

T.C. SAĞLIK BAKANLIĐI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ÜROLOĞİ KLİNİĞİ

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE
HYALURONİDASE-1 EKSPRESYONUNUN
BİYOKİMYASAL RELAPS İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bayram GÜNER

İstanbul - 2010

T.C. SAĞLIK BAKANLIĐI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ÜROLOĞİ KLİNİĞİ

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE
HYALURONİDASE-1 EKSPRESYONUNUN
BİYOKİMYASAL RELAPS İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bayram GÜNER

Danışman
Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU

İstanbul - 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	31
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	54

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çağdaş ürolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile mesleki ve kişisel gelişimimde her türlü desteğini gördüğüm, bilim adamı kimliği ve dost canlısı yapısıyla meslek hayatım boyunca örnek almaktan gurur duyacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya,

Eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Op.Dr.Mehmet Cenk GÜRBÜZ'e,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli bilgilerini ve zamanını benimle paylaşan, medikal ve sosyal açıdan ilkeli Doç. Dr. Asif YILDIRIM'a ve Patoloji Kliniğinden Uz.Dr.Şeyma ÖZKANLI'ya,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen, oluşturdukları sıcak, yapıcı ve çözüm odaklı çalışma ortamında eğitim almaktan ve çalışmaktan zevk aldığım Op. Dr.Osman Fatih URAL'a, Op.Dr.Ömer Faruk Memiş'e, Op.Dr.Ziya ÜNLÜSOY'a, Op.Dr.Ramazan Gökhan ATIŞ'a, Op.Dr.Murat Can Kiremit'e, Op. Dr. Erem Kaan BAŞOK'a Op.Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Doç.Dr.Necmettin ATSÜ'ye ve Patoloji kliniğinden Uz.Dr.Ebru ZEMHERİ'ye,

Asistanlık süresince eğlenceli, saygılı ve sıcak çalışma ortamını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarım Dr.Salih ORDU'ya, Dr.Hacı POLAT'a, Dr.Serhat GÖÇER'e, Dr.Adnan BAŞARAN'a, Dr. M. Murat RİFAİOĞLU'na, Dr. Caner DOĞAN'a, çok sevdiğim Dr.Hasan Samet GÜNGÖR 'e, Dr.Halil Lütfi CANAT'a, Dr. Özgür ARIKAN'a, Dr.Eren İLHAN'a, Dr.Mert KILIÇ'a, Dr.Bilal GÜNAYDIN'a, Dr. Berk ÖNGEL'e, Dr. Sarp Korcan KESKİN'e, Dr. Eyyüp Sabri PELİT'e, Dr. Cengiz ÇANAKÇI'ya,

Asistanlığım süresince yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen, iş ve özel hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum başta Ruşen Çelikoğlu, Ayhan Kayar, Satılmış Sarıoğlu, Barış Ekmekçi, Hewal İlknur Kara'ya, Melek Demir'e, Nurhan

Bulut'a, 1. Üroloji servis hemşire ve personeline, tüm ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personellerine,

Eğitimim boyunca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz Prof. Dr. Hamit OKUR'a,

Yaşamım boyunca sevgi ve saygılarını esirgemeyen, büyümemde ve yetişmemdeki fedakarlıklarını hiçbir zaman layıkıyla ödeyemeyeceğim canım aileme ve sevenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Bayram GÜNER



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACT	: Alfa 1-antikimotripsin
BKR	: Biyokimyasal relaps
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DHT	: Dihidrotestosteron
ECE	: Ekstrakapsüler yayılım
GA	: Güvenlik aralığı
GS	: Gleason skoru
HA	: Hyaluronik asid
HR	: Hazard ratio
HYAL-1	: Hyaluronidase-1
I¹²⁵	: iodin ¹²⁵
k T1	: Klinik evre 1 prostat kanseri
k T2	: Klinik evre 2 prostat kanseri
LR	: Likelihood ratio-en çok olabilirlik oranı
LN	: Lenf nodu
MG	: Alfa 2-makroglobulin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NPD	: Negatif prediktif değer
PAF	: Prostatik asit fosfataz
PPD	: Pozitif prediktif değer

PRM	: Parmakla rektal muayene
PBS	: Phosphate buffered saline
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAD	: PSA dansitesi
PSAT	: Transizyonel zon PSA dansitesi
PZ	: Periferik zonda
RP	: Radikal prostatektomi
SV	: Seminal vezikül
TNM	: Tümör –Nodül-Metastaz klasifikasyon sistemi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TURP	: Transüretal prostat rezeksiyonu
TUR	: Transüretal rezeksiyon
TZ	: Transizyonel zon

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1: Prostat kanserlerinin patolojik sınıflaması	16
Tablo 2: Prostat kanseri evrelemede TNM klasifikasyon sistemi.....	23
Tablo 3: Hastaların preoperatif ve postoperatif bulguları.....	36
Tablo 4: Hastaların karakteristikleri	37
Tablo 5: Nüks durumuna göre hastaların kıyaslanması.....	37
Tablo 6: Biyokimyasal nüks üzerine etkili değişkenler ve risk öngörü oranları ...	38
Tablo 7: Nüksü etkileyen faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları (Cox).	39
Tablo 8: Nüksü etkileyen faktörlerin alt grup analizi	39
Tablo 9: HYAL-1 ekspresyonunun nüks tespitindeki yeri.....	39
Tablo 10: Genel ve rekürrens free survival oranları	40
Tablo 11: Klinik evrelere göre sağkalım oranları	41
Tablo 12: Nükse göre sağkalım oranları.....	42
Tablo 13: Cerrahi sınır durumuna göre sağkalım eğrileri	42
Tablo 14: RP gleason skorunun sağkalım üzerine etkisi	43
Tablo 15: Kapsül tutulumunun sağkalım üzerine etkisi	44
Tablo 16: SV tutulumunun sağkalım üzerine etkisi	44
Tablo 17: HYAL-1'e göre sağkalım oranları	45
Tablo 18: HYAL-1 ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım oranları.....	46

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi	5
Şekil 2: Prostatın arteryel beslenmesi.....	6
Şekil 3: Gleason grade 1 adenokarsinom	13
Şekil 4: Gleason grade 2 adenokarsinom	14
Şekil 5: Gleason grade 3 adenokarsinom	15
Şekil 6: Gleason grade 4 adenokarsinom	15
Şekil 7: Gleason grade 5 adenokarsinom	16
Şekil 8: HYAL-1 skor 0 (hiç boyanma olmaması).....	33
Şekil 9: HYAL-1 skor 1(hafif boyanma).....	34
Şekil 10: HYAL-1 skor 2 (orta derecede boyanma).....	34
Şekil 11: HYAL-1 skor 3 (şiddetli boyanma)	34
Şekil 12: Genel sağkalım grafiği	40
Şekil 13: Hastalısız sağkalım grafiği	40
Şekil 14: Nüksüz sağkalım grafiği	41
Şekil 15: Klinik evrelere göre sağkalım grafiği.....	41
Şekil 16: Nüks durumuna göre sağkalım eğrileri	42
Şekil 17: Cerrahi marjin durumuna göre sağkalım eğrileri	43
Şekil 18: RP gleason skorunun sağkalım eğrisi.....	43
Şekil 19: Kapsül tutulumunun sağkalım grafiği	44
Şekil 20: SV tutulumuna ait sağkalım grafiği	45
Şekil 21: HYAL-1 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği.....	45
Şekil 22: HYAL-1 ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım grafiği.....	46

ÖZET

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE HYALURONİDASE-1 EKSPRESYONUNUN BİYOKİMYASAL RELAPS İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Lokalize prostat kanseri ön tanısı ile opere edilen hastalarda biyokimyasal relaps (BKR) oranlarını belirlemek, BKR üzerine etkili faktörleri tespit etmek ve Hyaluronidase-1 (HYAL-1) ile ilişkisini incelemektir.

Materyal ve Metod: Hastanemiz üroloji kliniklerince operasyonları ve düzenli takipleri yapılan 100 radikal prostatektomi vakası retrospektif olarak incelendi. Radikal prostatektomi spesmeninin parafin bloklarında tümör bulunan kesitler HYAL-1 antikoru ile manuel yöntemle immünohistokimyasal olarak boyandı ve hafif,orta ve şiddetli olarak üç sınıfa kategorize edildi. Tüm spesmenler iki patolog tarafından değerlendirildi. Tüm hastalar postoperatif 3 er aylık aralarla düzenli takip edildi. Tüm hastaların TRUS biyopsideki ve radikal prostatektomi spesmenlerindeki tümör bulgularıyla postop biyokimyasal rekürrens ve nüks arasındaki ilişki de incelendi.

Sonuçlar: Ortalama 59.8 aylık takipte toplamda 29 hastada nüks izlendi. HYAL-1 ekspresyonu ile nüks arasında ilişki saptanmadı. Multivariete cox analizinde TRUS biyopsi tümör kor yüzdesi, cerrahi sınır pozitifliği, kapsül tutulumu ve aşımı ile seminal vezikül tutulumu nüks ile ilişkili bulundu. HYAL-1 ekspresyonunun sensitivitesi %38, spesifitesi %63, PPD'i %30, NPD'i %71 olarak bulundu.

Yorum: HYAL-1 ekspresyonu prostat kanseri nüksünü öngörememektedir. Tümör nüksü ve BKR ile ilgili bilgilerimize ek katkı sağlamayan bu bulgumuz bağlamında daha hassas genetik veya moleküler markerlarla yapılan ek çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat , biyokimyasal relapsi, hyaluronidase -1, PSA

ABSTRACT

RELATION BETWEEN BIOCHEMICAL RECURRENCE AND EXPRESSION OF HYALURONIDASE-1 IN RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS

Objective; To assess the ratio of biochemical relapse rate in patients underwent radical prostatectomy due to localised prostate cancer and to evaluate of risk factors on biochemical relapse rate and investigate the relation with Hyaluronidase -1 (Hyal-1)

Material and Methods; We retrospectively evaluated the data of one hundred patients underwent radical retropubic prostatectomy. Hyal 1 expression was evaluated manually by immunohistochemistry and area staining was graded for intensity as slight, moderate and severe. Two blinded pathologists evaluated the specimens. Follow up protocol was done by 3 months interval after radical prostatectomy. The relation between preoperative pathologic findings detected in transrectal ultrasound guided biopsy, final stage in radical prostatectomy specimens and biochemical recurrence rate, recurrence were also evaluated.

Results; Tumor recurrence were detected in 29 patients with a median 59.8 month follow up. There was no relation between HYAL 1 expression and recurrence. In multivariate cox analysis, percentage of tumorcore detected in TRUS specimens and positive surgical margin, invasion of capsule and seminal vesicle detected in final pathology were correlated with recurrence. The sensitivity, spesifity and Positive predictive and negative predictive value of HYAL 1 expression were 38%, 63% and 30%, 71%, relatively.

Conclusion; Hyal 1 expression was not found predictive for recurrence. Further molecular markers and genetic studies are needed to predict the biochemical recurrence after radical prostatectomy.

Keyword: Prostate, biochemical recurrence, hyaluronidase -1, PSA

GİRİŞ ve AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) istatistiklerinde erkekler arasında en sık tanısı konan kanser prostat kanseridir ve prostat kanseri kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Klinik olarak lokalize olduğu tespit edilip küratif tedavi yapılsa da Prostat ca'lı bazı hastalarda klinik veya biyokimyasal olarak nüks ortaya çıkmaktadır. Patolojik evre ve Gleason patern skorunun yüksekliği BKR öngörmede önemli olsa da yeterli değildir; bu nedenle moleküler ve genetik yeni marker arayışları sürmektedir. Çalışmamızın amacı klinik olarak lokalize prostat kanserli hastalarda, küratif tedavi olarak uygulanan radikal retropubik prostatektominin postoperatif uzun dönem takiplerini biyokimyasal relaps açısından incelemek ve günümüzde giderek popülerleşen moleküler genetik araştırmalar çerçevesinde hyaluronidase-1 (HYAL-1) ekspresyonu ile olan ilişkisini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Embriyonal gelişimin dördüncü ve yedinci haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşur. Yukarıda yer alan ve en büyük kısım mesanedir. Ürogenital sinüsün pelvik parçasından erkeklerde prostatik ve membranöz üretra gelişir. Bu iki oluşum veziköüretal kanalı meydana getirirler. Üçüncü kısım ise ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da adlandırılan definitif ürogenital sinüstür.

