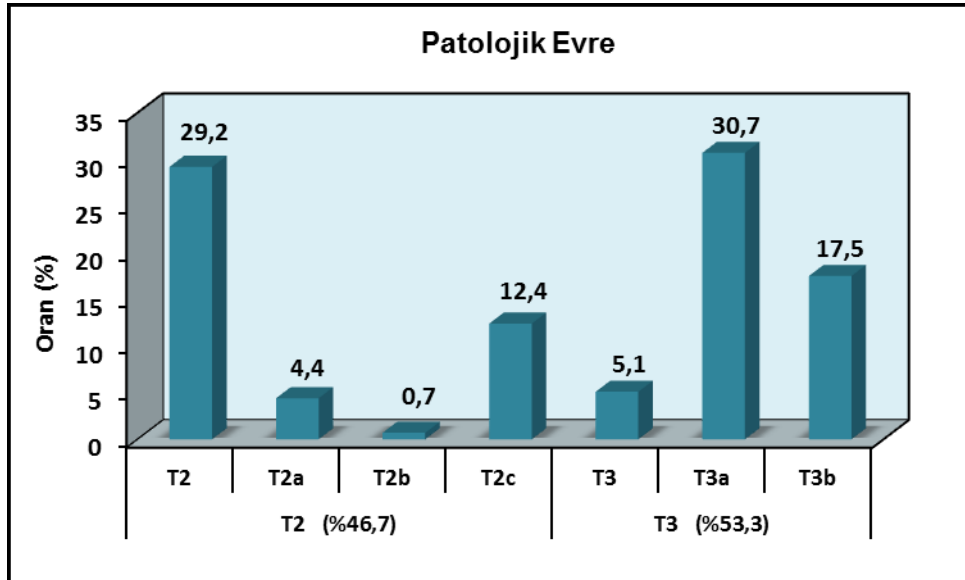
		n (%)
Cerrahi sınır	Yok	108 (78,8)
	Var	29 (21,2)
Patolojik evre	T2	64 (46,7)
	T3	73 (53,3)
	T2	40 (29,2)
	T2a	6 (4,4)
	T2b	1 (0,7)
	T2c	17 (12,4)
	T3	7 (5,1)
	T3a	42 (30,7)
T3b	24 (17,5)	
Biyokimyasal nüks	Yok	101 (73,7)
	Var	36 (26,3)
Nüks süresi (Ay)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1-24 (9)
	<i>Ort±Ss</i>	9,90±6,73
Klinik progresyon	Yok	134 (97,8)
	Var	3 (2,2)
Progresyon süresi (Ay)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3-10 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	5,67±3,79
Adjuvan tedavi	Tedavi (-)	102 (74,5)
	Tedavi (+)	35 (25,5)
Takip süresi (Ay)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2-24 (13)
	<i>Ort±Ss</i>	12,81±6,20

Olguların %21,2'sinde (n=29) cerrahi sınır pozitifliği gözlenirken, %78,8'sinde (n=108) cerrahi sınır negatif olarak değerlendirilmiştir (**Şekil 4.3**).



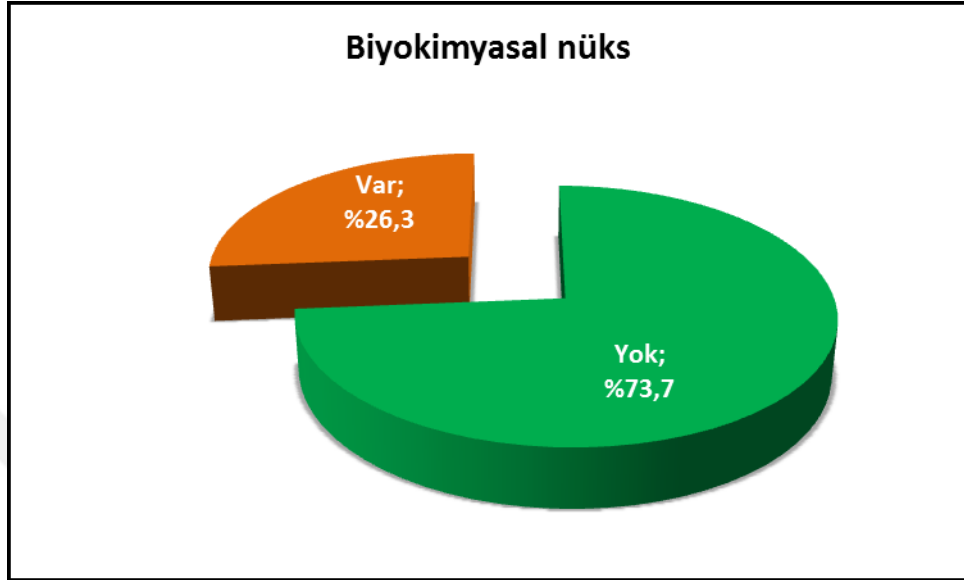
Şekil 4.3: Hastaların cerrahi sınır pozitif/negatif oranları

Olguların %46,7'sinin (n=64) patolojik evresinin T2 olduğu gözlenirken, %53,3'inin (n=73) patolojik evresinin T3 olduğu gözlenmiştir. Olguların %29,2'sinin (n=40) evresinin T2, %4,4'ünün (n=6) T2a, %0,7'sinin (n=1) T2b, %12,4'ünün (n=17) T2c, %5,1'inin (n=7) T3, %30,7'sinin (n=42) T3a ve %17,5'inin (n=24) T3b olduğu gözlenmiştir (**Şekil 4.4**).



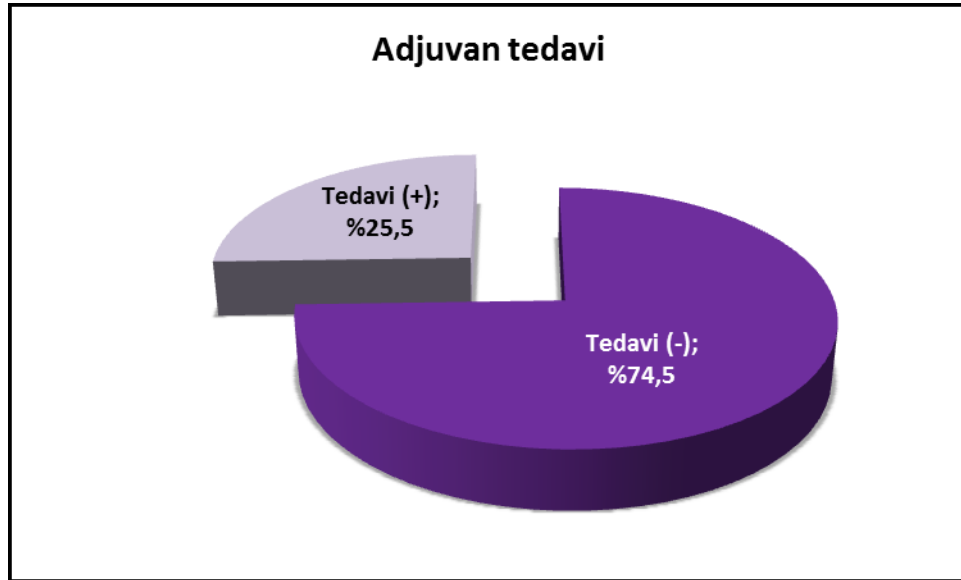
Şekil 4.4: Hastaların RRP patolojik T evresinin dağılımı

Olguların %26,3'ünde (n=36) biyokimyasal nüks gözlenmiştir. Nüks süresi 1 ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalama $9,90\pm 6,73$ ay olarak saptanmıştır (**Şekil 4.5**).



Şekil 4.5: Biyokimyasal nüks oranları dağılımı

Olguların %2,2'sinde (n=3) klinik progresyon gözlenmiştir. Progresyon süresi 3 ile 10 ay arasında değişmekte olup, ortalama $5,67\pm 3,79$ ay olarak saptanmıştır. Olguların %25,5'ine (n=35) adjuvan tedavi uygulanmıştır. Adjuvan tedavi alan 35 hastanın 9'una (%6,5) tek başına androjen deprivasyon tedavisi (ADT), 6'sına (%4,3) radyoterapi (RT), 1'ine (%0,7) kemoterapi (KT) ve 19'una (13,8) ADT+RT uygulanmıştır.



Şekil 4.6: Adjuvan tedavi oranları dağılımı

Olguların takip süreleri 2 ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalama $12,81 \pm 6,20$ ay olarak saptanmıştır.

Tablo 4.4: Periferik kanda lenfosit alt tiplerinin dağılımı

	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	
CD 3+ (T lenfosit) %	<i>Ort±Ss</i>	42,2-89,6 (74,1) 72,65±8,92
CD 19+ (B lenfosit) %	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,1-23,3 (9,4)
	<i>Ort±Ss</i>	10,23±4,47
CD 16/56+ (NK)%	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,4-55,6 (14,2)
	<i>Ort±Ss</i>	16,12±9,13
CD 3+/ CD 4+ (Yardımcı T lenfosit) %	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	19,7-73,3 (42,9)
	<i>Ort±Ss</i>	43,46±9,90
CD 3+/ CD 8+ (Sitotoksik T lenfosit) %	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	5,8-69,7 (25,9)
	<i>Ort±Ss</i>	27,52±9,91
CD 4+/ CD 8+ oranı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,28-7,83 (1,6)
	<i>Ort±Ss</i>	1,93±1,23
Total Lenfosit Oranı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	9,9-75,7 (27,8)
	<i>Ort±Ss</i>	28,42±9,91

Olguların CD 3+ (T Lenfosit) değerleri %42,2 ile %89,6 arasında değişmekte olup, ortalama $72,65 \pm 8,92$ olarak; CD 19+ (B Lenfosit) değerleri %1,1 ile %23,3 arasında değişmekte olup, ortalama $10,23 \pm 4,47$ olarak; CD 16/56+ (NK) değerleri %1,4 ile %55,6 arasında değişmekte olup, ortalama $16,12 \pm 9,13$ olarak; CD 3+/ CD 4+ (Yardımcı T Lenfosit) değerleri %19,7 ile

Bulgular

%73,3 arasında değişmekte olup, ortalama %43,46±9,90 olarak; CD 3+/ CD 8+ (Sistolik T Lenfosit) değerleri %5,8 ile %69,7 arasında değişmekte olup, ortalama %27,52±9,91 olarak; CD 4+/ CD 8+ oranı ise 0,28 ile 7,83 arasında değişmekte olup, ortalama 1,93±1,23 olarak; total lenfosit oranı %9,9 ile %75,7 arasında değişmekte olup, ortalama %28,42±9,91 olarak saptanmıştır (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.5: Hastaların operasyon öncesi hemogram ve biyokimyasal özellikleri