Kloakanın bölünmesi sırasında mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Sonuçta, mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreter orifisleri de yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri de birbirine yaklaşır, prostatik üretraya açılır ve ejakülatör kanalları meydana getirir (1,2).

Prostat embriyolojik hayatın onikinci haftasında fetal testisten salgılanan androjenik hormonların etkisi ile gelişmeye başlar (3). Bu dönemde üretradan birçok epitelyal çıkıntılar gelişir. Bu epitelyal çıkıntılar müllerian tüberkülünün ve komşu ejakülatör duktusların çevresinde gelişirler (4). Bu solid tübüler çıkıntılar devamlı dallanarak karmaşık bir duktus sistemi oluştururlar. Bu yapı ürogenital sinüs çevresindeki farklılaşmakta olan mezenkimal hücreler ile karşılaşır. Bu karşılaşma sonucu mezenkimal hücreler onaltıncı haftadan itibaren tübüller çevresinde çoğalmaya başlar ve periferde sıklaşarak daha sonra kapsül yapısını oluştururlar. Yirmi ikinci haftada müsküler stroma oldukça gelişmiş bir hal alır ve doğuma

kadar gelişmeye devam eder (5). Otuzuncu haftada daha önce solid yapıda olan tübüller lümenli hale gelirler ve asiner yapılar oluşmaya başlar. Tübüler yapılar mezenkim dokusunun içine doğru ilerlemeye devam ettikçe lobüler kümeler halinde asinotübüler yapılar oluşur. Prostatın glandüler epiteli invajine olan endodermal hücrelerden farklılaşır. Stroma ve düz kas lifleri mezenkimal, ejakülatör kanallar ise Wolf kanalı kaynaklıdır. Ancak prostatın santral zonunun da Wolf kanalından kaynaklanmış olabileceği iddia edilmiştir (2,6,7). Bu iddia prostatın değişik zonlarından farklı ve belirli patolojik olayların gelişmesini açıklayabilir.

Doğumu takip eden 5-6. haftalardan itibaren proliferen olan duktal yapılarda sekresyon belirtileri görülmeye başlar ve daha sonra alveolar yapılar oluşur. Prostat bu dönemden puberteye kadar herhangi bir değişikliğe uğramadan kalır. Puberte ile birlikte 6 veya 7 yılı içinde glandüler elemanlar hızla gelişir ve prostat erişkin boyutlarına ulaşır (6).

ANATOMİ

Prostat mesanenin inferior kısmında yerleşen ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir (4). Anatomik olarak gerçek pelvis içerisinde simfizis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı yaklaşık olarak 20 gram kadardır (8). Ters koni şeklindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içindedir. Apeksi ise inferior, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve bu yapıdan kendi kapsülü ve Denonvillier fasyası ile ayrılır (6). Bu yüz ayrıca üst kısmında seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfizis pubisin yaklaşık 2 cm arkasındadır ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve çok zengin bir venöz pleksus bulunur. Apekse yakın kısımda bu yüz puboprostatik ligamanlar ile pubik kemiğe bağlanmıştır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve bu kas ile aralarında yine zengin venöz pleksus yapıları vardır (4). Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Prostat ayrıca prostat kılıfı olarak adlandırılan bir fasya ile sarılmıştır. Prostat kılıfı fibroz doku yapısında olup içinde zengin venöz pleksuslar

taşır. Bu kılıf önde puboprostatik ligaman ile devamlılık gösterirken inferiorda transversus perinei kasının fasyası ile birleşir. Posteriorda ise rektum ile prostata birbirinden ayıran Denonvillier fasyası ile birleşir. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevini görür (4).

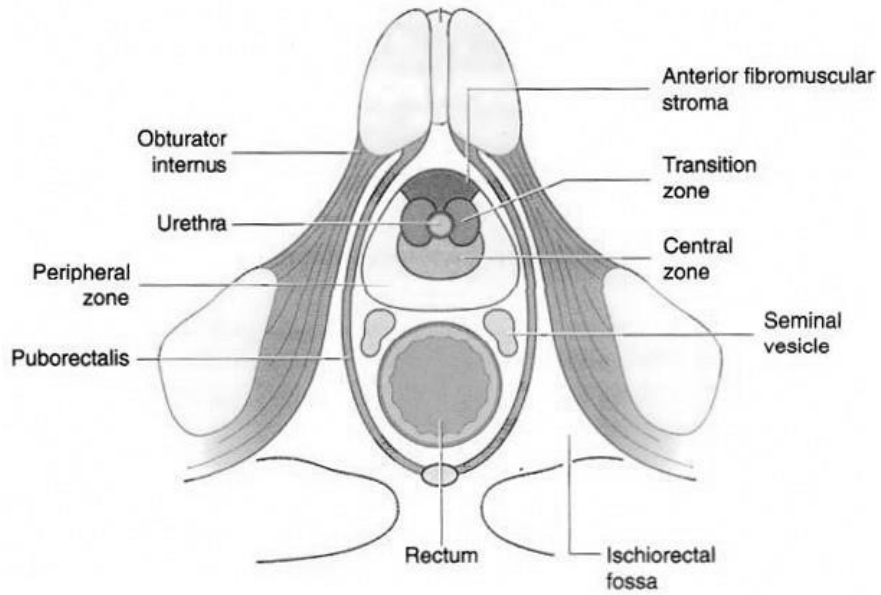
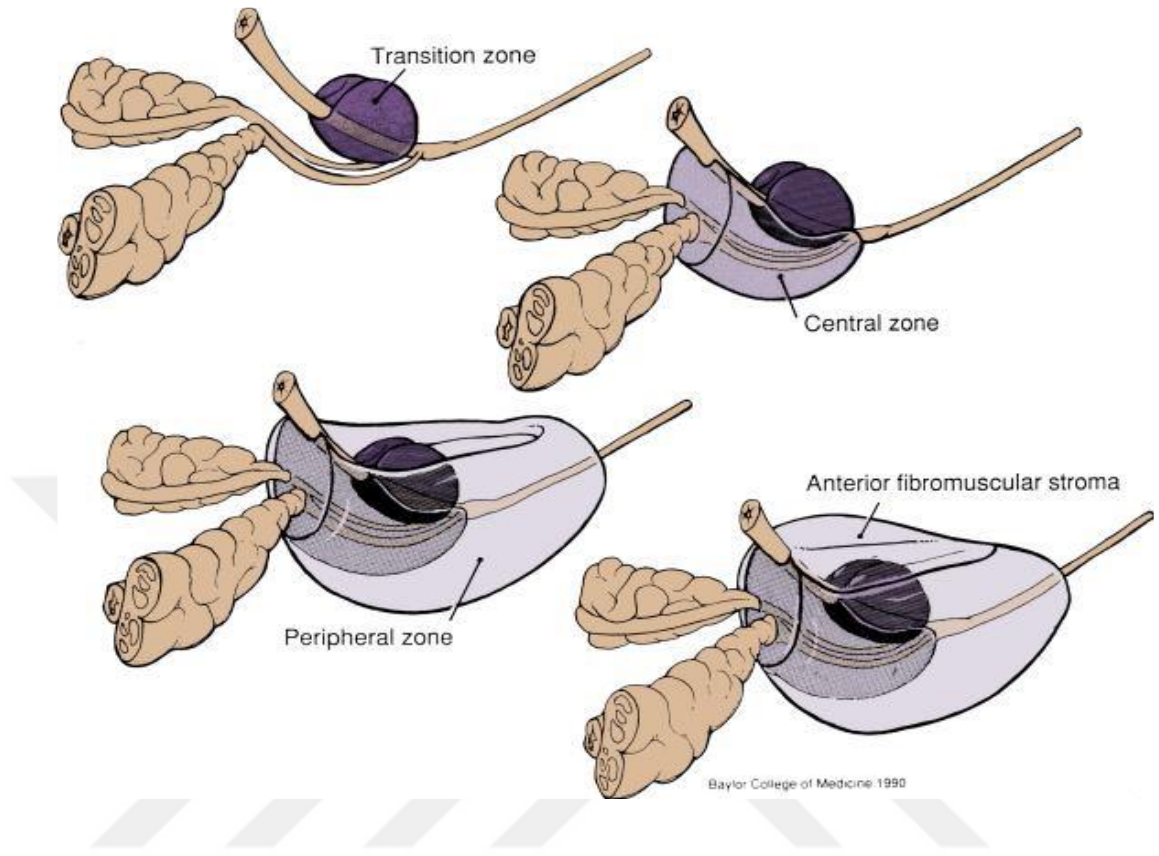
Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen tam ortasında öne doğru yaklaşık 35 derecelik bir açı yapar. Ejakülatör kanalları prostata posteriodan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal (çizgili) üriner sfinkterin hemen proksimalinde prostatik üretranın arka duvarında veru montanum içinden prostatik üretraya açılırlar (8).

Zonal Anatomi

Günümüzde prostatın anatomik incelenmesinde McNeal tarafından üroloji literatürüne kazandırılan zonal anatomi kavramı ve sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (9,10).

Periferal zon prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70-75'ini oluşturur. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar, apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zon prostat kanserinin en sık köken aldığı zondur. Santral zon ejakülatör kanallarının çevresi boyunca uzanır ve prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Prostat kanseri yaklaşık %10 oranında santral zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandülerden oluşur. Bu zon benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı yerdir. Prostat kanseri ise yaklaşık %10 oranında transizyonel zondan kaynaklanır. Anterior fibromusküler stroma kalın bir bağ dokusu kılıfı olup genellikle glandüler elemanlardan yoksundur. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Bu yapı mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın tüm ön yarısını sarar, apeks yakınında ise dış sfinktere lifler verir. Böylece prostatik üretranın ön yüzünde tam olmayan bir sfinkterik yapı oluşur. Preprostatik sfinkter veru montanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter

mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (2,4,6,10) (Şekil 1).

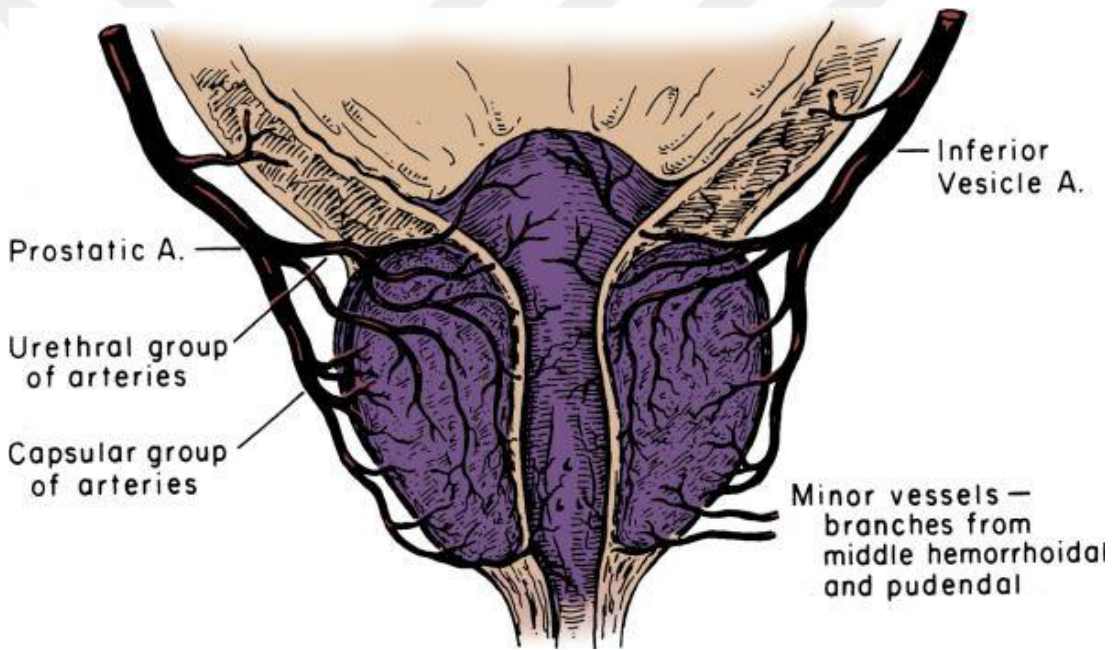


Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi

J. E. McNeal (Am J Surg Pathol 1988; 12: (19-633)

Arteriyel Kanlanma

Prostat kanlanmasının büyük bir bölümü prostatovezikal arter ile olur. Bu arter genellikle internal iliak arterin gluteopudental dalından kaynaklanmakla birlikte süperior vezikal arter, tek bir vezikülodeferansiyal arter ve hatta internal pudental veya obturator arterden kaynaklanabileceği de bilinmektedir. Prostatovezikal arter levator ani üzerinden mesane tabanına doğru yaklaşarak inferior vezikal ve prostatik arter olarak iki dala ayrılır. Prostatik arter ise prostat bazisinde iki dala ayrılır. Bunlardan posterolateral dal majör olan daldır ve prostatın büyük bir kısmının kanlanmasını sağlar. Anterior dal ise sadece anterolateral kısımların kanlanmasından sorumludur (4,6) (Şekil 2).



Şekil 2: Prostatın arteriyel beslenmesi

J. E. McNeal (Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633)

Venöz Drenaj

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksusun yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşmiştir. Penisin derin dorsal veni simfisis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür, büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (4,6).

Lenfatik Drenaj

Major lenf damarları prostattan prostatik artere eşlik ederek ayrılırlar. Ayrıca vezikülo deferensiyal arter ve ejakülatör kanallara eşlik eden lenf damarları ve kapsüller lenfatik sistemden kaynaklanarak diğer arterleri takip eden lenf damarları da vardır. Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olurlar. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler (4,6).

İnervasyon

Prostat hem sempatik hem de parasempatik sistem ile inerve olur. Prostat sempatik sinirleri hem sekretuar glandları hem de preprostatik sfinkteri inerve eder. Parasempatik sinirler ise prostat kas stromasını inerve eder ve bu müsküler stroma mesane kas yapısı ile birleşerek prostatik üretradaki sfinkterik yapıyı oluşturur. Prostatın sempatik lifleri L1 ve L2 seviyesinden kaynaklanan ve süperior hipogastrik pleksustan geçen preganglionik sinirlerden gelir. Prostatik kas yapısı inferior hipogastrik (pelvik) pleksus kaynaklı postganglionik liflerdir. Parasempatik lifler ise S2, S3 ve S4 seviyelerinden kaynaklanır ve pelvik (splanknik) sinirler ve inferior hipogastrik (pelvik) pleksus vasıtasıyla prostata ulaşırlar. Bu preganglionik lifler prostat içinde dağılmadan önce prostati pleksus oluşturur ve postganglionik lifler olarak prostat dokusunu inerve ederler. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri inerve ederler (4,6).

Nörovasküler Demet

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (6).

HİSTOLOJİ

Prostat dokusu bağ ve kas dokularından oluşan fibromüsküler stroma ve bu yapı ile içiçe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubulo-alveolar

yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Periüretal bezlerin (mukoza bezleri) etrafını bir kas tabakası sarar ve bunları esas prostat bezlerinden ayırır. Esas prostat bezleri de, submukoza bezleri ve asıl prostat bezleri diye periferde yerleşik bez dokularını kapsar. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu hallerde izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Prostat taşları dışarı atılmayan sekretin konsantrik yığılması neticesinde oluşmaktadır. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümeneye doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Kastrasyon durumlarında epitel alçalır, sayıca azalır ve salgı yapamaz. Testosteron replasmanı ile tekrar fonksiyon kazanır (11,12,13). Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (8). Periferal zona ait glandüler yapılar veru montanumun distaline, santral zona ait olanlar ise veru montanumun proksimaline drene olurlar (6). Bu genel histolojik özelliklere sahip olan glandüler yapının içinde 4 temel hücre grubu bulunur. Bunlar; sekretuar hücreler, bazal hücreler, transizyonel epitel ve endokrin-parakrin hücrelerdir (10,14).

Sekretuar hücreler epitelyal hücrelerin en önemli kısmını oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezleyen hücrelerdir ve androjen reseptörleri içerirler. Bazal hücreler bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. PAF veya PSA için boyanma göstermezler ve androjen reseptörleri yoktur. Bazal hücrelerin lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bazal hücrelerin sekretuar hücrelere ve ayrıca skuamöz, transizyonel ve müsinoz epitelyuma transforme olma yetenekleri vardır. Transizyonel epitel ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur. Endokrin-parakrin hücreler normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumlu hücrelerdir (14). Prostat stroması çeşitli lifsel ve hücresel bağ dokusu elemanları içinde dağılmış düz kas hücrelerini içerir (11,14).

FİZYOLOJİ

Prostat glandi içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, süt görünümünde, alkalin bir sıvı

salgılar (15,16). Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar oluşur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısı

2-6 ml'lik ejakülata yaklaşık %15'ini oluşturur ve prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır (15). Vaz deferenslerin içindeki sıvı sperm metabolizması artıkları ile asidik bir hal alır ve bu asit ortamda motilite inhibe olur. Vajinal sekresyonlar da yapı olarak asidik karakterdedir. Spermin optimal motilitesini kazanması için ise çevre pH'sının yaklaşık 6-6.5 kadar olması gereklidir (16). Prostat salgısındaki diğer elemanların yapısı çok kesin olmamakla birlikte işlevleri konusunda çeşitli öneriler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar ve metal iyon şelatörü işlevinde önemli bir rolü olabilir. Çinko birçok metallo-enzimin yapısında yer alır ve ayrıca serbest çinkonun bakteriyostatik bir işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle birlikte metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakülata seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı yaklaşık 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir (17). Seminal koagulumun pıhtılaşmasını sağlayan yapısal protein olan semenogelinin PSA'nın ejakülattaki fizyolojik substratı olabileceği bildirilmiştir (18). PSA'nın biyolojik işlevi ejakülata pıhtıyı eritmek ise de bu mekanizmanın üreme fizyolojisindeki önemi tam olarak anlaşılabilmiş değildir (10). PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavisi ve izleminde yaygın olarak kullanılan çok önemli bir belirteçdir (25,27).

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile hızla diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun çok büyük bir kısmı 5 alfa- redüktaz enzimi ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tarafından en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir (10). DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar. DHT ayrıca kellik, hirsutizm ve akne gibi patolojilerin ve benign prostat hiperplazisinin (BPH) etyolojisinde önemli role sahiptir (1,10).

PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Erkekler arasında en sık tanısı konan kanser prostat kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak da ikinci sıradadır (12,13). Prostat kanseri insidansı 1995'den beri yıllık yaklaşık %1,7 artış gösterirken, mortalite oranı 1994'den bu yana her yıl için yaklaşık %4 azalmaya devam etmektedir (14). Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk ve tek olan insidans çalışması İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserleri, larinks kanserlerinden sonra gelen 5. sık kanserdir ve 1995-1996 yılları arasında insidans 9.1/100.000 olarak bulunmuştur (15).

Risk faktörleri, heredite:

Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir (24,25). Prostat kanseri gelişimi için yüksek riske sahip pozitif aile öykülü erkeklerin erken yaşta ve sık aralıklı yapılan PSA tarama testinden, genel popülasyona göre yarar görebileceği bugün için kabul edilen görüştür (26,27).

Genetik:

Elli yaş üstü erkeklerin tahmini %40'ı güncel histoloji kriterlere dayanarak tanısı konabilecek yavaş büyüyen ve iyi diferansiye prostat kanserine sahiptir. İnsidans yaşla artacaktır. Çoğu histolojik olarak tanısı konmuş kanserler aslında klinik önemi olmayan kanserlerdir ve etkilenen bireyler için tehlike oluşturmayacaktır. Sadece yaklaşık %11'i klinik görünür hale gelecek ve bunların da %3'ü ölüme neden olacaktır (28). Erkeğin birinci derece akrabasında prostat kanseri varsa kendisinin de yakalanma riski iki kat, iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında varsa, bu risk 5-11 kat artmaktadır.

Yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidansları ve ölüm oranları ülkelerarası ve ırklararası değişiklikler göstermektedir. Genel olarak tüm dünyada prostat kanseri insidansı artmakla birlikte bu değişiklikler korunmaktadır (29). PSA'nın klinik kullanıma girmesi ve prostat kanseri taramasında kullanılmasının prostat kanseri insidansındaki artışlara yol açtığı gösterilmiştir (30). Prostat kanserinin mortalitesi de son yıllarda artış göstermiştir. Buna sebep olarak insan ömründeki artış ve kardiovasküler hastalıkların mortalitelerindeki düşüş öne sürülmüştür (29).

Prostat kanseri için bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunlar kesin risk faktörleri (yaş, aile öyküsü ve ırk), olası risk faktörleri (diyetle alınan yağ ve hormonlar) ve potansiyel risk faktörleri (vazektomi, cadmium, A vitamini ve D vitamini) olarak sayılabilir (29). Prostat kanseri prevelansı yaşla birlikte sürekli bir artış gösterir ve 50 yaşından itibaren katlanarak artar. Otopsi çalışmalarında 75 yaş ve üstü erkeklerde prostat kanseri insidansı %75 olarak bildirilmiştir. Ancak bu sayıya klinik olarak önemsiz kanserler de dahildir (31).

Prostat kanserinin herediter, ailesel ve sporadik türleri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ayrıca bir erkeğin prostat kanserine yakalanma riskinin ailesinde prostat kanserli kişi sayısı ve başlama yaşı ile arttığı gösterilmiştir (29,32,33). Irklara göre prostat kanseri insidansları arasında büyük farklar mevcuttur. Klinik prostat kanseri insidansı uzakdoğulu erkeklerde en düşük, İskandinav erkeklerinde ise en yüksektir (34). ABD'de zencilerde prostat kanseri insidansı beyazlara göre daha yüksektir. Ayrıca zencilerde tanı çoğu zaman daha ileri evrelerde konulmakta ve yaşa göre düzeltilmiş sağkalım oranları da daha düşük bulunmaktadır (29).

Diyetle alınan yağ miktarları ile prostat kanseri arasında bir ilişki olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu ilişkinin diyetle alınan yağların seks hormonları metabolizması üzerinden prostat kanseri oluşumunu etkilemeleri sonucu olduğu öne sürülmüştür. Japonya'da diyetteki yağ oranları son yıllarda batı ülkelerindeki seviyeye yaklaşmış ve bunu izleyen dönemde Japonya'da prostat kanseri insidansı da artmaya başlamıştır (29). Ayrıca ABD'ne göç eden Japonlarda prostat kanserine yakalanma riskinin Japonya'daki düşük risk oranı ile ABD'deki yüksek risk oranı arasında bir değerde olduğu gösterilmiştir (35).

Prostat androjene bağımlı bir organdır ve normal prostat epitelinin büyüebilmesi için testosteron varlığı gereklidir. Benzer şekilde erken prostat kanseri de hormona bağımlıdır (36). Hormonların prostat kanserinin gelişiminde oynadıkları kesin rol henüz açıklığa kavuşmamakla birlikte hormon metabolizmasındaki değişikliklerin prostat kanserinin progresyonunda etkili olduğu ortaya atılmıştır. ABD'de genç zenci erkeklerde dolaşımdaki testosteron oranlarının genç beyazlara göre %15 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu ABD'de zenci ve beyaz popülasyonlar arasındaki prostat kanseri riskindeki farklılıkları açıklayabilir (29).

PROSTAT KANSERİ ETYOLOJİSİ

Prostat kanserini diğer solid tümörlerden ayıran çok önemli bir özellik histolojik olarak latent form ve klinik form olmak üzere iki ayrı form göstermesidir. Son yıllarda prostat karsinogenezinde rol oynayan onkojenler ve tümör supressör genler tanınmaya başlanmıştır. Prostat kanserinin büyümesi çoğalan hücrelerin oranı ile ölen hücrelerin oranı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Normal prostatta görülen bu oranlardaki denge prostat kanserinde çoğalan hücreler lehine bozulmuştur.

Prostat karsinogenezinde rol oynayan bazı basamaklar tanınmaktadır. Tüm prostat kanseri vakalarının yaklaşık %9'unun otozomal dominant geçişli nadir ve kansere yatkınlık oluşturan bir genle bağlantılı olabileceği bilinmektedir. Bu da bazı prostat kanserli hastalarda germ line mutasyonlarının karsinogenezde rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca androjen reseptör geninde bulunan CAG mikrosatellitlerinin uzunluklarının androjen reseptörünün androjen bağlama gücü ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. Zencilerde kısa CAG mikrosatellit germ line prevalansı beyazlara göre daha yüksektir. Bu da, androjen reseptör geni CAG germ line özelliği ile prostat kanseri gelişimi arasında potansiyel bir bağ olduğunu düşündürmektedir.

Hipermetilasyon genlerde inaktivasyona yol açan bir durumdur. 17. kromozomun kısa kolunda bulunan bir tümör baskılayıcı genin DNA metilasyonu ile inaktivasyonunun prostat karsinogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (37).