	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	
AST	<i>Ort±Ss</i>	8-54 (18)
		20,31±7,03
ALT	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	6-135 (17)
	<i>Ort±Ss</i>	21,29±13,94
Trombosit	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	83,8-521 (219)
	<i>Ort±Ss</i>	222,56±61,68
Hemoglobin	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	8,6-17,5 (13,8)
	<i>Ort±Ss</i>	13,68±1,43
Nötrofil	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,3-14,5 (4,4)
	<i>Ort±Ss</i>	4,91±2,36
Lenfosit	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,3-42,5 (2,1)
	<i>Ort±Ss</i>	2,74±4,09
Lökosit	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3,7-20,1 (7,5)
	<i>Ort±Ss</i>	8,03±2,79
APRI Skor	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,1-0,8 (0,2)
	<i>Ort±Ss</i>	0,25±0,12

Olguların AST ölçümleri 8 ile 54 IU/L arasında değişmekte olup, ortalama 20,31±7,03 IU/L olarak, ALT değerleri 6 ile 135 IU/L arasında değişmekte olup, ortalama 21,29±13,94 IU/L olarak, trombosit (Plt) değerleri 83,8 ile 521 10³/uL arasında değişmekte olup, ortalama 222,56±61,68 10³/uL olarak, hemoglobin (Hgb) değerleri 8,6 ile 17,5 g/dL arasında değişmekte olup, ortalama 13,68±1,43 g/dL olarak, nötrofil değerleri 1,3 ile 14,5 10³/uL arasında değişmekte olup, ortalama 4,91±2,36 10³/uL olarak, lenfosit değerleri 0,3 ile 42,5 10³/uL arasında değişmekte olup, ortalama 2,74±4,09 10³/uL olarak, lökosit (Wbc) değerleri 3,7 ile 20,1 10³/uL arasında değişmekte olup, ortalama 8,03±2,79 10³/uL olarak saptanmıştır.

Olguların APRI skorları 0,1 ile 0,8 arasında değişmekte olup, ortalama 0,25±0,12 olarak saptanmıştır. APRI skoru hastanın AST değerinin, normal

AST laboratuvar üst sınırının birbirine oranının trombosit sayısı ile bölünmesi ile çıkan sonucun 100 ile çarpılması ile bulunmuştur (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.6: Yaş ve VKİ ile lenfosit alt tiplerinin ve CD4+/CD8+ oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Yaş (yıl)		VKİ (kg/m ²)	
	r	p	r	p
CD 3+	-0,152 ^c	0,077	-0,117 ^c	0,174
CD 19+	-0,145 ^c	0,091	0,059 ^c	0,491
CD 16/56+	0,233 ^d	0,006**	0,084 ^d	0,331
CD 3+/ CD 4+	-0,172 ^c	0,044*	0,019 ^c	0,830
CD 3+/ CD 8+	0,111 ^c	0,195	-0,128 ^c	0,135
CD 4+/ CD 8+ Oranı	-0,131 ^d	0,127	0,048 ^d	0,574
Total Lenfosit Oranı	-0,067 ^c	0,434	0,053 ^c	0,538

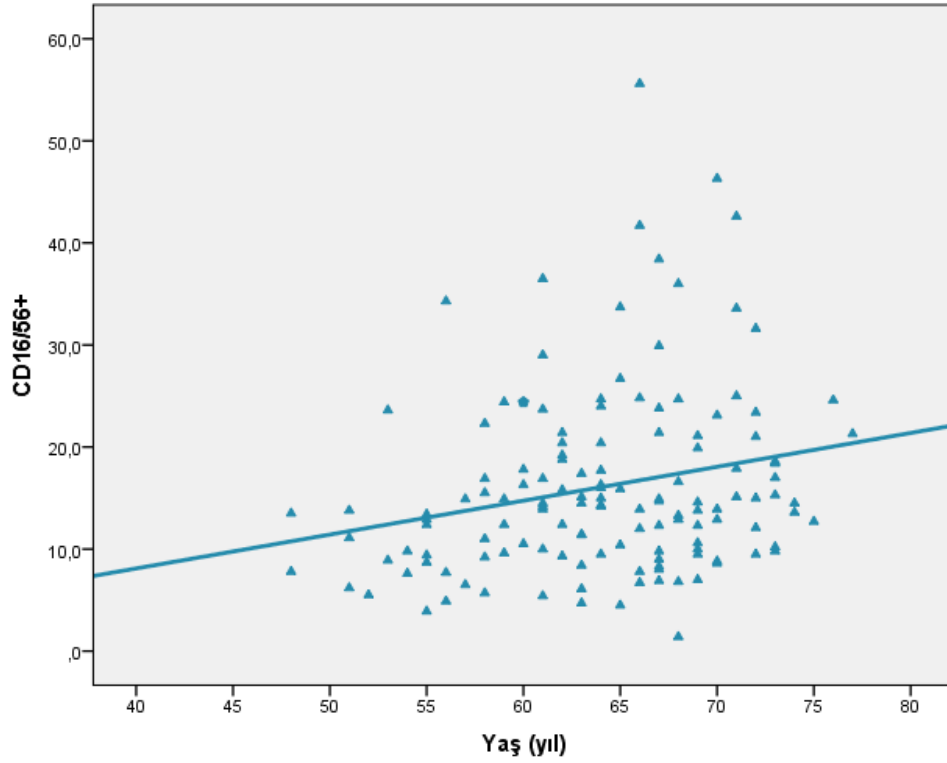
^cr=Pearson Korelasyon Katsayısı

^dr=Spearman's Korelasyon Katsayısı

*p<0,05 **p<0,01

Çalışmaya katılan olguların yaşları ile CD 3+, CD 19+, CD3+/ CD8+, CD4+/ CD8+ ve total lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**p>0,05**).

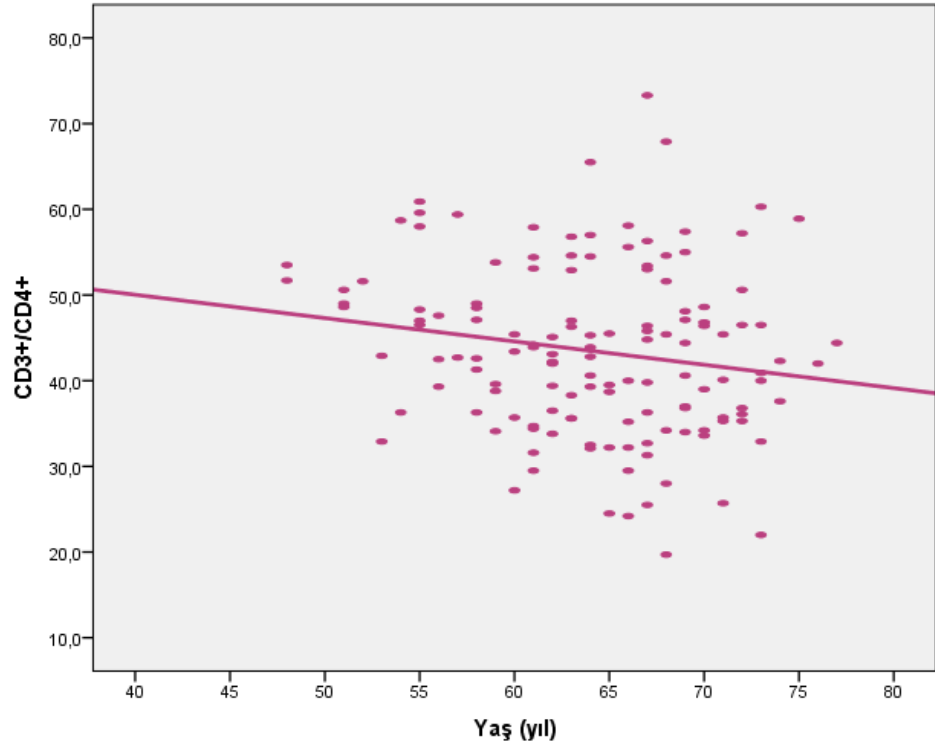
Çalışmaya katılan olguların yaşları ile CD 16/56+ ölçümleri arasındaki pozitif yönlü (yaş arttıkça CD16/56+ değeri artan) %23,3 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**r=0,233; p=0,006; p<0,01**) (**Tablo 4.6**).



Şekil 4.7: Yaş ile CD16/56+ (NK hücreleri) arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan olguların yaşları ile CD 3+/ CD 4+ ölçümleri arasındaki negatif yönlü (yaş arttıkça CD 3+/ CD 4+ değeri düşen) %17,2 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**$r=-0,172$; $p=0,044$; $p<0,05$**) (Tablo 4.6).

Çalışmaya katılan olguların VKİ ölçümleri ile CD 3+, CD 19+, CD 16/56+, CD 3+/ CD 4+, CD 3+/ CD 8+, CD 4+/ CD 8+ ve total lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**$p>0,05$**).



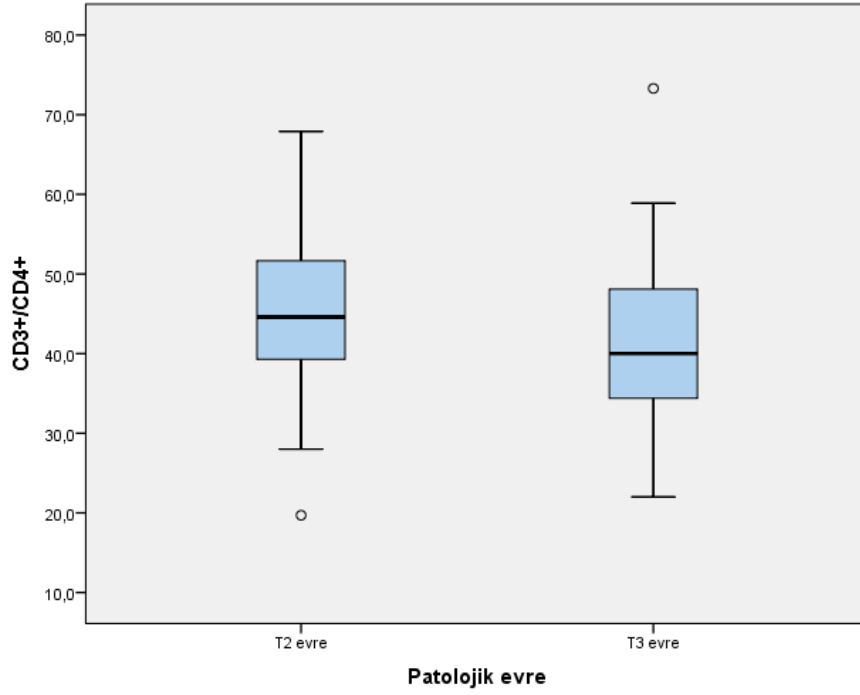
Şekil 4.8: Yaş ile CD3+/CD4+ (Yardımcı T Lenfosit) arasındaki ilişki