Prostat kanserinde heterozigositedeki değişiklikler ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kromozomlarda 8p, 10q, 13q, 16q, 17p ve 18q lokalizasyonlarda delesyonlar saptanmıştır. Buna göre bu lokalizasyonlarda prostat kanseri için muhtemel tümör supressör genlerin bulunduğu bölgeler olabilir (29). 16q lokalizasyonunda delesyon özellikle metastatik prostat kanserinde sık görülmektedir ve bu lokalizasyon hücreler arası adhezyonda rol oynayan bir yüzey molekülü olan E-cadherine aittir (37). 17p ise p53 proteinine ait genetik lokalizasyondur ve bu gen ile ilgili mutasyonların hormona dirençli hastalığa geçiş ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (29).

Androjen reseptörlerinde oluşan mutasyonların da özellikle bu reseptörleri diğer büyüme faktörlerine karşı daha duyarlı hale getirerek prostat karsinogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Büyüme faktörlerinin bu reseptör mutasyonlarından bağımsız olarak prostat epitelyal dokusunun ve prostat kanserinin büyümesinde etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca kemik hücrelerinden salgılanan büyüme faktörlerinin

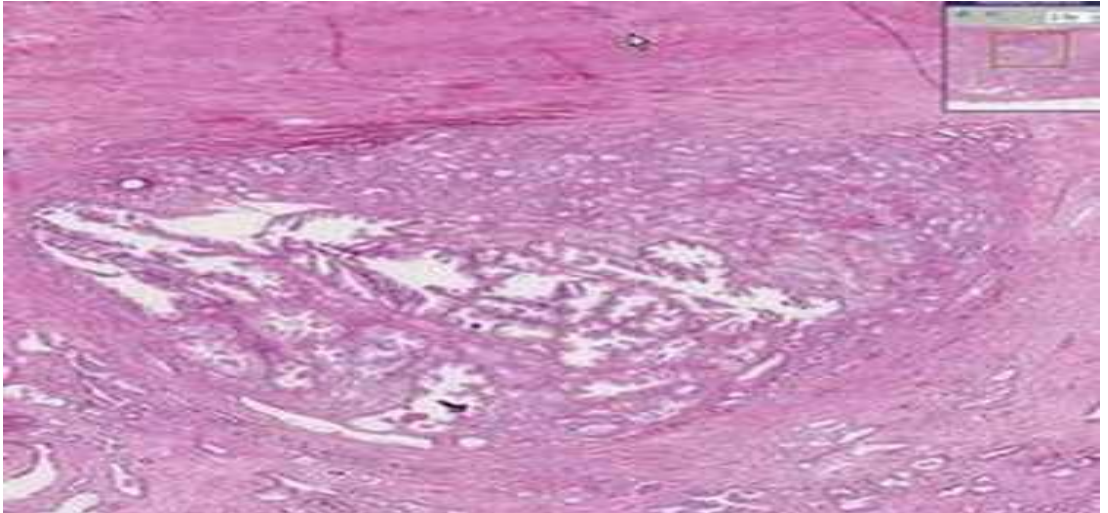
prostat hücrelerinin proliferasyonunu arttırdıkları gösterilmiş ve bu olayın prostat kanserinin kemiğe metastaz yapma eğilimini açıklayabileceği öne sürülmüştür (29).

PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ

Prostat bezinde ortaya çıkabilecek malign tümörlerin sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (38). Prostat kanserlerinin %95'ini adenokarsinoma oluşturur. Geriye kalanların ise %90'ından daha fazlası değişici epitel hücreli kanserlerdir. Prostat adenokarsinomu grade'lemesinde günümüzde en çok kullanılan ve en geçerli metod Gleason sistemidir (39). Gleason grade'leme sistemi tümörün glandüler yapısını temel almaktadır. Tümörün sitolojik özellikleri grade'in belirlenmesinde rol oynamaz. Tümör içindeki primer (en sık rastlanan) ve sekonder (ikinci sıklıkta rastlanan) mimari yapılar belirlenir ve bu yapılara 1 ile 5 arasında bir grade verilir. Grade 1 en iyi diferansiye olan, grade 5 ise en kötü diferansiye olan yapılardır. Tümörün prognozuna hem primer hem de sekonder mimari yapıların etkileri belirlenmiş ve her ikisinin toplamı ile Gleason skoru oluşturulmuştur (40).

Gleason grade 1 (patern 1):

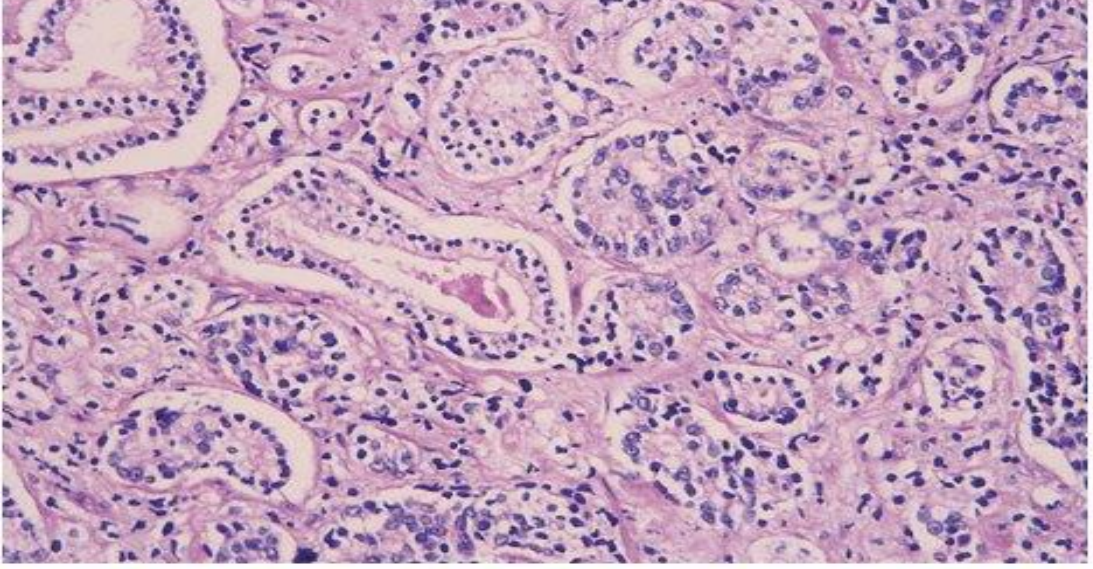
Nadir ve tanımlanması güçtür. Sıkışık bir araya gelmiş, ancak tek tek seçilebilen (konfluen olmayan), uniform, yuvarlak veya oval, orta çaplı asinusların oluşturduğu keskin sınırlı nodüllerdir (Şekil 3).



Şekil 3: Gleason grade 1 adenokarsinom

Gleason grade 2 (patern 2):

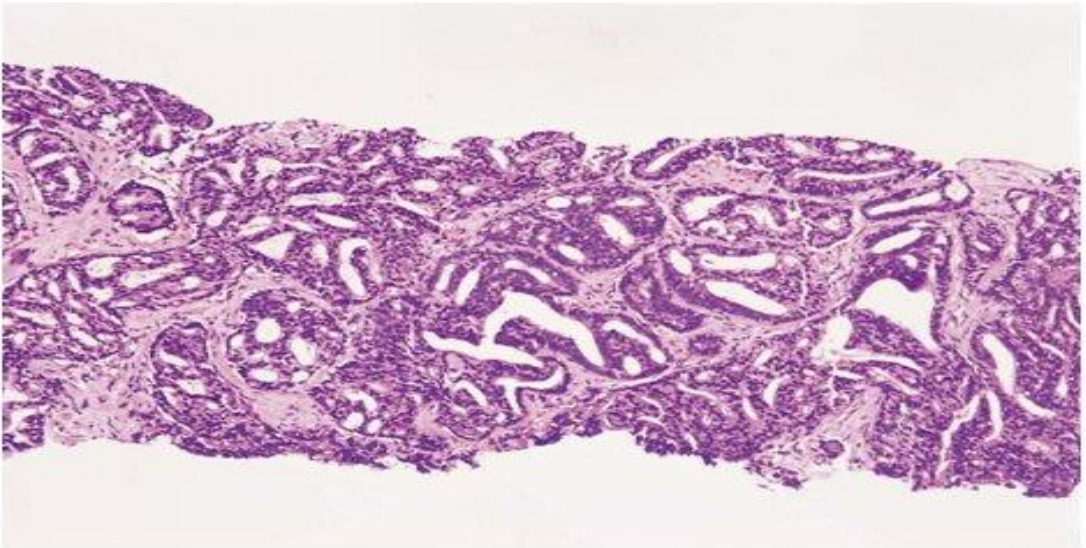
Patern 1 gibidir, ancak tümör nodülünün kenarında bezlerde minimal infiltratif görünüm olur. Bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiş ve patern 1'deki kadar uniform değildir (Şekil 4).



Şekil 4: Gleason grade 2 adenokarsinom

Gleason grade 3 (patern 3):

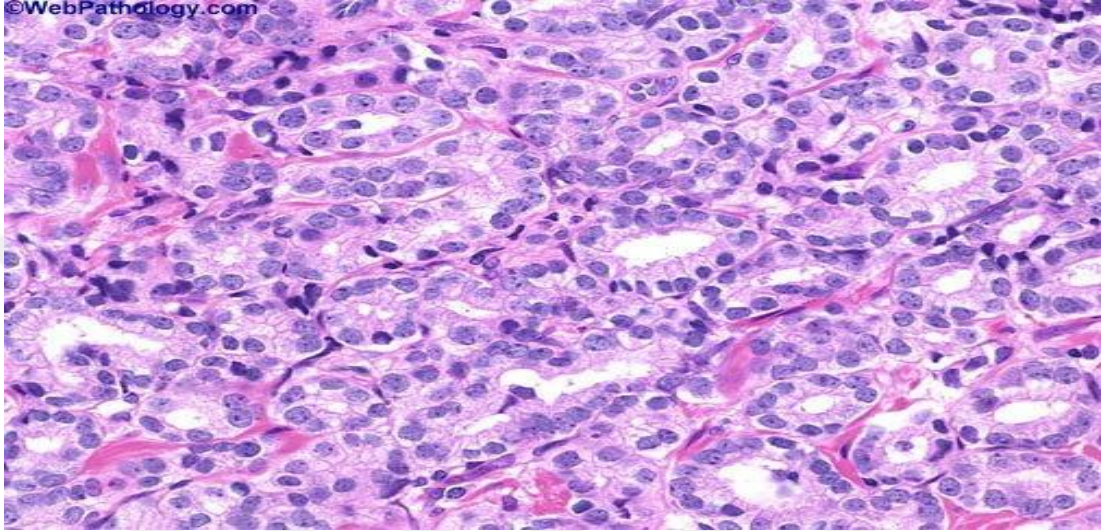
En sık izlenen paternidir. Özelliği asinusların birbirinden farklı şekil ve boyutta oluşu, birbirinden farklı mesafelerle ayrılmasıdır. Patern 1 ve 2'ye göre küçük bezler gözlenir. Benign bezler arasına infiltrasyon vardır. Düzgün konturlu yuvarlak kribriform bezler gözlenir (Şekil 5).



Şekil 5: Gleason grade 3 adenokarsinom

Gleason grade 4 (patern 4):

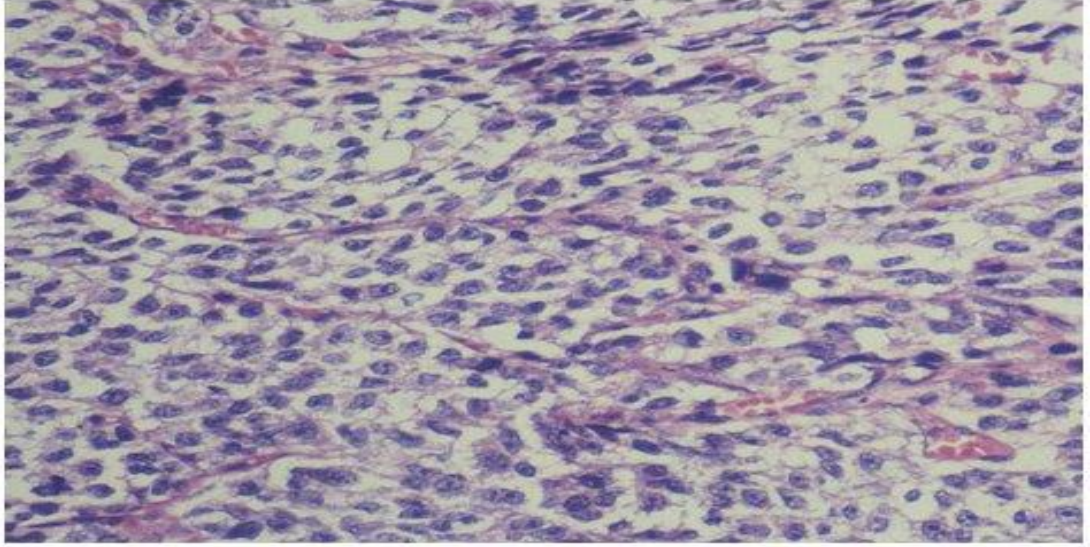
Karakteristik bulgu bezlerin füzyonudur; birbiri ile birleşmiş mikroasiner bezler gözlenir. Düzensiz konturlu iri kribriform bezler de bu patern içindedir. Lümen yapısı zorlukla tanınabilen abortif bezler de gözlenebilir. Çok küçük bir yüzde ile hipernefroma benzer görünüm görülebilir (Şekil 6).