Tablo 4.7: Patolojik evre ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması

		Patolojik Evre		Test Değeri
		T2 (n=64)	T3 (n=73)	p
CD 3+	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	50,7-89,4 (75,1)	42,2-89,6 (72,6)	t:1,592
	<i>Ort±Ss</i>	73,94±7,85	71,52±9,68	^a0,114
CD 19+	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,8-23,2 (9,9)	1,1-23,3 (9,1)	t:1,084
	<i>Ort±Ss</i>	10,68±4,74	9,85±4,22	^a0,280
CD 16/56+	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,4-41,7 (13,7)	4,5-55,6 (14,5)	Z:-1,758
	<i>Ort±Ss</i>	14,34±7,31	17,68±10,26	^b0,079
CD 3+/ CD 4+	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	19,7-67,9 (44,6)	22-73,3 (40)	t:1,991
	<i>Ort±Ss</i>	45,24±9,23	41,90±10,26	^a0,048*
CD 3+/ CD 8+	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	8,9-69,7 (25,8)	5,8-53,4 (25,9)	t:-0,384
	<i>Ort±Ss</i>	27,17±9,80	27,82±10,06	^a0,702
CD 4+/CD 8 + Oranı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,3-6,8 (1,7)	0,4-7,8 (1,5)	Z:-1,264
	<i>Ort±Ss</i>	1,99±1,16	1,87±1,30	^b0,206
Total Lenfosit Oranı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	9,9-75,7 (27,8)	10-55,6 (27,8)	t:-0,432
	<i>Ort±Ss</i>	28,03±10,52	28,76±9,41	^a0,667
PSA	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,4-73 (6,7)	1,4-158 (9,6)	Z:-4,561
	<i>Ort±Ss</i>	8,58±8,87	21,76±32,43	^b0,001**

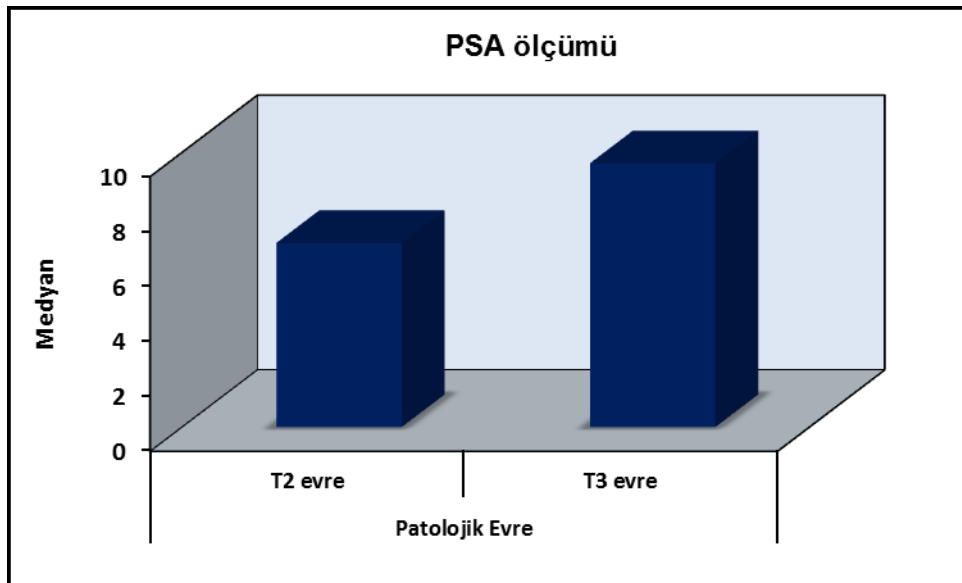
Patolojik evre düzeylerine göre olguların CD 3+, CD 19+, CD 16/56+, CD 3+/ CD 8+, CD 4+/ CD 8+ ölçümleri ve total lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (**p>0,05**).

Patolojik evresi T2 olan olguların CD 3+/ CD 4+ değeri, patolojik evresi T3 olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (**p=0,048; p<0,05**).



Şekil 4.9: Patolojik evreye göre CD 3+/ CD 4+ (Yardımcı T Lenfosit) ölçümleri dağılımı

Patolojik evresi T2 olan olguların PSA değeri, patolojik evresi T3 olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4.10: Patolojik evreye göre PSA ölçümleri dağılımı

Tablo 4.8: Biyokimyasal nüks ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması

		Biyokimyasal Nüks		Test Değeri
		Yok (n=101)	Var (n=36)	p
CD 3+	Min-Maks (Medyan)	50,7-89,4 (74,1)	42,2-89,6 (74,8)	t:0,634
	Ort±Ss	72,98±8,08	71,71±11,03	^a0,529
CD 19+	Min-Maks (Medyan)	1,1-23,3 (9,5)	1,2-18,4 (9)	t:1,068
	Ort±Ss	10,48±4,59	9,55±4,11	^a0,288
CD 16/56+	Min-Maks (Medyan)	1,4-46,3 (14,2)	4,5-55,6 (14,1)	Z:-0,430
	Ort±Ss	15,60±8,18	17,57±11,38	^b0,667
CD 3+/ CD 4+	Min-Maks (Medyan)	19,7-67,9 (43,1)	22-73,3 (41,3)	t:0,397
	Ort±Ss	43,66±9,38	42,89±11,36	^a0,692
CD 3+/ CD 8+	Min-Maks (Medyan)	8,9-69,7 (26,2)	5,8-53,4 (24,4)	t:0,312
	Ort±Ss	27,68±9,39	27,07±11,36	^a0,755
CD 4+/ CD 8+ Oranı	Min-Maks (Medyan)	0,3-6,8 (1,6)	0,4-7,8 (1,5)	Z:-0,005
	Ort±Ss	1,86±1,04	2,12±1,66	^b0,996
Total Lenfosit Oranı	Min-Maks (Medyan)	9,9-75,7 (27,5)	12-44 (29,9)	t:-0,458
	Ort±Ss	28,19±10,32	29,07±8,76	^a0,648

^aStudent-t Test^bMann Whitney U Test

Biyokimyasal nüks varlığına göre olguların CD 3+, CD 19+, CD 16/56+, CD 3+/ CD 4+, CD 3+/ CD 8+ ölçümleri, CD 4+/ CD 8+ ve total lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (**p>0,05**) (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.9: Cerrahi sınır ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması

		Cerrahi Sınır		Test Değeri
		Yok (n=108)	Var (n=29)	p
CD 3+	Min-Maks (Medyan)	42,2-89,4 (73,8)	49,5-89,6 (76,8)	t:-0,697
	Ort±Ss	72,37±8,51	73,68±10,41	^a 0,487
CD 19+	Min-Maks (Medyan)	1,1-23,3 (9,6)	3,2-22,6 (8,6)	t:0,231
	Ort±Ss	10,28±4,53	10,06±4,30	^a 0,818
CD 16/56+	Min-Maks (Medyan)	1,4-55,6 (14,6)	3,9-42,6 (13,5)	Z:-1,159
	Ort±Ss	16,45±9,09	14,90±9,32	^b 0,246
CD 3+/ CD 4+	Min-Maks (Medyan)	19,7-73,3 (42,8)	22-59,6 (45,1)	t:-0,115
	Ort±Ss	43,41±9,78	43,64±10,50	^a 0,909
CD 3+/ CD 8+	Min-Maks (Medyan)	8,9-69,7 (25,9)	5,8-53,4 (27,7)	t:-0,488
	Ort±Ss	27,27±9,26	28,45±12,18	^a 0,628
CD 4+/ CD 8+ Oranı	Min-Maks (Medyan)	0,3-6,8 (1,6)	0,4-7,8 (1,5)	Z:-0,040
	Ort±Ss	1,88±1,10	2,09±1,64	^b 0,968
Total Lenfosit Oranı	Min-Maks (Medyan)	9,9-75,7 (27,6)	13,9-42,9 (29,5)	t:-0,437
	Ort±Ss	28,23±10,33	29,14±8,30	^a 0,663

^aStudent-t Test^bMann Whitney U Test

Cerrahi sınır varlığına göre olguların CD 3+, CD 19+, CD 16/56+, CD 3+/ CD 4+, CD 3+/ CD 8+ ölçümler, CD 4+/ CD 8+ ve total lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.10: Adjuvan tedavi varlığını ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması

		Adjuvan Tedavi		Test Değeri
		Yok (n=102)	Var (n=35)	p
CD 3+	Min-Maks (Medyan)	50,7-89,4 (74,1)	42,2-89,6 (75,7)	t:0,153
	Ort±Ss	72,72±8,34	72,45±10,57	^a0,878
CD 19+	Min-Maks (Medyan)	1,1-23,3 (9,4)	1,2-18,4 (10,1)	t:0,373
	Ort±Ss	10,32±4,54	9,99±4,31	^a0,709
CD 16/56+	Min-Maks (Medyan)	1,4-46,3 (14,6)	4,5-55,6 (13,8)	Z:-0,548
	Ort±Ss	16,05±8,46	16,33±10,98	^b0,584
CD 3+/ CD 4+	Min-Maks (Medyan)	19,7-67,9 (43)	24,2-73,3 (42)	t:-0,223
	Ort±Ss	43,35±9,66	43,78±10,71	^a0,824
CD 3+/ CD 8+	Min-Maks (Medyan)	8,9-69,7 (26,2)	5,8-53,4 (24,3)	t:0,538
	Ort±Ss	27,78±9,58	26,74±10,92	^a0,591
CD 4+/ CD 8+ Oranı	Min-Maks (Medyan)	0,3-6,8 (1,6)	0,5-7,8 (1,5)	Z:-0,331
	Ort±Ss	1,84±1,04	2,17±1,66	^b0,741
Total Lenfosit Oranı	Min-Maks (Medyan)	9,9-75,7 (27,3)	12-46 (30,7)	t:-1,281
	Ort±Ss	27,79±10,13	30,27±9,15	^a0,202

^aStudent-t Test^bMann Whitney U Test

Adjuvan tedavi varlığına göre olguların CD 3+, CD 19+, CD 16/56+, CD 3+/ CD 4+, CD 3+/ CD 8+ ölçümleri, CD 4+/ CD 8+ ve total lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (**p>0,05**).