Şekil 6: Gleason grade 4 adenokarsinom

Gleason grade 5 (patern 5):

Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler veya glanduler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Ortalarında nekroz olan kribriform yapılar gözlenebilir (41) (Şekil 7).



Şekil 7: Gleason grade 5 adenokarsinom

Gleason skorlarının tümör prognozu ile oldukça iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Gleason grade'ine yardımcı olabilecek prognostik faktörler araştırılmaktadır. Bu faktörler biopsi örneklerinde tümörün yeri ve yaygınlığı, tümörün volümü, vasküler ve lenfatik invazyon, anjiogenez ve DNA "ploidy" sayılabilir (42). Ancak bu faktörlerin hiçbiri günümüzde klinik kullanıma girecek güvenilirlikte değildir.

Prostat adenokarsinomu dışında prostat kanserinin diğer alttipleri nadirdir. Bunlar; müsinöz adenokarsinom, small cell karsinom, prostatik duktal adenokarsinom, primer skuamöz karsinom, prostat sarkomları ve prostatik lenfomalar olarak sayılabilir (40).

Tablo 1: Prostat kanserlerinin patolojik sınıflaması

1) EPİTELYAL
A. Adenokarsinom
Saf duktal
Müsinöz
B. Değişici Epitel Hücreli Karsinom
İntraduktal değişici epitel hücreli karsinom
İnvaziv değişici epitel hücreli karsinom
Skuamöz hücreli karsinom

C. Nörendokrin Karsinom Nöroendokrin peptid içeren adenokarsinom Karsinoid tümör Küçük hücreli karsinom
2) STROMAL A. Rabdomiyosarkom B. Leiomyosarkom
3) SEKONDER TÜMÖRLER A. Mesane değişici epitel hücreli karsinomu invazyonu B. Kolon adenokarsinomu invazyonu C. Metastaz D. Lenfoma

PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Prostat kanseri erkeklerin sağlığı ile ilgili önemli sonuçlara yol açabilen, insidansı yaş ile artan bir hastalıktır. Prostat kanseri gelişmesi riskinin 40 yaş altında 1/10.000, 40-59 yaş arasında 1/103 ve 60-79 yaş arasında 1/8 olduğu belirtilmiştir (43). Elli yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent veya otopsi prostat kanserine yakalanma riski %40, klinik belirti veren prostat kanseri görülme riski %9,5 ve bu kanserden ölme riski ise %2,9 olarak hesaplanmıştır (44). Bu da göstermektedir ki, prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu oldukça yavaş seyirlidir ve oldukça büyük bir kısmı hastanın yaşamına tehdit oluşturmaz, fakat hızla ilerleme gösterip hastanın sağlığına ve yaşamına ciddi tehdit oluşturabilecek olanları da ayırt etmek gereklidir.

Prostat kanserinde tanı:

Genel olarak 5 değişik klinik senaryo ile ortaya çıkar:

- 1- Toplum taraması: Yapılan kitle tarama çalışmaları sırasında,
- 2- Manifest prostat kanseri: Herhangi bir üriner şikâyet nedeni ile doktora giden hastalar üzerinde yapılan muayene, tetkik ve biyopsiler neticesinde,
- 3- İnsidental prostat kanseri (cT1a veya T1b): Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisi için cerrahi girişim uygulanan hastalarda tesadüfî olarak,
- 4- Tetkik edilen metastatik kanserli hastaların primerinin araştırılması sırasında,
- 5- Latent ya da otopsi prostat kanseri: Otopside.

Prostat kanseri hastalığın erken evrelerinde genellikle klinik semptomlara yol açmaz. Bu nedenle prostat kanseri tanısı hastanın şikayetleri sebebiyle değil PRM'de saptanan anormallikler veya yüksek serum PSA düzeyleri sebebiyle yapılan prostat biopsisi ile konulur.

Parmakla rektal muayene (PRM)

Jewett PRM'de saptanan şüpheli lezyonların yaklaşık %50'sinde biyopside prostat kanseri saptandığını bildirmiştir (45). Günümüzde PRM'nin prostat kanseri için pozitif prediktif değerinin %21 ile %53 oranında olduğu bilinmektedir. Bu yüksek oranlar sebebi ile PRM'de şüpheli lezyonu bulunan tüm hastalara serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi önerilmektedir. Ancak PRM'nin tekrar edilebilirliği düşük olan bir test olduğu ve önemli oranda kanser vakalarının gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca PRM ile saptanan prostat kanserlerinin yarısından fazlasında patolojik olarak ileri evre kanserler olduğu gösterilmiştir (46,47).

PSA

PSA prostatik epitel ve periüretal bezler tarafından üretilen bir serin proteaz enzimidir ve seminal koagulumun likefikasyonunda rol oynar (48). Serumda çok düşük konsantrasyonlarda ve hem bağlı hem de serbest formlarda mevcuttur. Serumda bulunan PSA'nın büyük miktarı alfa 1-antikimotripsin (ACT) ve alfa 2-makroglobulin (MG) isimli antiproteazlarla kompleks oluşturmuş haldedir. Enzimatik olarak aktif halde bulunan tüm PSA molekülleri serumda antiproteazlarla bağlı durumdadır. Enzimatik olarak inaktif olan PSA molekülleri ise serumda serbest halde bulunurlar. Günümüzde uygulanan metodlarla serbest PSA ve ACT'ye bağlı PSA serumda saptanabilmektedir (49). PSA'nın serum düzeylerinin yükselmesi normal prostat yapısının bozulması sonucu PSA'nın prostat dokusu içine ve buradan da dolaşıma karışması sonucu olur. Bu durum prostat hastalıklarında ve prostat manipülasyonlarında olur. Özellikle BPH'lı ve prostat kanserli hastaların serum PSA düzeylerinin örtüşmesi sebebi ile ilk zamanlar PSA'nın prostat kanseri tanısında önemli bir rol oynayamayacağı düşünülmüştü (50). Ancak günümüzde PSA'nın PRM'nin tek başına kullanılmasına kıyasla prostat kanseri tanı oranını ve PRM'nin prostat kanseri tanısındaki prediktif değerini arttırdığı bilinmektedir. PSA ayrıca klinik olarak önemli prostat kanserinin organa sınırlı iken tespit edilebilme oranını da

arttırmaktadır. PSA prostat kanseri için pozitif prediktif değeri en yüksek olan testtir. Bununla birlikte prostat kanseri tanısı konulan erkeklerin yaklaşık %25'inde serum PSA düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmaktadır. Bu nedenle PSA'nın PRM olmadan kullanılması önerilmemektedir. Prostat kanserinin erken tanısında en etkili metod PSA ve PRM'nin birlikte kullanılmasıdır (49).

BPH ve prostat kanserinde en çok üstüste gelen serum PSA düzeylerinde (hafif-orta düzeyde yükselmiş) prostat kanseri tanısında PSA'nın duyarlılığından ödün vermeksizin özgüllüğünü arttıracak yardımcı yöntem arayışları sürmektedir. Bu amaçla önerilen yöntemler; PSA dansitesi (PSAD), PSA artış hızı, yaşa özgü PSA düzeyleri, sebest/total PSA oranları, prostat volümüne özgü PSA düzeyleri ve transizyonel zon PSA dansitesi (PSAT) olarak sayılabilir (51-59). Ancak bu yöntemlerin hiçbiri henüz rutin klinik kullanıma girmemiştir.

TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi

Transrektal ultrasonografi (TRUS) incelemede transvers görüntülemeler daha çok lateral sınırlar ve prostatın simetrisi hakkında bilgi verirken, uzun eksendeki görüntülemeler ise apeks ve bazal prostat dokusunun daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar.

Bugün için en önemli endikasyonu biyopsi için kılavuzluk yapmasıdır. Yapılan değerlendirmeler sonrasında bazı araştırmacılara göre prostat kanseri özellikle küçük ve bir bölgede sınırlı ise ultrasonografide periferik zonda (PZ) yerleşik hipoekoik alan olarak kendisini gösterebilir; ancak tümör dokusu izoekoik, hiperekoik ve hatta karışık formda da görülebilir.

Başlangıçta TRUS eşliğinde prostattan sistematik olarak parasagittal planda, prostatın her iki tarafından taban, orta bölge ve apikalden olmak üzere toplam 6 biyopsi alınmış ve bunun neticesinde PRM normal olup serum PSA düzeyi 4-20 ng/ml olan hastaların yaklaşık %25'inde prostat kanseri saptanmıştır. Buna ek olarak birinci biyopsisi negatif olan hastaların da %20'inde 2. biyopside prostat kanseri tanısı konulmaktadır. Sadece hipoekoik lezyon biyopsileri ile kıyaslandığında da tanı oranı çok daha yüksektir. Bu teknik ile prostat kanseri insidansı PSA: 4-10 ng/ml olanlarda %20-30, PSA >10 ng/ml olanlarda ise %50-67 olarak bildirilmiştir (60).

"Sextant" biyopsilere ek olarak tüm olgularda transizyonel zon (TZ) ve seminal vezikülbiyopsileri gerekli midir sorusuna cevap bulmak amacıyla yapılmış olan çalışmalardan bir tanesinde TZ biyopsisi ile sadece %2'lik ek prostat

kanseri tanısı konulduğu rapor edilmiştir. Bunun yanında özellikle de TZ yerleşimli kanserlerin izoekoik olma olasılığı yüksek olduğu için TZ biyopsilerinin de standart biyopsi tekniği içerisinde tutulmasını öneren araştırmalar da bulunmaktadır. BPH tanısı ile TURP yapılan hastaların %7.6'sında prostat kanseri bildirilmesine karşın, TRUS biyopsi ile saptanan kanserler içinde sadece TZ kanseri oranı %1.8- 16.4 arasında değişmektedir. Bunlara rağmen ek TZ biyopsilerinin biyopsi tekrarlama oranını azaltmadığı bilinmektedir. TZ biyopsilerinin özellikle ilk biyopsi sonucu negatif gelen, ancak serum PSA düzeyi yüksek sebat eden veya artış gösteren olgularda yapılması önerilmektedir (61).

Seminal vezikül biyopsilerinin de özellikle seminal vezikül tutulumunun tedavi şeklini etkileyeceği hasta grubunda, TRUS incelemede seminal vezikül anormalliği saptanması durumunda ve serum PSA düzeyi >15 ng/ml olan hastalarda biyopsi yapılabileceği vurgulanmaktadır.

Hem "sextant" biyopsinin etkinliğinin artırılması, hem de re-biyopsi gereğinin azaltılması amacıyla daha etkin biyopsi yöntemleri araştırılmıştır.

Biyopsi sayısının artırılması ile paralel olarak prostat kanserinin tanı oranının da arttığı gösterilmiştir. Buna göre biyopsi sayısı 6 olanlarda prostat kanseri tanı oranı %16 iken 12 biyopsi alınanlarda %17 ve 18 biyopsi alınanlarda da %32 oranında prostat kanseri saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise 483 hastadan oluşan grupta 6 standart +4 lateral biyopsiye ek olarak 50 cc den büyük prostatlarda TZ biyopsisi de alınmıştır. Bu uygulama prostat kanseri tanı oranını %42'ye çıkarmıştır (62).

Bir başka uygulama olan 10 odak biyopsi ile standart yöntemle göre %7 daha fazla prostat kanseri saptanmış, ancak sayıdan ziyade örneklenen bölgenin ya da biyopsi açısının önemli olduğu belirtilmiştir. Buna paralel olarak biyopsilerin daha laterale kaydırılması neticesinde PZ'nin ön boynuzundan daha iyi örnekleme yapılabileceği öne sürülmüştür. Standart "sextant" biyopsiye ek olarak uzak sağ ve sol lateral bölgelerden ikişer adet ve orta hattın da 3 adet ek biyopsi örneklerinin alınması ile prostat kanseri tanı oranında %35'lik bir artış bildirilmiştir. Bunlara ek olarak son yıllarda satürasyon biyopsisi tekniği de kullanılmaktadır. Önceden yapılan ve negatif olan 2 biyopsi sonrası 24 kor biyopsi ile %33 oranında prostat kanseri tanısı bildirilmektedir (63).

Üç boyutlu modellerde en yüksek kanser görülme olasılığı olan bölgeler apektsten prostatik bezin ortasına doğru PZ' nin uzak lateral bölgeleri şeklinde

belirlenmiştir. Bu nedenle laterale yönlendirilmiş biyopsiler özellikle serum PSA düzeyi < 10 ng/ml olan ve prostat hacmi >50 ml olan hastalarda tanı açısından önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak biyopsi yapmada amacın makul ve tolere edilebilir biyopsi stratejisi ile klinik önemdeki prostat kanserlerini tespit etmek olduğu akılda tutulmalıdır. Günümüzde "kaç doku örneği" alınacağı kesin olarak bilinmemekle birlikte, her iki prostat lobundan bazal, midgland, apeks örneklerine ek olarak bazal ve midgland düzeylerinde lateral doku örneklerinin de alındığı 10 örnekli biyopsi stratejisi genel kabul görmektedir.

PROSTAT KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Prostat kanseri tanısı konulan hastalarda prognozun değerlendirilmesi ve seçilecek tedavinin belirlenmesi amacıyla hastalığın doğru bir şekilde evrelendirilmesi gereklidir. Bu amaçla kullanılan yöntemler PRM, serum tümör belirleyicileri, histolojik grade, görüntüleme yöntemleri ve pelvik lenfadenektomi olarak sayılabilir. Klinik evreleme hastalığın patolojik evresini doğru olarak belirlemekte yetersiz kalabilse de prognozun belirlenmesi ve tedavi yönteminin seçiminde başvurulan en önemli metoddur. Günümüzde birkaç farklı evreleme sistemi bulunmakla beraber en sık kullanılan sistem 1992 yılında American Joint Committee on Cancer ve International Union Against Cancerin modifiye ettiği TNM klasifikasyon sistemidir (Tablo 2) (64).

Radikal prostatektomi ve pelvik lenf nod diseksiyonu sonrası spesimenlerin histolojik değerlendirilmesi ile yapılan evreleme ise patolojik evrelendirme olarak tanımlanır. Patolojik evrelendirme prognozun belirlenmesi açısından klinik evrelendirmeye göre daha yararlıdır. Patolojik evrelendirme için günümüzde kabul edilmiş bir klasifikasyon sistemi yoktur. Temel olarak lokal patolojik evre tümörün organa sınırlı olması ve organ dışına taşmış olması şeklinde iki ana gruba ayrılabilir. Daha detaylı olarak ise (1) organa sınırlı, tümör prostatik kapsülü aşmamış, (2) ekstra prostatik yayılım, tümör prostat kapsülünü aşarak periprostatik dokuya uzanmış ancak seminal vezikül tutulumu yok, (3) seminal vezikül tutulumu, tümör prostat kapsülünü aşarak seminal vezikül müköler duvarını tutmuş, (4) pelvik lenf nod tutulumu, şeklinde alt klasifikasyonlar yapılabilir.

Prostatektomi sonrası prognozun öngörüsünde önemli patolojik kriterler tümör grade'i, cerrahi sınırların durumu, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül tutulumu ve pelvik lenf nodlarının tutulumudur (49).



Tablo 2: Prostat kanseri evrelemesinde TNM klasifikasyon sistemi

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili bulgu yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör (palpe edilemiyor, görüntülenemiyor)
T1a	TUR materyalinde insidental saptanan tümör materyalin % 5 veya azında mevcut
T1b	TUR materyalinde insidental saptanan tümör materyalin % 5'inden fazlasında mevcut
T1c	PSA yüksekliği sebebiyle yapılan iğne biopsisinde tanısı konulan tümör
T2	Prostata sınırlı palpabl tümör
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azında
T2b	Tümör bir lobun yarısından daha fazlasında
T2c	Tümör her iki lobda
T3	Prostat kapsülünü aşmış ve/veya seminal vezikülü(leri) tutmuş palpabl tümör
T3a	Tek taraflı ekstrakapsüler yayılım
T3b	İki taraflı ekstrakapsüler yayılım
T3c	Seminal vezikül(ler) tutulmuş
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül harici komşu organ tutulumu mevcut
T4a	Mesane boynunu ve/veya dış sfinkteri ve/veya rektum tutulmuş
T4b	Levator kasları tutulmuş ve/veya tümör pelvik duvara fikse
N+	Bölgesel lenf nodları tutulmuş
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek lenf nodu, en geniş çap 2 cm
N2	Tek lenf nodu, en geniş çap > 2 cm, < 5 cm. veya birden fazla lenf nodu tutulumu var, hiçbiri > 5 cm değil
N3	Tek veya birden fazla lenf nodu; en geniş çap > 5 cm
M+	Uzak metastatik yayılım
Mx	Uzak metastazların varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel lenf nodu dışında tutulumu
M1b	Kemikte(lerde) metastaz
M1c	Diğer uzak organ metastazları

PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve grade'i hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi gözönüne alınarak hastalığın evresine göre planlanmaktadır. Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize (T1-T2), lokal olarak ilerlemiş kanser (T3-T4) veya ileri evre-metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir.

LOKALİZE PROSTAT KANSERİ (EVRE T1-T2)

Lokalize prostat kanseri yavaş seyirli bir hastalıktır. Lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri yakın izlem veya kesin tedavidir. Kesin tedavi seçenekleri olarak radikal prostatektomi, radyoterapi, brakiterapi ve kriyoterapi tek başlarına veya birlikte kullanılabilir.

Yakın İzlem

Lokalize prostat kanserinin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar 10 sene içinde kanserin genellikle lokal olarak büyüdüğünü ancak çok az sayıda hastanın prostat kanseri sebebiyle öldüğünü gösterir. Bu konuda yapılan non-randomize çalışmaların meta-analizinde Grade 1, 2 ve 3 hastalar için 10 yıllık kanser spesifik sağkalım sırasıyla %87, %87 ve %34 olarak; 10 yıllık metastazsız yaşam ise yine sırasıyla %81, %58 ve %26 olarak belirlenmiştir (65). Bu meta-analizin sonuçlarına göre yaşam beklentileri 10 yıl veya daha az olan hastalar için yakın izlem uygun bir seçenek olabilir.

Radikal Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde radyoterapinin çeşitli avantajları vardır. Teknik olarak radikal radyoterapide hastalara genellikle toplam 6800-7000 rad radyoterapi uygulanır. Pelvik lenf nodları ise 4500-5000 rad ile ışınlanır. Tedavi yaklaşık 6-7 gün sürer (30). Modern yüksek enerjili lineer akseleratörler ve 3 boyutlu konformal tedavinin kullanılmasıyla morbidite oldukça düşmektedir (66).

Yapılan çalışmalarda radikal radyoterapi ile cerrahide elde edilen sonuçlara yakın sonuçlar elde edildiği ancak hastalısız yaşamın cerrahi tedavi alan hastalarda daha iyi olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak cerrahi tedavi ile radyoterapinin sonuçlarını doğru bir şekilde karşılaştırmak hemen hemen olanaksızdır. Bunun temel

sebebi cerrahi tedavi uygulanan hastaların patolojik evrelendirmeleri yapılmışken, radyoterapi uygulanan hastaların gerçek patolojik evrelerinin bilinmeyiştir. Ayrıca bu iki tedavi alternatifini karşılaştıran büyük prospektif çalışmalar henüz yapılmamıştır. Lokalize prostat kanserinde hastalığa spesifik sağkalım oranları retrospektif çalışmalarda 5 yıl için %76–89, 10 yıl için ise %56-85 arasında bildirilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda ise genel sağkalım oranları 5 yıl için %74–87, 10 yıl için ise %43–63 arasında bildirilmektedir (66).

Brakiterapi

Brakiterapi veya radyoaktif izotop implantasyonu teorik olarak konvansiyonel radyoterapiye oranla prostat dokusuna daha fazla ışın verilirken komşu organların daha az ışına maruz kalmalarına olanak verir. Yüksek intraprostatik doz da daha az komplikasyon ile daha etkili tümör sterilizasyonunu sağlar. Açık cerrahi ile pelvik lenf nod disseksiyonunu takiben kalıcı radyoaktif iodyin (I^{125}) implantı yerleştirilmesi 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılıyordu. Bu uygulamanın 5 yıllık sonuçları umut verici iken 10 yıllık sonuçlar oldukça başarısız idi. Bunun muhtemel sebepleri heterojen ışın dağılımı ve yüksek grade'li tümörlerin tedavisindeki olumsuz radyobiolojik etkiler olarak düşünülmüştür (66). Brakiterapide görüntüleme ve uygulamadaki teknolojik gelişmeler bu tedavi yönteminin günümüzde tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır.

Kriyoterapi

Kriyoterapi istenmeyen dokuların dondurma yoluyla harap edilmeleri ve kendiliklerinden dökülmeleri veya emilmeleri ile ortadan kaldırılmaları prensibine dayanan bir metottur. Bu tedavi yöntemi 1960'lı yıllarda uygulanmış ancak yüksek üretrokutanöz fistül ve rektum yaralanması gibi komplikasyon oranları sebebiyle terk edilmiştir. Son yıllarda ultrasonografi ve perkütan uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte bu tedavi şekli yeniden gündeme gelmiştir. Teknik olarak ultrason rehberliğinde yerleştirilen 3–5 prob ile sıvı nitrojen kullanılarak prostat -180°C 'ye kadar soğutulmaktadır. Bu tedavinin primer seçenek olarak sunulabilmesi için günümüzde uzun dönemli çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Radikal Prostatektomi

RP ilk kez Young tarafından 1905 yılında perineal yaklaşım ile tarif edilmiştir. Retropubik yaklaşımın öncülüğünü ise Millin 1940'lı yıllarda yapmıştır (67,68). Retropubik yaklaşım ile prostat ve pelvik lenf nodlarına eş zamanlı yaklaşım mümkündür ancak kanama riski daha fazladır. Perineal yaklaşım ile pelvik lenf nodları için ayrı bir insizyona ihtiyaç vardır ancak bu girişimde kanama riski daha azdır. Ayrıca günümüzde pelvik lenf nod disseksiyonu laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Perineal yaklaşım özellikle obez hastalarda avantajlı olabilir.

İlk zamanlarda retropubik yaklaşım operasyon sırasında yüksek kanama oranları, perioperatif morbidite ve tümörün tamamen çıkarılmama riski sebebiyle yaygınlaşmamış ancak 1970'li yıllardan itibaren özellikle Walsh'un çalışmaları ile retropubik bölgenin anatomisinin daha iyi ortaya konulması neticesi hem cerrahların tümörlü dokuyu tamamen çıkarma konusunda başarıları artmış ve hem de perioperatif morbidite azalmıştır. Dorsal ven kompleksi anatomisinin ortaya konulması operasyon sırasında hemostazın sağlanmasına olanak vermiş böylece kanamasız bir alanda ince diseksiyon yapma olanağı sağlamıştır. Pelvik pleksus ve korpus kavernozumalara giden dallarının anatomisinin öğrenilmesi ile operasyon tekniğinde yapılan modifikasyonlar cinsel fonksiyonun korunabilmesine olanak vermiştir. Periprostatik anatomiye olan hakimiyetin artması geniş cerrahi sınırlar ile eksizyona olanak vermiştir. İnce apikal ve mesane boynu diseksiyonu ile veziköüretal anastomozun kolaylıkla yapılabilmesi mümkün olmuştur (68).

Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. Radikal prostatektomi bu operasyon ile kür sağlanabilecek ve bu kürden yararlanabilecek kadar uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanmalıdır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen T1-T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl için ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir (69,70-73). Radikal prostatektomi sonrası rekürrensın en sık postoperatif birinci yıl içinde gerçekleştiği, bunun da muhtemel sebebinin hastaların klinik olarak düşük evrelendirilmeleri olduğu bildirilmiş ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz takip oranlarının kür sağlanan hastaların oranını göstereceği bildirilmiştir (74).