Tablo 4.11: Upgrade durumu ile lenfosit alt tiplerinin karşılaştırılması

		Upgrade		Test Değeri
		Yok (n=77)	Var (n=60)	p
CD 3+	Min-Maks (Medyan)	42,2-88,1 (72,6)	49,5-89,6 (75,3)	t:-1,211
	Ort±Ss	71,84±8,89	73,69±8,93	^a0,228
CD 19+	Min-Maks (Medyan)	1,1-23,3 (9,9)	1,8-19,2 (9,4)	t:1,796
	Ort±Ss	10,82±4,89	9,49±3,78	^a0,075
CD 16/56+	Min-Maks (Medyan)	3,9-55,6 (14,5)	1,4-42,6 (13,9)	Z:-0,486
	Ort±Ss	16,57±9,70	15,54±8,38	^b0,627
CD 3+/ CD 4+	Min-Maks (Medyan)	24,2-65,5 (43,1)	19,7-73,3 (42,4)	t:0,539
	Ort±Ss	43,86±9,60	42,94±10,33	^a0,591
CD 3+/ CD 8+	Min-Maks (Medyan)	8,9-48,3 (25,8)	5,8-69,7 (26,2)	t:-1,210
	Ort±Ss	26,58±8,58	28,72±11,35	^a0,229
CD 4+/ CD 8+ Oranı	Min-Maks (Medyan)	0,5-6,8 (1,6)	0,3-7,8 (1,6)	Z:-0,694
	Ort±Ss	1,95±1,17	1,90±1,32	^b0,488
Total Lenfosit Oranı	Min-Maks (Medyan)	10-75,7 (28,6)	9,9-55,6 (27,5)	t:0,577
	Ort±Ss	28,85±10,01	27,87±9,84	^a0,565

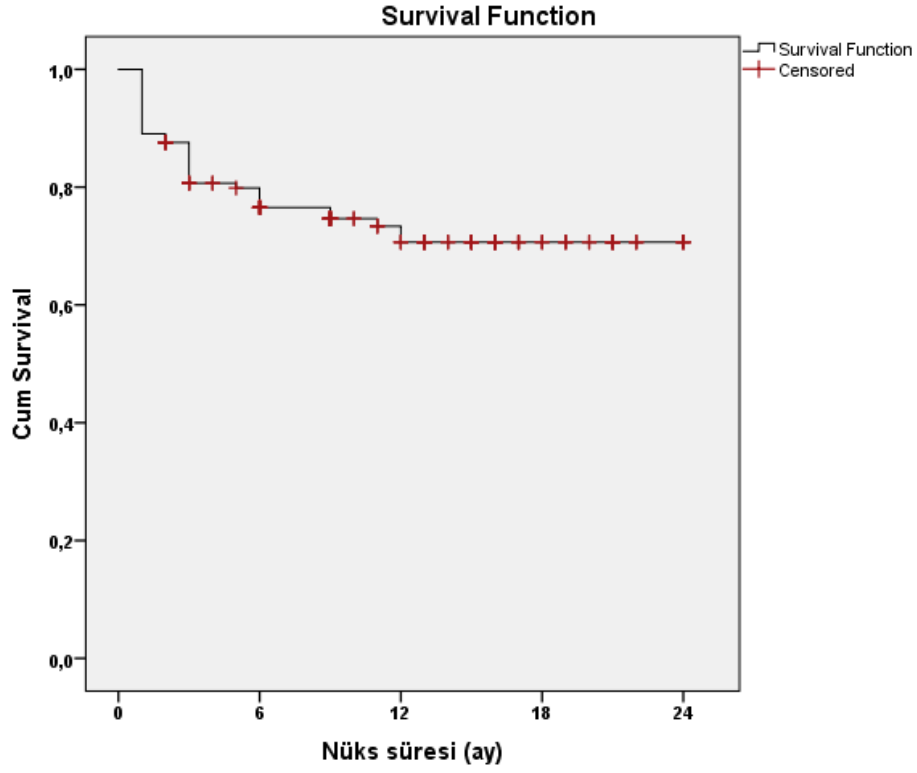
Çalışmaya alınan 137 olgunun TRUS biyopsi ile RRP patolojileri Gleason skoru açısından değerlendirilmiştir. Bu hastaların %43,7'sinde (n=60) Gleason Skor 'unda artış olduğu saptanmıştır ve bu hastalar upgrade olarak değerlendirilmiştir. Upgrade durumuna göre olguların CD 3+, CD 19+, CD 16/56+, CD 3+/ CD 4+, CD 3+/ CD 8+, CD 4+/ CD 8+ ölçümleri ve total lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (**p>0,05**).

Tablo 4.12: Biyokimyasal nükse göre sağkalım analizi

N	Nüks (+)	Nüks (-)	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
137	36	101	%73,7	18,18±0,83

Çalışmaya katılan 137 olgudan; 101 olguda biyokimyasal nüks gözlenmezken (%73,7); 36 olguda nüks gözlenmiştir. Ortalama nüksüz

sağkalım süresi $18,18 \pm 0,83$ aydır. En son nüks 12. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %70,7; standart hatası %4,3'tür (**Tablo 4.12**).



Şekil 4.11: Biyokimyasal nükse göre sağkalım grafiği

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Prostat kanseri erkek popülasyonunun en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Batılı ülkelerde en sık tanı alan kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir [206]. Günümüze kadar geçen sürede yapılan çalışmalarda prostat kanser sürecinin heterojen bir yapıya sahip olmasından dolayı tek bir biyobelirtecin klinik yararının yeterli olmadığı düşünülmektedir. Karşılaştırma yapılarak birden fazla biyobelirtecin değerlendirilmesi bu hastalığın karmaşıklığını çözmeye daha etkili olabileceği düşünülmektedir [207]. Decipher ve Prolaris gibi prognostik genomik biyobelirteç panelleri PKa'nin heterojenliğini saptamak için dizayn edilse de bu biyobelirteçler pahalı ve klinik pratikte günlük kullanıma uygun değildir [208, 209]. Bundan dolayı prostat kanserinin seyrinde düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır.

Günümüze kadar geçen sürede PSA ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından prostat kanseri tanısı ve prognozu için onaylanan tek biyobelirteçtir [210]. Prostat kanserinin evreleme yöntemlerini geliştirmek ve prognostik amaçlar için bir belirteç olarak kullanılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır [211]. Ancak PSA'nın kanser spesifik olmayıp organa spesifik olması tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanımını sınırlamaktadır [212]. Bundan dolayı çalışmamızda kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir yöntem olan lenfosit alt tiplerinin prostat kanseri ile ilişkisini değerlendirerek klinikopatolojik özellikler ve prognoz üzerine etkisi olan lenfosit alt tip veya tiplerini belirlemeyi amaçladık.

Bağışıklık sistemi ve kanser gelişimi arasındaki dinamik ilişki, son birkaç yılda iyi tanımlanmıştır. Tümör hücresi mikroçevresi, kanser progresyonu sırasında immün yanıtın oluşmasında önemli bir rol oynar [213, 214]. İnflamasyonun kanser oluşumundaki rolü genel görüş olarak kabul edilmektedir ve inflamatuvar mikroçevrenin tüm tümörlerin değişmez bir komponenti olduğu düşünülmektedir. Ancak inflamasyon ile tümör arasındaki direk ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır [215].

Doğal öldürücü (NK) hücreler viral olarak enfekte olmuş ve viral olarak transforme edilmiş hücrelere karşı birincil savunma lenfositleri olarak kabul edilir. Bu savunma sistemi antimikrobiyal cevap, yaşlı hücrelerin eliminasyonu, inflamasyonun düzelmesi ve uygun immün cevabın başlatılmasından oluşmaktadır [216-220]. Yapılan bazı çalışmalarda NK hücre sayısı ve alt tiplerinin çeşitliliği yaşlanma ile farklılık göstermektedir [221-224]. Gounder ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yaş arttıkça NK hücre yüzdelerinin arttığı saptanmıştır. Çalışmaya göre NK hücrelerinin yüzdesi yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 41-50 yaş arası %7,3 ± 1,5, 51-60 yaş arası %10,8 ± 2,3 ve 71-80 yaş arası %14,7 ± 3,0 olarak bulunmuştur [225]. Bunun dışında literatürde NK hücre aktivitesi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Yaşlı bireylerde azalmış NK hücre aktivitesi koroner arter hastalığı, karaciğer fibrozisi, enfeksiyöz hastalıklar ve kanser ile ilişkili bulunmuş ve bu hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği belirtilmiştir [226-228]. Subramani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kanser hastalarında yüksek sayıdaki NK hücrelerinin daha iyi bir yaşam kalitesi sağladığını belirtmişlerdir [229]. Yine yapılan başka bir çalışmada düşük sayıdaki NK hücrelerine sahip yaşlı hastalarda daha yüksek NK sayısına sahip olan hastalara göre daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu saptanmıştır [230]. Çalışmamızda yaş arttıkça NK hücrelerinin sayısının arttığı CD3+/CD4+ sayısının ise azaldığı saptanmıştır. Her iki durum da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**sırasıyla p: 0,006, p: 0,044**). NK hücrelerinin bir görevinin yaşlı hücre eliminasyonu olmasından dolayı çalışmamızdaki yaşlı popülasyonda NK hücrelerinin yüzdesi yüksek saptanmış olabilir. Bunun dışında lenfosit alt tiplerinin yüzdelerinin prostat kanserinin evresi ile karşılaştırılmasında T3 evrede NK hücrelerinin T2 evreden daha yüksek yüzdede olduğu saptanmıştır. Bu durum istatistiksel

olarak anlamlı bulunmasa da (**p: 0,079**) uzun takip süresi ve geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda daha anlamlı sonuçların saptanabileceği kanaatindeyiz.

Burnet ve ark. 70'li yıllarda bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tanıma ve yok etme kabiliyetinin olduğunu öne sürmüş, ardından yapılan farklı çalışmalarda çeşitli T lenfosit alt tiplerinin anti-tümör immun yanıtta farklı rollerinin olduğu saptanmıştır. Bağışıklık sistemi ile kanser arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda CD8 sitotoksik T lenfositlerin çeşitli tümör hücrelerini tanıma ve yok etme özelliklerine sahip olduğu, yine asıl görevinin CD8 sitotoksik T hücrelerine gelişimini sağlamak olan CD4 yardımcı T lenfositlerin de tümör hücrelerinin yok etme yeteneğine sahip olduğu saptanmıştır [10, 231-233]. Her ne kadar yabancı antijene karşı hem hümöral hem de hücrel cevap geliştirilse de bağışıklık sistemi tümör oluşumu ve tümörün büyümesini kontrol etmede başarısız olabilmektedir [234]. İmmün sistem hücrelerinin solid tümör hücrelerinde yaptığı infiltrasyon literatürde çokça çalışılmıştır ve bu sayede immün hücrelerin farklı fenotipik ve fonksiyonel özellikleri değerlendirilmiştir [235, 236]. Bu çalışmaların birinde tümör ilişkili faktörlerin hem tümör alanında hem de periferik kanda immün hücrelerin ölümüne neden olduğu saptanmıştır. Hoffmann ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada periferik kanda spontan apoptoza uğrayan CD8 T hücrelerin sıklığının kanserli hastalarda sağlıklı erişkinlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur [237, 238]. Yine başka bir çalışmada dolaşımdaki CD8 T hücrelerin CD4 T hücrelerine göre hücre ölümü için daha çok hedef olduğu belirtilmiştir [239]. Çalışmamızda periferik kanda CD8 T hücrelerinin ortalama yüzdesinin biyokimyasal nüks gelişenlerde ve adjuvan tedavi alanlarda azaldığı saptanmıştır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**sırasıyla p: 0,755, p: 0,591**). Literatürde CD8 hücrelerinin fonksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada PSA'a özgü CD8 T lenfosit fonksiyonlarının sağlıklı kontrol grubunda prostat kanseri grubuna göre daha iyi olduğu ve prostat kanseri grubunda T hücre cevabının %50'den daha az olduğu saptanmıştır [240]. Patolojik evre ile CD8 lenfosit alt grubunun karşılaştırmasında evre artışında CD8 T hücrelerinin ortalama yüzdesinde minimal bir artış olsa da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buradan yola çıkarak

prostat kanserine sahip hastaların alt grupları ile CD8 T lenfosit ortalama yüzdeleri arasında anlamlı bir sayısal bir değişiklik olmasa da fonksiyonel değişiklikler olabileceğini düşünmekteyiz. Sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırma ve lenfosit alt gruplarının fonksiyonel değerlendirmesine yönelik yapılan çalışmaların bu konuda daha aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

T lenfositler immun cevabın oluşmasında önemli bir yere sahiptir ve hücrel ve sitokin aracılı etkileşim kaskadının regüle edilmesini sağlarlar. T lenfosit fonksiyonlarının yapılan araştırmalar ile ortaya çıkarılması araştırmacıları bu konuya yönlendirmiş ve çeşitli kanser tipleri ile immun sistemin ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ancak bu durum birçok tartışmanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Pardoll ve Topalian'ın yaptığı bir çalışmada CD4 T lenfositlerin bağışıklık sistemini hem stimüle hem de inhibe ettiğini belirtirken, Bevan, Shah ve Toes'in yaptığı çalışmalarda CD4 T lenfositlerin anti-kanser immün yanıtlarının başlatılmasında ve korunmasında merkezi bir rol oynadığını bundan dolayı bu hücrelerin fonksiyonunu 'iki ucu keskin immünolojik kılıç' olarak tanımlamışlardır [241-244]. Bu konu ile ilgili üroloji alanında da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle lenfositik infiltrasyonun ürolojik kanserler üzerindeki etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Vesalainen ve ark.'nın prostat kanseri ve lenfosit infiltrasyonunu değerlendirdiği bir çalışmada tümörün yaygın lenfosit infiltrasyonunun daha düşük infiltrasyonu olan hastalara göre daha yüksek sağkalım sağladığını belirtmiştir [245]. Bunun dışında yüksek sayıdaki CD4 T lenfositlerin postoperatif biyokimyasal rekürrens ve kanser spesifik ölüm gibi kötü hastalık sonuçları ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar da mevcuttur [246-248]. Tümör infiltrasyonu ile yapılan çalışmalar dışında periferik kandaki lenfosit alt tipleri ile ürolojik maligniteler arasındaki ilişki de yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bunlardan biri Shaw ve ark.'nın ürolojik maligniteler ile lenfosit alt tiplerinin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmadır. Bu çalışmada genel sonuç kanser varlığı ve ileri evrenin sağlıklı kontrol grubuna göre CD4 T lenfosit aktivitesinde relatif bir azalmaya neden olduğu ve androjen baskılama tedavisi alanlarda ise bu etkinin tersine döndüğü saptanmıştır. Çalışmanın prostat kanseri kolunda 37 prostat kanseri hastası değerlendirilmiştir. İleri

evre prostat kanserine sahip hastalarda CD4 T lenfosit aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [249]. Oluboyo ve ark.'nın 50 prostat kanseri hastasının lenfosit alt grupları açısından değerlendirdiği başka bir çalışmada prostat kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre periferik kanda CD8 ve CD4 T lenfositlerinde anlamlı bir düşüşün olduğunu belirtmiştir. Ancak aynı çalışmada evre ve kemoterapi kullananlarda CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [250]. Bahsedilen her iki çalışmada da kontrol grubuna göre prostat kanser hastalarında CD4 T lenfosit sayısında anlamlı bir düşüşün olduğundan bahsedilmiştir. Çalışmamızda 137 hastanın lenfosit alt tiplerinin prostat kanser subgrupları ile karşılaştırmalı analizinde patolojik evre ve yaş arttıkça CD4 T lenfosit sayısında azalma olduğu saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mevcut çalışmalardaki T lenfosit alt tiplerinin karşılaştırmalı sonuçlarındaki farklılıklar araştırmacıların hem hücreler arası ilişki ile direk hem de anti-inflamatuar sitokinler salgılayarak indirekt immünsüpresif etki oluşturan regülatuar T lenfosit alt tipine odaklanmasına neden olmuştur [251, 252]. Regülatuar T hücreleri (T_{reg}) otoreaktif T hücrelerinin supresyonunu ve otoimmünitinin baskılanmasını sağlayan CD4 T hücrelerinin bir alt tipidir. T_{reg} günümüzde FOXP3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile tanımlanmaktadır [253]. T_{reg} ilk olarak prostat kanser hastalarının tümör dokusunda ve periferik kanında Miller ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada prostat tümör dokusundan gelişen T hücreleri değerlendirildiğinde tümör dokusunda normal prostat dokusuna göre anlamlı düzeyde T_{reg} olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada T_{reg} hücrelerinin periferik kanda prostat kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir [254]. Takip eden çalışmaların sonuçları da Miller ve ark.'ını destekleyici nitelikte olmuştur. Ayrıca bu çalışmalarda yüksek T_{reg} prevelansının kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu saptanmıştır [255-257]. Çalışmamızda T_{reg} hücrelerine yönelik bir değerlendirme yapılmasa da ileri evre prostat kanserindeki CD4 T lenfosit sayısındaki azalmanın bu hücrelerin baskılayıcı etkisinden dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Prostat kanserinin önemli risk faktörleri arasında olan yaş ve patolojik evrenin çalışmamızda CD4 T lenfosit ile

ilişkili olması prostat kanser seyrini öngörmeye önemli bir yere sahip olabilir. Radikal prostatektomi planlanan hastalarda preoperatif lenfosit alt tiplerinden özellikle CD4 T lenfositin değerlendirilmesi postoperatif dönemde hastaya yaklaşım açısından fikir verebilir. Bundan dolayı daha geniş çok merkezli kontrollü çalışmaların yapılması ile daha kesin sonuçların bulunabileceğini düşünmekteyiz.

5.2 SONUÇ

Prostat kanserinin erkek maligniteleri arasında sık görülmesi ve erken evrede saptandığı takdirde küratif tedavi seçeneğinin mevcut olmasından dolayı üroloji pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Bu durum hastanın ilk başvuru anında gelecekteki seyrini ön görebilen belirteçlerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda prostat kanserinin seyrinde önemli bir öngörü sağlayan yaş ve patolojik evre ile CD4 T lenfosit tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Çok merkezli geniş hasta popülasyonları ile yapılan ve uzun takip süresine sahip prospektif çalışmaların lenfosit alt tipleri ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi aydınlatacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- [1] Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International journal of cancer, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
- [2] Bell, K.J., et al., *Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies*. International journal of cancer, 2015. **137**(7): p. 1749-1757.
- [3] Dennis, L.K. and D.V. Dawson, *Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer*. Epidemiology, 2002: p. 72-79.
- [4] Cheng, I., et al., *Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study*. PLoS One, 2010. **5**(1): p. e8736.
- [5] Sfanos, K.S. and A.M. De Marzo, *Prostate cancer and inflammation: the evidence*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 199-215.
- [6] Jansson, K.F., et al., *Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer*. European urology, 2012. **62**(4): p. 656-661.
- [7] Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer*. World journal of urology, 2012. **30**(2): p. 143-148.
- [8] Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates*. Clinical epidemiology, 2012. **4**: p. 1.
- [9] De Marzo, A.M., et al., *Inflammation in prostate carcinogenesis*. Nature Reviews Cancer, 2007. **7**(4): p. 256.
- [10] Burnet, F., *The concept of immunological surveillance*, in *Immunological Aspects of Neoplasia*. 1970, Karger Publishers. p. 1-27.
- [11] Blumenfeld, W., S. Tucci, and P. Narayan, *Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands*. The American journal of surgical pathology, 1992. **16**(10): p. 975-981.
- [12] Nelson, W. and A. De Marzo, *IsaacsWB*. Prostate cancer. N Engl J Med, 2003. **349**: p. 366-81.
- [13] Steiner, G.E., et al., *The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex*. Reviews in urology, 2002. **4**(4): p. 171.
- [14] Hussein, M.-R.A., A.-A. Mana, and A.O. Musalam, *Phenotypic characterization of the infiltrating immune cells in normal prostate, benign nodular prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma*. Experimental and molecular pathology, 2009. **86**(2): p. 108-113.

- [15] Tanagho, E.A. and H.T. Nguyen, *Embryology of the genitourinary system*. Smith's General Urology, 14th edn. Appleton & Lange, Norwalk, 1995: p. 17-30.
- [16] Kirby, R., et al., *Radical prostatectomy: From open to robotic*. 2007: CRC Press.
- [17] Villers, A., et al., *Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens*. The Journal of urology, 1993. **149**(4): p. 793-798.
- [18] Şentürk, A.B., *Prostat Embriyolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi*.
- [19] Walsh, C., et al., *Campbell Üroloji*. Sekizinci Baskı, 2005. **1**.
- [20] Coffey, D., *The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles*. Campbell's urology, 1992. **1**: p. 221-266.
- [21] Baydınç, C., *Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı*. Temel Üroloji, Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N., Editör, 1998: p. 3-27.
- [22] Onuigbo, W.I., *Batson's theory of vertebral venous metastasis*. Oncology, 1975. **32**(3-4): p. 145-150.
- [23] Cellini, N., et al., *Lymphatic drainage and CTV in carcinoma of the prostate*. Rays, 2003. **28**(3): p. 337-341.
- [24] Mauroy, B., et al., *The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques*. Surgical and Radiologic Anatomy, 2003. **25**(1): p. 6-15.
- [25] Baader, B. and M. Herrmann, *Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis*. Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists, 2003. **16**(2): p. 119-130.
- [26] Lunacek, A., et al., *Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle*. BJU international, 2005. **95**(9): p. 1226-1231.
- [27] Halperin, E.C., et al., *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
- [28] Oldereid, N., Y. Thomassen, and K. Purvis, *Selenium in human male reproductive organs*. Human reproduction (Oxford, England), 1998. **13**(8): p. 2172-2176.
- [29] Ball, B.A., et al., *Catalase activity in equine semen*. American journal of veterinary research, 2000. **61**(9): p. 1026-1030.
- [30] Collaboration, G.B.o.D.C., *Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study*. JAMA oncology, 2017. **3**(4): p. 524.