Lokalize prostat kanserinde tedavi:

Tedavi seçenekleri arasında karar vermek için hastanın, yaşı, beklenen ömrü, prostat kanseri dışındaki başka hastalıkları, prostat kanserinin progresyona uğrama ihtimali, her tedavinin başarı oranları ve yan etki profilleri ve kişinin özel olarak önemseydiği sağlık problemleri bilinmelidir. Prostat kanserinin ne oranda rekürrens veya progresyon riski taşıdığını öngörmek için, klinik evre, Gleason skoru ve serum PSA değerleri ile oluşturulan sınıflamaların –ideal olmasa da- pratik anlamda faydası olduğu kesindir. Radikal Prostatektomi (RP) için ideal hasta profilini, önünde en az 10-15 yıl yaşam beklentisi olan, komorbiditesi çok az olan veya hiç olmayan görece olarak genç hastalar oluşturur. Buna ek olarak, tanı anında serum PSA değeri 10 ng/ml'den düşük olan ve prostat muayenesinde nodül bulunmayan hastalar, RP için ideal hasta grubuna girer. Nodülün varlığı ekstrakapsüler uzanımın (ECE) göstergesi olabileceği için bu bulgu hastaliksız sağkalıma ve biyokimyasal relapsa kadar geçen süreye olumsuz katkısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tümör hacminin ve dolayısı ile ECE ve pozitif cerrahi sınırın bir göstergesi olarak, biopsilerde toplam pozitif kor sayısı ve yüzdesi ciddi olarak çalışılmıştır (75). Bu çalışmaların hemen hepsinde pozitif kor yüzdesinin patolojik evreyi ve daha önemlisi biyokimyasal relapsı öngöreceği, çok değişkenli analizlerle ortaya koyulmuştur. Histolojik derecelerin hiçbiri RP için kontraendikasyon oluşturamaz. ABD'de yapılan bir çalışmada Gleason skoru ≥ 7 olanlarda bile, kanser eğer prostat kapsülü içinde yakalanmış ise 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %91 olarak bildirilmiştir (76).

Radikal prostatektomi prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilk tedavi yöntemi olup, 100 yıldan daha uzun bir zamandır uygulanmaktadır. Teknik olarak zor bir ameliyat olduğu için ameliyata göre daha basit yöntemler erken hastalığın tedavisi amacı ile araştırılmıştır. Ancak, bugüne kadar hiçbir tedavi radikal prostatektomiden daha üstün olduğunu ispat edememiştir. Bu nedenle de radikal prostatektomi bugün için altın standart olma özelliğini korumaktadır.

Radikal prostatektominin asıl avantajı; uygun şekilde gerçekleştirildiğinde, minimal hasar ile hastalığın tümüyle tedavi edilebilmesidir. İlaveten, radikal prostatektomi lokal progresyon ve uzak metastaz oranını önemli ölçüde azaltmakta ve kanser spesifik ve genel sağkalım oranlarını sadece izlem koluna göre, anlamlı derecede arttırmaktadır. Bazı hastalarda radikal prostatektomiden sonra tümör

rekürrensi görülse bile bu gibi durumlarda potansiyel olarak küratif olan postoperatif radyoterapi ile kurtarma tedavileri yapılabilmektedir.

Radikal prostatektomi için cerrahi yaklaşımın birkaç çeşidi olabilir. Bunlardan perineal prostatektomi bu türden yaklaşımda tecrübesi olan bir hekim tarafından yapıldığında etkin bir tedavidir. Genel olarak daha az kan kaybı ve daha kısa bir operasyon süresi olduğu söylenebilir ama gerekli hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu için doğrudan bir yaklaşım sağlayamamaktadır.

Retropubik prostatektomi bir başka operasyon yöntemidir ve genel olarak bu operasyonu yapan ürologların çoğu tarafından tercih edilen yaklaşım türüdür. Rektal hasar olasılığı daha azdır ve postoperatif fekal inkontinans hemen hiç yoktur. Pelvik lenfadenektomi için geniş kolay uzanım sağlar. Ayrıca nörovasküler demetlerin korunması ve prostatın güvenli biçimde eksizyonu için uygun bir yaklaşım sağlamaktadır. Bu nedenle de cerrahi sınır pozitifliği riski daha düşüktür.

Laparoskopik Radikal Prostatektomi son yıllarda giderek popülerlik kazanan bir yöntem olmuştur. Daha az kanamaya sebep olduğu, daha iyi görüntü sağladığı, postoperatif dönemde ağrının daha az olduğu, nekahat evresinin daha kısa olduğu söylenmektedir. Son zamanlarda uzaktan kontrol edilebilen robotik kollar ile laparoskopik cerrahi oldukça büyük popülarite kazanmıştır. Çünkü bu teknikle sütür bağlanması ve vezikoüretal anastomozun yapılması epeyce kolaylaşmaktadır. Laparoskopik prostatektomi ile elde edilen sonuçlar açık radikal prostatektomi kadar iyi gözükmemektedir (77).

PROSTAT KANSERİNDE PROGNOSTİK PARAMETRELER

Yaş

Hasta yaşının prognoza etkisi tartışılmakla birlikte genç hastalarda prognozun daha iyi olacağına dair görüş ağırlıktadır (78,79). Radikal prostatektomi sonrası yaşın kanser rekürrensi için bağımsız bir prognostik parametre olduğu belirtilmektedir (80).

Heredite

Herediter prostat kanserinin daha agresif olduğuna dair şüpheler olmakla birlikte günümüze kadar net olarak ıspatlanamamıştır. Bir çalışmada herediter prostat kanserinin daha yüksek PSA relapsı ile ilişkili olduğu (81) söylene de fark olmadığını belirten çalışmalar da söz konusudur (82,83).

PSA

Bazı yazarlar PSA'nın RP sonrası relapsı göstermede faydalı olduğunu (84,85) bazı yazarlar PSA'nın prognostik özelliğine $< \text{ng/ml}$ değerlerinde iken şüphyle bakılması gerektiğini, bazı yazarlar ise PSA'nın 2-9 ng/ml aralığında iken prostat kanserinden çok BPH ve prostat hacmi hakkında bilgi verdiğini ve bu aralıkta PSA'nın prognostik anlamının güvenilir olmadığını yayınlamışlardır (86).

PSA'ya bağlı parametrelerden serbest PSA, PSA dansitesi ve PSA velositesi de bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmişlerdir(87,88,89,90). Tanı anındaki PSA değerinin ve tanıdan önceki PSA velositesi $> 2 \text{ng/ml}$ olduğu durumlarda prostat kanserinden ölüm riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (91).

PSA ikilenme zamanı < 10 ay olduğunda lokal rekürrens, metastaz ve ölüm riski daha fazladır (92). Yakın zamanlı literatürde PSA ikilenme zamanının 3 aydan kısa olmasının prostat kanserinden ölüm riskinin 20 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (93).

Gleason skoru

Eski ve yakın zamanlı çalışmaların büyük çoğunluğunda gleason skoru RP sonrası progresyonu göstermede en önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (94). Organa sınırlı bile olsa gleason skoru yüksek tümörlerin göreceli olarak daha kısa yaşam sürelerine sahip oldukları,gleason skorunun prostat kanserinden ölüm riskini belirlemede son derece önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (95,96).

Tümör hacmi

Güncel literatür tümör hacminin gleason skoruna ek bir bilgi vermediği belirtilse de (97,98) 12cm^3 üstündeki tümörlerde daha yüksek kapsüler penetrasyon, pozitif cerrahi sınır ve lenf nodları ile birlikte olduklarını belirten çalışmalar da söz konusudur (99).

Ekstraprostatik yayılım

Kapsül aşımı ve seminal vezikül tutulumu progresyonun göstergeleri olarak kullanılabilirler. Seminal vezikülün özellikle distal bölümünün tutulumu daha kötü bir prognostik faktör olarak ele alınmalıdır (100-103)

Tümör yeri ve dağılımı

Transizyonel zon kanserlerinin daha iyi prognoza sahip olduğu ancak multifokal tümörlerin ise daha yüksek grade, evre ve relaps oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104,105).

Diğer markırlar

Mikrodamar dansitesi, Ki-67, p53, P27, P21, bcl-2, PTEN mutasyonu, Hepsin, Pim-1 kinaz, EZH2, Bax, DNA plöidi, GSTP1 gen metilasyonu, Her-2/neu, E-cadherin, CD44, retinoblastoma proteinleri, apoptoik indeks, androjen reseptör durumu, asit fosfataz ekspresyonu ve IGF- 1 ile yapılan çalışmalarda bu parametrelerden hiç birisinin henüz gleason skorunun ötesinde bir prognostik öneme sahip değillerdir.

HYALURONİDAZ VE ÜROLOJİDE KULLANIMI

Hücre duvarını oluşturan glikoz aminoglikan tabakada ve interstisyumda yer alan esas olarak hyaluronik asiti yıkan bir endoglikozidazdır. Hyaluronik asitin beta N asetil D glucosaminidic ucuna bağlanarak etki, sini gösterir. İnsanda toplamda hyaluronidaz enzimi ile ilişkili 6 gen tanımlanmıştır. HYAL 1, 2 ve 3 3. kromozom üzerinde (3p 21.3) yer alırken HYAL 4, HYAL P1 ve PH20 (testiküler HA i kodlar) 7. kromozom üzerinde yerleşmiştir (106).

HYAL 1 optimal olarak pH 4-4.2 arasında görev yapar. HYAL-1 hyaluronidaz yıkımı için yüksek spesifiteye sahiptir. İnsan serumundaki konsantrasyonu düşüktür (60ng/ml)(107). Aktif uçtaki glutamat ve aspartat aminoasitleri ile yine bu uçtaki 30 aminoasitlik kısım aktivitede son derece önemlidir (108).

HYAL-1 tümör hücrelerinden salgılanan ilk ve major hyaluronidazdır. 55-60 kDa ağırlığında 435 aminoasitten oluşan bir moleküldür. Ana olarak mesane, prostat, boyun, meme ve beyin kanserleriyle ilişkisi gösterilmiştir ve bir çok kanserde tümör invazivitesi ile korele olduğu bilinmektedir (107,109,110).

Hyaluronidazların tümör progresyonu, apoptozis ve tümör süpresör genler ile de etkileşim içinde olduğu, tümör invazivitesi ve progresyonundaki rolünün karmaşık ve tam olarak aydınlatılmadığı da bilinen bir gerçektir. (107,108,109,110,112-115)

MATERYAL VE METOD

Çalışma Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Plan ve Koordinasyon kurulunun 21.04.2010 tarihli 07 karar sayılı (Sayı B.10.4.ism.0.4.34.59.21./050.01.03) toplantı tutanağı ile dizayn edilmiştir. Çalışmaya hastanemize 2004-2009 yılları arasında PSA yüksekliği ve/veya parmakla rektal muayene sonucu anormallik saptanan ve yapılan TRUS eşliğinde prostat biyopsisi sonucunda lokalize prostat kanseri tespit edilen, küratif amaçlı radikal prostatektomi yapılan ve en az bir yıllık düzenli takip süresine sahip 100 hasta dahil edildi. Radyoterapi ve/veya neoadjuvan hormonoterapi sonrası radikal prostatektomiye yönlendirilen ve takipleri düzenli olmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Lokalize prostat kanseri tanısı PSA yüksekliği ve/veya parmakla rektal incelemede şüpheli bulgusu olan hastalarda yapılan 8-16 kor transrektal prostat biyopsisi ile kondu ve PSA değeri >10ng/ml olan hastalara ek olarak tüm abdomen bilgisayarlı tomografi ve tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif dataları kaydedildi. En az yirmi aylık takip süresi bulunan hastaların patolojik piyesleri deparafinize edilerek tümörlü bloklar için yeniden seçildi ve retrospektif olarak hyaluronidase-1 (HYAL-1) antikoru ile manuel immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak üropatoloji konusunda deneyimli iki patolog tarafından değerlendirildi.