- [31] Haas, G.P., et al., *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. The Canadian journal of urology, 2008. **15**(1): p. 3866.
- [32] Eeles, R.A., et al., *Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array*. Nature genetics, 2013. **45**(4): p. 385.
- [33] Amin Al Olama, A., et al., *Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans*. Human molecular genetics, 2015. **24**(19): p. 5589-5602.
- [34] Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(5): p. 443-453.
- [35] Preston, M.A., et al., *Metformin use and prostate cancer risk*. European urology, 2014. **66**(6): p. 1012-1020.
- [36] Freedland, S., et al., *Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2013. **16**(3): p. 254.
- [37] Vidal, A.C., et al., *Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2014: p. cebp. 0795.2014.
- [38] Marshall, J.R., *Diet and prostate cancer prevention*. World journal of urology, 2012. **30**(2): p. 157-165.
- [39] Giovannucci, E., *Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature*. Journal of the national cancer institute, 1999. **91**(4): p. 317-331.
- [40] Kramer, B.S., et al., *Use of 5 α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American society of clinical oncology/American urological association 2008 clinical practice guideline*. The Journal of urology, 2009. **181**(4): p. 1642-1657.
- [41] Andriole, G.L., et al., *Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(13): p. 1192-1202.
- [42] Thompson, I.M., et al., *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(3): p. 215-224.
- [43] Lian, W.-Q., et al., *Gonorrhea and prostate cancer incidence: an updated meta-analysis of 21 epidemiologic studies*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2015. **21**: p. 1895.
- [44] Islami, F., et al., *A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies*. European urology, 2014. **66**(6): p. 1054-1064.
- [45] Huang, T.-b., et al., *Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies*. International urology and nephrology, 2014. **46**(9): p. 1715-1728.

- [46] Bhindi, B., et al., *The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy*. Urology, 2014. **84**(5): p. 1073-1080.
- [47] et al., *Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2015. **18**(4): p. 352.
- [48] Gospodarowicz, M.K., J.D. Brierley, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
- [49] Cooperberg, M.R., et al., *The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy*. The Journal of urology, 2005. **173**(6): p. 1938-1942.
- [50] Epstein JI, A.W., Jr., Amin MB, Egevad LL., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-1242.
- [51] Epstein JI, Z.M., Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, *A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score*. European urology, 2016. **69**(3): p. 428-435.
- [52] Epstein JI, E.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): p. 244-252.
- [53] D'amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. **280**(11): p. 969-974.
- [54] Loeb, S., *Guideline of guidelines: prostate cancer screening*. BJU international, 2014. **114**(3): p. 323-325.
- [55] Bibbins-Domingo, K., D.C. Grossman, and S.J. Curry, *The US Preventive Services Task Force 2017 draft recommendation statement on screening for prostate cancer: an invitation to review and comment*. Jama, 2017. **317**(19): p. 1949-1950.
- [56] Arnsrud, R.G., et al., *Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial*. European urology, 2015. **68**(3): p. 354-360.
- [57] Ilic, D., et al., *Screening for prostate cancer*. Cochrane database of systematic reviews, 2013(1).
- [58] Albright, F., et al., *Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history*. The Prostate, 2015. **75**(4): p. 390-398.

- [59] Kamangar, F., G.M. Dores, and W.F. Anderson, *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(14): p. 2137-2150.
- [60] Vickers, A.J., et al., *Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study*. Bmj, 2013. **346**: p. f2023.
- [61] Carlsson, S., et al., *Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study*. Bmj, 2014. **348**: p. g2296.
- [62] Loeb, S., et al., *Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening*. The Journal of urology, 2006. **175**(3): p. 902-906.
- [63] Droz, J.-P., et al., *Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology*. The Lancet Oncology, 2014. **15**(9): p. e404-e414.
- [64] Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination*. Urology, 1993. **42**(4): p. 365-374.
- [65] Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. The Journal of urology, 2017. **197**(2): p. S200-S207.
- [66] Semjonow, A., et al., *Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values*. The Prostate, 1996. **29**(S7): p. 3-16.
- [67] Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(22): p. 2239-2246.
- [68] Andres, R. and M. Walsh, *Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men*. Jama, 1992. **267**: p. 2215-2220.
- [69] Schmid, H.P., J.E. McNeal, and T.A. Stamey, *Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume*. Cancer, 1993. **71**(6): p. 2031-2040.
- [70] Arlen, P.M., et al., *Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time*. The Journal of urology, 2008. **179**(6): p. 2181-2186.
- [71] Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. Jama, 1998. **279**(19): p. 1542-1547.

- [72] Bryant, R.J., et al., *Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2015. **107**(7).
- [73] Loeb, S. and W.J. Catalona, *The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer*. Therapeutic advances in urology, 2014. **6**(2): p. 74-77.
- [74] De La Calle, C., et al., *Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men*. The Journal of urology, 2015. **194**(1): p. 65-72.
- [75] Deras, I.L., et al., *PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome*. The Journal of urology, 2008. **179**(4): p. 1587-1592.
- [76] Nakanishi, H., et al., *PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance*. The Journal of urology, 2008. **179**(5): p. 1804-1810.
- [77] Nicholson, A., et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA (R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2015. **19**(87): p. 1-191.
- [78] Van Neste, L., et al., *Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score*. European urology, 2016. **70**(5): p. 740-748.
- [79] Roobol, M.J., et al., *A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer*. European urology, 2010. **57**(1): p. 79-85.
- [80] Eastham, J.A., et al., *Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations*. Jama, 2003. **289**(20): p. 2695-2700.
- [81] Stephan, C., et al., *Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update*. Clinical chemistry, 2006. **52**(1): p. 59-64.
- [82] Eggener, S.E., et al., *Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial*. BJU international, 2013. **112**(7): p. 925-929.
- [83] Xue, J., et al., *Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(14): p. 23322.
- [84] Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less*. The Journal of urology, 1999. **161**(3): p. 835-839.

- [85] Ericson, K.J., et al., *Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation*. The Canadian journal of urology, 2017. **24**(2): p. 8714-8720.
- [86] Epstein, J.I. and M. Herawi, *Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care*. The Journal of urology, 2006. **175**(3): p. 820-834.
- [87] Merrimen, J.L., et al., *Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma*. The Journal of urology, 2009. **182**(2): p. 485-490.
- [88] Kronz, J.D., A.A. Shaikh, and J.I. Epstein, *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy*. Human pathology, 2001. **32**(4): p. 389-395.
- [89] Guo, C.C. and J.I. Epstein, *Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance*. Modern pathology, 2006. **19**(12): p. 1528.
- [90] Walz, J., et al., *High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series*. European urology, 2006. **50**(3): p. 498-505.
- [91] Donovan, J., et al., *Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study*. 2003: Core Research on behalf of the NCCHTA.
- [92] Zigeuner, R., et al., *Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies*. Urology, 2003. **62**(5): p. 883-887.
- [93] Pelzer, A.E., et al., *Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection?: Results from the Tyrol screening project*. European urology, 2005. **48**(6): p. 916-921.
- [94] Aron, M., T. Rajeev, and N. Gupta, *Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study*. BJU international, 2000. **85**(6): p. 682-685.
- [95] Cuevas, O., et al., *Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2010. **66**(3): p. 664-669.
- [96] Loeb, S., et al., *Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare*. The Journal of urology, 2011. **186**(5): p. 1830-1834.
- [97] Giannarini, G., et al., *Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial*. Urology, 2007. **70**(3): p. 501-505.
- [98] Smeenge, M., et al., *Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel*. BJU international, 2012. **110**(7): p. 942-948.

- [99] Turkbey, B., et al., *Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds*. The Journal of urology, 2011. **186**(5): p. 1818-1824.
- [100] Selnaes, K.M., et al., *Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology*. Investigative radiology, 2012. **47**(11): p. 624-633.
- [101] Bratan, F., et al., *Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study*. European radiology, 2013. **23**(7): p. 2019-2029.
- [102] Le, J.D., et al., *Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology*. European urology, 2015. **67**(3): p. 569-576.
- [103] Fütterer, J.J., et al., *Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature*. European urology, 2015. **68**(6): p. 1045-1053.
- [104] Mottet, N., et al., *EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018*, in *European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition*. 2018, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
- [105] Novis, D.A., R.J. Zarbo, and P.A. Valenstein, *Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies: a College of American Pathologists Q-Probes study of 15 753 prostate needle biopsies in 332 institutions*. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 1999. **123**(8): p. 687-692.
- [106] Iczkowski, K.A., *Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2006. **130**(6): p. 835-843.
- [107] Reyes, A.O. and P.A. Humphrey, *Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens*. American journal of clinical pathology, 1998. **109**(4): p. 416-422.
- [108] Kweldam, C.F., et al., *Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy*. Modern Pathology, 2016. **29**(6): p. 630.
- [109] Sæter, T., et al., *Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study*. The Prostate, 2017. **77**(8): p. 859-865.

- [110] Sebo, T.J., et al., *Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2001. **91**(11): p. 2196-2204.
- [111] Grossklaus, D.J., et al., *Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy.* The Journal of urology, 2002. **167**(5): p. 2032-2036.
- [112] Freedland, S.J., et al., *Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen.* The Journal of urology, 2004. **171**(6): p. 2215-2220.
- [113] Spigelman, S.S., et al., *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations.* The Journal of urology, 1986. **136**(6): p. 1228-1230.
- [114] Partin, A.W., et al., *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia.* The Journal of urology, 1990. **143**(4): p. 747-752.
- [115] Smith Jr, J.A., et al., *Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial.* The Journal of urology, 1997. **157**(3): p. 902-906.
- [116] Mitterberger, M., et al., *The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer.* BJU international, 2007. **100**(1): p. 47-50.
- [117] Sauvain, J., et al., *Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer.* European urology, 2003. **44**(1): p. 21-31.
- [118] de Rooij, M., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis.* European urology, 2016. **70**(2): p. 233-245.
- [119] Jager, G.J., et al., *Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology.* AJR. American journal of roentgenology, 1996. **166**(4): p. 845-852.
- [120] Heijmink, S.W., et al., *Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T—comparison of image quality, localization, and staging performance.* Radiology, 2007. **244**(1): p. 184-195.
- [121] Wang, L., et al., *Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension.* Radiology, 2004. **232**(1): p. 133-139.

- [122] D'amico, A.V., et al., *Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer*. The Journal of urology, 2000. **164**(3): p. 759-763.
- [123] Engelbrecht, M.R., G.J. Jager, and J. Severens, *Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer*. European urology, 2001. **40**(3): p. 300-307.
- [124] Albert, J.M., et al., *Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy*. Brachytherapy, 2013. **12**(1): p. 30-37.
- [125] Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, *Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature*. The Journal of urology, 2004. **171**(6): p. 2122-2127.
- [126] Kiss, B., H.C. Thoeny, and U.E. Studer, *Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer*. Urology, 2016. **96**: p. 1-7.
- [127] Flanigan, R.C., et al., *Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy*. Urology, 1996. **48**(3): p. 428-432.
- [128] Tiguert, R., et al., *Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis*. Urology, 1999. **53**(2): p. 367-371.
- [129] Spevack, L., et al., *Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1996. **34**(3): p. 543-547.
- [130] Brogsitter, C., K. Zöphel, and J. Kotzerke, *18 F-Choline, 11 C-choline and 11 C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013. **40**(1): p. 18-27.
- [131] Poulsen, M.H., et al., *[18F] fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients*. BJU international, 2012. **110**(11): p. 1666-1671.
- [132] von Eyben, F.E. and K. Kairemo, *Meta-analysis of 11C-choline and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer*. Nuclear medicine communications, 2014. **35**(3): p. 221-230.
- [133] Maurer, T., et al., *Current use of PSMA-PET in prostate cancer management*. Nature Reviews Urology, 2016. **13**(4): p. 226.
- [134] Dias, A.H., M.V. Holm, and K. Bouchelouche, *Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis*. Clinical nuclear medicine, 2017. **42**(3): p. e175-e176.
- [135] Froehner, M., et al., *PSMA-PET/CT-positive Paget disease in a patient with newly diagnosed prostate cancer: imaging and bone biopsy findings*. Case reports in urology, 2017. **2017**.

- [136] Öbek, C., et al., *The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2017. **44**(11): p. 1806-1812.
- [137] Shen, G., et al., *Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis*. Skeletal radiology, 2014. **43**(11): p. 1503-1513.
- [138] Briganti, A., et al., *When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool*. European urology, 2010. **57**(4): p. 551-558.
- [139] Tateishi, U., et al., *A meta-analysis of 18 F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor*. Annals of nuclear medicine, 2010. **24**(7): p. 523-531.
- [140] Evangelista, L., et al., *Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2016. **43**(8): p. 1546-1562.
- [141] Gutzeit, A., et al., *Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma*. Skeletal radiology, 2010. **39**(4): p. 333-343.
- [142] Lecouvet, F.E., et al., *Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer?* European urology, 2012. **62**(1): p. 68-75.
- [143] Eiber, M., et al., *68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography for prostate cancer imaging: The new kid on the block—early or too early to draw conclusions?* European urology, 2016. **70**(6): p. 938-940.
- [144] Liu, D., et al., *Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis*. The Journal of urology, 2012. **187**(4): p. 1241-1246.
- [145] Scosyrev, E., et al., *Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality*. Cancer, 2012. **118**(12): p. 3062-3070.
- [146] Richstone, L., et al., *Radical prostatectomy in men aged \geq 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram*. BJU international, 2008. **101**(5): p. 541-546.
- [147] Sun, L., et al., *Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras*. The Journal of urology, 2009. **182**(5): p. 2242-2249.

- [148] Hamilton, A.S., et al., *Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data*. BJU international, 2011. **107**(4): p. 576-584.
- [149] Albertsen, P.C., et al., *Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(10): p. 1335.
- [150] Tewari, A., et al., *Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities*. The Journal of urology, 2004. **171**(4): p. 1513-1519.
- [151] Blanc-Bisson, C., et al., *Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention*. Critical reviews in oncology/hematology, 2008. **67**(3): p. 243-254.
- [152] Shariat, S.F., et al., *Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers*. Acta oncologica, 2011. **50**(sup1): p. 61-75.
- [153] Gupta, A., et al., *Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients*. European urology, 2009. **55**(5): p. 1124-1134.
- [154] Kattan, M.W., et al., *The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(19): p. 3573-3579.
- [155] Wikström, P., et al., *Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer*. The Prostate, 2002. **51**(4): p. 268-275.
- [156] Fujita, K., et al., *Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer*. International journal of cancer, 2009. **124**(3): p. 664-669.
- [157] Bjartell, A., et al., *Tumour markers in prostate cancer II: diagnostic and prognostic cellular biomarkers*. Acta Oncologica, 2011. **50**(sup1): p. 76-84.
- [158] Perner, S., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression*. Human pathology, 2007. **38**(5): p. 696-701.
- [159] Van Veldhoven, P.P., et al., *2-Methylacyl racemase: a coupled assay based on the use of pristanoyl-CoA oxidase/peroxidase and reinvestigation of its subcellular distribution in rat and human liver*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism, 1997. **1347**(1): p. 62-68.
- [160] Ferdinandusse, S., et al., *Subcellular localization and physiological role of α -methylacyl-CoA racemase*. Journal of lipid research, 2000. **41**(11): p. 1890-1896.

- [161] Sardana, G., B. Dowell, and E.P. Diamandis, *Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer*. Clinical chemistry, 2008. **54**(12): p. 1951-1960.
- [162] Jiang, Z., et al., *Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker*. Histopathology, 2004. **45**(3): p. 218-225.
- [163] Bishoff, J.T., et al., *Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy*. The Journal of urology, 2014. **192**(2): p. 409-414.
- [164] Djavan, B., et al., *Insulin-like growth factors and prostate cancer*. World journal of urology, 2001. **19**(4): p. 225-233.
- [165] Khodadadi, E., N. Ataei, and M.-R. Mofid, *The Effect and Mechanism of Action of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Human Breast Cancer; A Systematic Review*. Journal of Isfahan Medical School, 2013. **31**(254).
- [166] Schwarze, S.R., et al., *Novel pathways associated with bypassing cellular senescence in human prostate epithelial cells*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(17): p. 14877-14883.
- [167] Mehta, H.H., et al., *IGFBP-3 is a metastasis suppression gene in prostate cancer*. Cancer research, 2011.
- [168] Shariat, S.F., et al., *Association of preoperative plasma levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins-2 and-3 with prostate cancer invasion, progression, and metastasis*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(3): p. 833-841.
- [169] Tricoli, J.V., M. Schoenfeldt, and B.A. Conley, *Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers*. Clinical cancer research, 2004. **10**(12): p. 3943-3953.
- [170] Larkin, S., et al., *Identification of markers of prostate cancer progression using candidate gene expression*. British journal of cancer, 2012. **106**(1): p. 157.
- [171] Giannico, G.A., et al., *New and emerging diagnostic and prognostic immunohistochemical biomarkers in prostate pathology*. Advances in anatomic pathology, 2017. **24**(1): p. 35-44.
- [172] Yoshimoto, M., et al., *FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome*. British journal of cancer, 2007. **97**(5): p. 678.
- [173] Suzuki, H., et al., *Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1 gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues*. Cancer research, 1998. **58**(2): p. 204-209.
- [174] Jiao, J., et al., *Murine cell lines derived from Pten null prostate cancer show the critical role of PTEN in hormone refractory prostate cancer development*. Cancer research, 2007. **67**(13): p. 6083-6091.
- [175] Li, J., et al., *PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer*. science, 1997. **275**(5308): p. 1943-1947.

- [176] Tomlins, S.A., et al., *Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer*. science, 2005. **310**(5748): p. 644-648.
- [177] Liu, B., et al., *Identification of TMPRSS2-ERG mechanisms in prostate cancer invasiveness: Involvement of MMP-9 and plexin B1*. Oncology reports, 2017. **37**(1): p. 201-208.
- [178] Leyten, G.H., et al., *Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer*. European urology, 2014. **65**(3): p. 534-542.
- [179] Berg, K.D., *The prognostic and predictive value of TMPRSS2-ERG gene fusion and ERG protein expression in prostate cancer biopsies*. Danish medical journal, 2016. **63**(12).
- [180] Control, C.f.D. and Prevention, *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. MMWR Recomm. Rep., 1992. **41**: p. 1-19.
- [181] Adami, J., et al., *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden*. British journal of cancer, 2003. **89**(7): p. 1221.
- [182] Chang, C.-M., C.-L. Wu, and Y.-T. Lu, *Cancer-Associated Immune Deficiency: A Form of Accelerated Immunosenescence?*, in *Topics in Cancer Survivorship*. 2012, InTech.
- [183] Beatty, G.L. and Y. Paterson, *IFN- γ -dependent inhibition of tumor angiogenesis by tumor-infiltrating CD4⁺ T cells requires tumor responsiveness to IFN- γ* . The Journal of Immunology, 2001. **166**(4): p. 2276-2282.
- [184] Mumberg, D., et al., *CD4⁺ T cells eliminate MHC class II-negative cancer cells in vivo by indirect effects of IFN- γ* . Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(15): p. 8633-8638.
- [185] Beatty, G.L. and Y. Paterson, *IFN- γ can promote tumor evasion of the immune system in vivo by down-regulating cellular levels of an endogenous tumor antigen*. The Journal of Immunology, 2000. **165**(10): p. 5502-5508.
- [186] Mehta, R.S., et al., *NK cell therapy for hematologic malignancies*. International journal of hematology, 2018. **107**(3): p. 262-270.
- [187] Cifaldi, L., et al., *Boosting natural killer cell-based immunotherapy with anticancer drugs: a perspective*. Trends in molecular medicine, 2017. **23**(12): p. 1156-1175.
- [188] LeBien, T.W. and T.F. Tedder, *B lymphocytes: how they develop and function*. Blood, 2008. **112**(5): p. 1570-1580.
- [189] Pardoll, D., *Does the immune system see tumors as foreign or self?* Annual review of immunology, 2003. **21**(1): p. 807-839.