Seçilen parafin bloklardan elde edilen 3 mikrometre kalınlıktaki kesitler, önceden poly-L-Lysin ile kaplanmış lamlara alındı. Kesitler 60 C °lik sıcaklıkta etüvde 1 saat bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için etüvden alınan kesitler 10

dakika süresince 2 ayrı şale ile ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi azalan alkollerden 90 dakikada geçirilen kesitler distile su ile yıkandı. Antijeni ortaya çıkarmak için plastik taşıyıcıya alınan kesitler, kesit yüzeyini örtecek şekilde pH6 sitrat tamponu içine yerleştirildi. Dokuların etrafı hidrofobik kalem ile çizildi. Ardından hidrojen peroksit içinde 15 dakika bekletildi. Üç kez 5'er dakikalık sürelerle toplam 15 dakika mikrodalga fırında şoklandı. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra kesitler distile su ile yıkandı. Kesitler PBS (phosphate buffered saline) ile yıkandı. Nonspesifik bağlanmaları engellemek amacıyla kesitler üzerine Ultra V Block Nonspecific Blocking Reagent (ScyTek Laboratories, USA) 10 dakika uygulandı. Ardından tavşan HYAL1 (Atlas antibodies, ürün kodu HPA002112) 1:150 oranında dilüe edilerek damlatıldıktan sonra 90 dakika bekletildi. Sonra 4 ayrı PBS banyosunda 10 dakika yıkandı. Sekonder antikor olarak Ultra Tek antipolivalent biotinylated antibody (ScyTek Laboratories, USA) uygulandı ve 15 dakika bekletildi. Kesitler tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkandı ve kesitlerin üzerine immün reaksiyonu gözlemek için işaretleyici (label) olarak Ultra Tek HRP (ScyTek Laboratories, USA) damlatılarak 15 dakika bekledi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine immün reaksiyonu gözlemek için AEC kromojen sistemi (ScyTek Laboratories, AEC substrate kit, USA) uygulandı. 20 mikrolitre AEC kromojen 1ml AEC substrat ile karıştırıldıktan sonra kesitlere 10 dakika süre ile uygulandı. Daha sonra kesitler distile su ile yıkanıp zıt boya olarak 1,5 dakika hematoksilin ile boyandı. Su bazlı kapama maddesi damlatılarak kesitler kapatıldı.

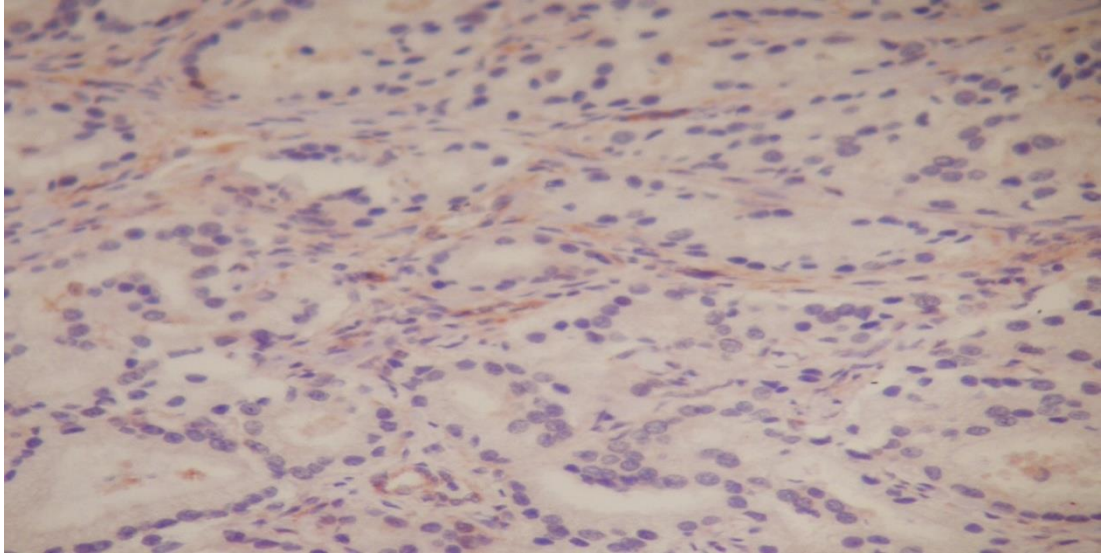
***İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi**

Her spesmende tümör hücrelerinin boya tutulumu iki ayrı bağımsız patologca ayrı ayrı derecelendirildi. Değerlendirmede tümör hücrelerindeki sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Kontrol olarak normal prostatik epitel boyanması dikkate alındı. Spesmende tümör dokusunun boya tutulum yoğunluğuna göre 0,1,2,3 olmak üzere skorlandı. 0 hiç boya tutulumunun olmaması (Şekil 8), 1 hafif boyanma (Şekil 9), 2 orta derecede boyanma (Şekil 10), 3 ise şiddetli boyanma (Şekil 11) olarak tanımlandı. Aynı spesmen üzerinde iki skor izlenmesi halinde boya tutulumu %50'nin üzerinde olan üst derecedeki skor, boyanma skoru olarak tanımlandı. Spesmende %50 skor 1, %50 skor 3 boyanma olması halinde piyes skoru 2 olarak kabul edildi. %50 skor 2, %50 skor 3 olması halinde piyes skoru 3 olarak

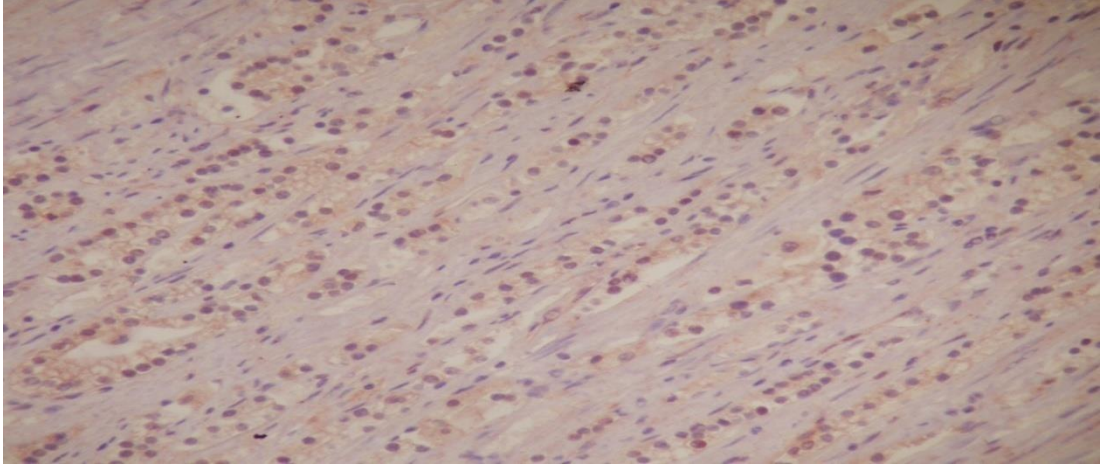
kabul edildi. Çalışmamızda üropatoloji konusunda deneyimli iki patolog tarafından değerlendirilen spesmenlerin ortalaması alınarak skor belirlendi.

Takip kriterleri

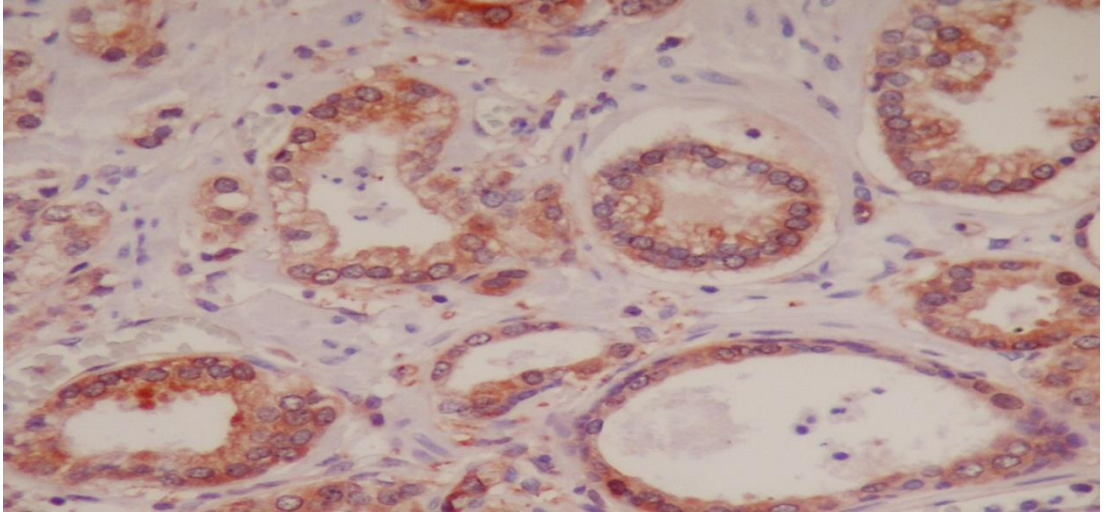
Takiplerde PSA değerinin 0.1ng/ml değerinin üzerinde olması biyokimyasal relaps (BKR) olarak değerlendirildi. Takiplerde kemik, lenf düğümü ve/veya solid organ metastazı varlığı progresyon olarak tanımlandı. Hastalığa bağlı ve toplam sağkalım oranlarının tespiti açısından hastaların hayat durumları yaşıyor, hastalığa bağlı ölüm ve hastalık dışı ölüm olarak kaydedildi. Biyokimyasal relaps ve nüks PSA>0.1ng/ml olarak kabul edildi. Tüm hastaların preoperatif PSA değeri, klinik evresi, TRUS biyopsi primer ve sekonder gleason grade'i, kor tutulum yüzdesi, postoperatif biyokimyasal nüks varlığı, patolojik spesimde primer ve sekonder gleason grade'i, kapsül tutulumu ve aşımı, cerrahi sınır durumu, nüks PSA değeri, nükse kadar geçen süre, seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu, progresyon varlığı, takip süreleri, HYAL-1 ekspresyonu ve hayat statusları kaydedildi.



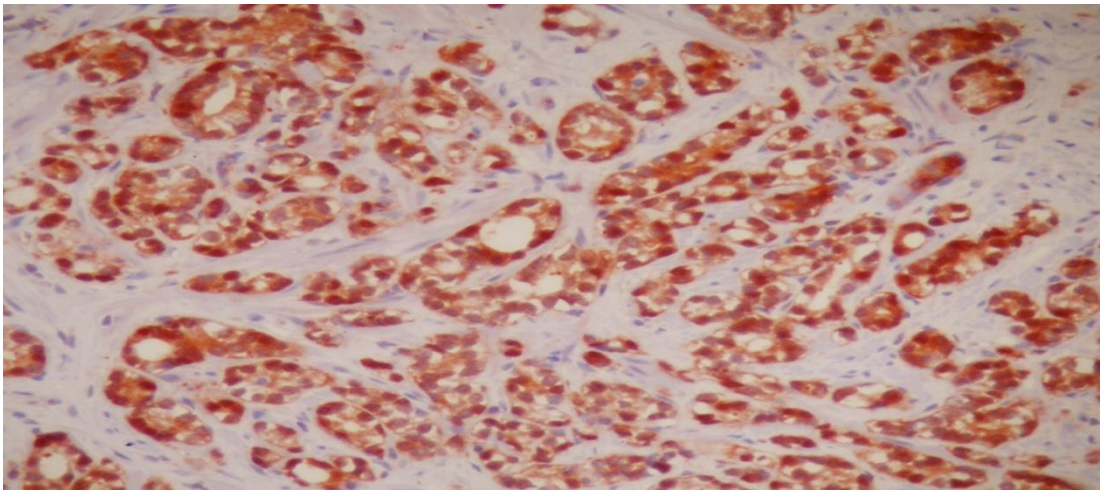
Şekil 8: HYAL-1 skor 0 (hiç boyanma olmaması)



Şekil 9: HYAL-1 skor 1(hafif boyanma)



Şekil 10: HYAL-1 skor 2 (orta derecede boyanma)



Şekil 11: HYAL-1 skor 3 (şiddetli boyanma)

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Nüksü etkileyen faktörleri belirlemede Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Sağkalım belirlemede Kaplan Meier analizi, sağkalımda etkili faktörlerin belirlenmesinde ise Logrank analizi kullanılmıştır. Nüks varlığını belirlemede HYAL-1 için duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, testin doğruluğu ve LR+ (likelihood ratio-en çok olabilirlik oranı) değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 66 (51-76), ortalama takip süresi 59,8 (20-92) ay idi. Preoperatif PSA ortalaması 11,7 (1,4-71,1) ng/ml idi. Hastaların 65'i (%65) preoperatif değerlendirilmede klinik evre T1, 35'i (%35) ise klinik evre T2 idi. Hastaların karakteristikleri Tablo-3 ve 4'de verildi.

Tablo 3: Hastaların preoperatif ve postoperatif bulguları

		n	%
Klinik evre	Evre T1	65	65
	Evre T2	35	35
Nüks durumu	Nüks (+)	29	29