- [190] Schroeder, W., et al., *Lymphocyte subsets in patients with ovarian and breast cancer*. European journal of gynaecological oncology, 1997. **18**(6): p. 474-477.
- [191] Rad, F.R., et al., *Comparative analysis of CD4+ and CD8+ T cells in tumor tissues, lymph nodes and the peripheral blood from patients with breast cancer*. Iranian biomedical journal, 2015. **19**(1): p. 35.
- [192] Sheu, B.C., et al., *Reversed CD4/CD8 ratios of tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with the progression of human cervical carcinoma*. Cancer, 1999. **86**(8): p. 1537-1543.
- [193] Naito, Y., et al., *CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer*. Cancer research, 1998. **58**(16): p. 3491-3494.
- [194] Tzankov, A., et al., *Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma*. haematologica, 2008. **93**(2): p. 193-200.
- [195] Mocikova, H., *Prognostic significance of absolute lymphocyte count and lymphocyte subsets in lymphomas*. Prague Med Rep, 2010. **111**(1): p. 5-11.
- [196] Alcasid, M., et al., *The clinicopathologic significance of lymphocyte subsets in acute myeloid leukemia*. International journal of laboratory hematology, 2017. **39**(2): p. 129-136.
- [197] Le Dieu, R., et al., *Peripheral blood T cells in acute myeloid leukemia (AML) patients at diagnosis have abnormal phenotype and genotype and form defective immune synapses with AML blasts*. Blood, 2009. **114**(18): p. 3909-3916.
- [198] Stringaris, K., et al., *Leukemia-induced phenotypic and functional defects in natural killer cells predict failure to achieve remission in acute myeloid leukemia*. Haematologica, 2014: p. haematol. 2013.087536.
- [199] Vidriales, M., et al., *Lymphoid subsets in acute myeloid leukemias: increased number of cells with NK phenotype and normal T-cell distribution*. Annals of hematology, 1993. **67**(5): p. 217-222.
- [200] Casares, N., et al., *Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death*. Journal of Experimental Medicine, 2005. **202**(12): p. 1691-1701.
- [201] Wang, K., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: a meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(28): p. 44288.
- [202] Senovilla, L., et al., *An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy*. Science, 2012. **337**(6102): p. 1678-1684.
- [203] Reiman, J.M., et al. *Tumor immunoediting and immunosculpting pathways to cancer progression*. in *Seminars in cancer biology*. 2007. Elsevier.

- [204] Calabro, A., et al., *Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer*. Breast cancer research and treatment, 2009. **116**(1): p. 69-77.
- [205] Denkert, C., et al., *Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 105-113.
- [206] Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(1): p. 9-29.
- [207] Jones, J.S., *Prostate Cancer Diagnosis: PSA, Biopsy and Beyond*. 2012: Springer Science & Business Media.
- [208] Ross, A.E., et al., *Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate-and high-risk men*. European urology, 2016. **69**(1): p. 157-165.
- [209] Cooperberg, M.R., et al., *Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort*. 2013.
- [210] Rittenhouse, H.G., et al., *Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate*. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 1998. **35**(4): p. 275-368.
- [211] Pannek, J. and A. Partin. *The role of PSA and percent free PSA for staging and prognosis prediction in clinically localized prostate cancer*. in *Seminars in urologic oncology*. 1998.
- [212] Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. The Journal of urology, 1994. **151**(5): p. 1283-1290.
- [213] Grivennikov, S.I., F.R. Greten, and M. Karin, *Immunity, inflammation, and cancer*. Cell, 2010. **140**(6): p. 883-899.
- [214] Kim, R., M. Emi, and K. Tanabe, *Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape*. Immunology, 2007. **121**(1): p. 1-14.
- [215] Mantovani, A., et al., *Cancer-related inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 436.
- [216] Small, C.-L., et al., *NK cells play a critical protective role in host defense against acute extracellular Staphylococcus aureus bacterial infection in the lung*. The Journal of Immunology, 2008. **180**(8): p. 5558-5568.
- [217] Schmidt, S., et al., *Human natural killer cells exhibit direct activity against Aspergillus fumigatus hyphae, but not against resting conidia*. Journal of Infectious Diseases, 2011. **203**(3): p. 430-435.
- [218] Sagiv, A., et al., *Granule exocytosis mediates immune surveillance of senescent cells*. Oncogene, 2013. **32**(15): p. 1971.

- [219] Thorén, F.B., et al., *Human NK Cells induce neutrophil apoptosis via an NKp46-and Fas-dependent mechanism*. The Journal of Immunology, 2012: p. 1102002.
- [220] Waggoner, S.N., et al., *Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells*. Nature, 2012. **481**(7381): p. 394.
- [221] Sanchez-Correa, B., et al., *Decreased expression of DNAM-1 on NK cells from acute myeloid leukemia patients*. Immunology and cell biology, 2012. **90**(1): p. 109-115.
- [222] Solana, R., et al., *Shaping of NK cell subsets by aging*. Current opinion in immunology, 2014. **29**: p. 56-61.
- [223] Solana, R., G. Pawelec, and R. Tarazona, *Aging and innate immunity*. Immunity, 2006. **24**(5): p. 491-494.
- [224] Gayoso, I., et al., *Immunosenescence of human natural killer cells*. Journal of innate immunity, 2011. **3**(4): p. 337-343.
- [225] Gounder, S.S., et al., *Effect of Aging on NK Cell Population and Their Proliferation at Ex Vivo Culture Condition*. Analytical Cellular Pathology, 2018. **2018**.
- [226] Hak, L., et al., *NK cell compartment in patients with coronary heart disease*. Immunity & Ageing, 2007. **4**(1): p. 3.
- [227] Fasbender, F., et al., *Natural killer cells and liver fibrosis*. Frontiers in immunology, 2016. **7**: p. 19.
- [228] Cerwenka, A. and L.L. Lanier, *Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer*. Nature Reviews Immunology, 2016. **16**(2): p. 112.
- [229] Subramani, B., et al., *Efficacy of ex vivo activated and expanded natural killer cells and T lymphocytes for colorectal cancer patients*. Biomedical reports, 2014. **2**(4): p. 505-508.
- [230] Remarque, E. and G. Pawelec, *T-cell immunosenescence and its clinical relevance in man*. Reviews in Clinical Gerontology, 1998. **8**(1): p. 5-14.
- [231] Nguyen, T., et al., *Recognition of breast cancer-associated peptides by tumor-reactive, HLA-class I restricted allogeneic cytotoxic T lymphocytes*. International journal of cancer, 1999. **81**(4): p. 607-615.
- [232] Appay, V., et al., *Characterization of CD4+ CTLs ex vivo*. The Journal of Immunology, 2002. **168**(11): p. 5954-5958.
- [233] Carlos, T., *Leukocyte recruitment at sites of tumor: dissonant orchestration*. Journal of Leukocyte Biology, 2001. **70**(2): p. 171-184.
- [234] Costello, R.T., J.A. Gastaut, and D. Olive, *Tumor escape from immune surveillance*. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 1999. **47**(2): p. 83-88.
- [235] Pages, F., et al., *Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored*. Oncogene, 2010. **29**(8): p. 1093.

- [236] Fridman, W.H., et al., *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome*. Nature Reviews Cancer, 2012. **12**(4): p. 298.
- [237] Whiteside, T.L., *Immune responses to malignancies*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(2): p. S272-S283.
- [238] Hoffmann, T.K., et al., *Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance*. Clinical Cancer Research, 2002. **8**(8): p. 2553-2562.
- [239] Tsukishiro, T., A.D. Donnenberg, and T.L. Whiteside, *Rapid turnover of the CD8+ CD28-T-cell subset of effector cells in the circulation of patients with head and neck cancer*. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2003. **52**(10): p. 599-607.
- [240] Japp, A.S., et al., *Dysfunction of PSA-specific CD8+ T cells in prostate cancer patients correlates with CD38 and Tim-3 expression*. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2015. **64**(11): p. 1487-1494.
- [241] Pardoll, D.M. and S.L. Topalian, *The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity*. Current opinion in immunology, 1998. **10**(5): p. 588-594.
- [242] Bevan, M.J., *Helping the CD8+ T-cell response*. Nature Reviews Immunology, 2004. **4**(8): p. 595.
- [243] Shah, W., et al., *A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4+ FOXP3+ regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix*. Cellular & molecular immunology, 2011. **8**(1): p. 59.
- [244] Toes, R.E., et al., *CD4 T cells and their role in antitumor immune responses*. Journal of Experimental Medicine, 1999. **189**(5): p. 753-756.
- [245] Vesalainen, S., et al., *Histological grade, perineural infiltration, tumour-infiltrating lymphocytes and apoptosis as determinants of long-term prognosis in prostatic adenocarcinoma*. European Journal of Cancer, 1994. **30**(12): p. 1797-1803.
- [246] Irani, J., et al., *High-grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Urology, 1999. **54**(3): p. 467-472.
- [247] KÄRJÄ, V., et al., *Tumour-infiltrating lymphocytes: a prognostic factor of PSA-free survival in patients with local prostate carcinoma treated by radical prostatectomy*. Anticancer research, 2005. **25**(6C): p. 4435-4438.
- [248] McArdle, P., et al., *The relationship between T-lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer*. British journal of cancer, 2004. **91**(3): p. 541.
- [249] Shaw, M., et al., *Lymphocyte subsets in urologic cancer patients*. Urological research, 1987. **15**(3): p. 181-185.

- [250] Oluboyo, A. and B. Oluboyo, *T lymphocyte subsets in prostate cancer subjects in south eastern Nigeria*. African Journal of Clinical and Experimental Microbiology, 2016. **17**(3): p. 179-182.
- [251] Fox, S.B., et al., *The number of regulatory T cells in prostate cancer is associated with the androgen receptor and hypoxia-inducible factor (HIF)-2a but not HIF-1a*. The Prostate, 2007. **67**(6): p. 623-629.
- [252] Kiniwa, Y., et al., *CD8+ Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer*. Clinical Cancer Research, 2007. **13**(23): p. 6947-6958.
- [253] Beyer, M. and J.L. Schultze, *Regulatory T cells in cancer*. Blood, 2006. **108**(3): p. 804-811.
- [254] Miller, A.M., et al., *CD4+ CD25^{high} T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients*. The Journal of Immunology, 2006. **177**(10): p. 7398-7405.
- [255] Valdman, A., et al., *Distribution of Foxp3-, CD4- and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue*. Apmis, 2010. **118**(5): p. 360-365.
- [256] Ebelt, K., et al., *Prostate cancer lesions are surrounded by FOXP3+, PD-1+ and B7-H1+ lymphocyte clusters*. European journal of cancer, 2009. **45**(9): p. 1664-1672.
- [257] Flammiger, A., et al., *High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer*. European Journal of Cancer, 2013. **49**(6): p. 1273-1279.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 18.04.2017

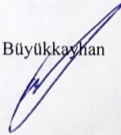
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Tanısı İle Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Lenfosit Alt Tiplerinin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi ve Prognoz Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Asif Yıldırım		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik çalışması	<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi		Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0152	Tarih: 18.04.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 18.04.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Kanseri Tanısı İle Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Lenfosit Alt Tiplerinin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi ve Prognoz Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin ÖĞÜZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: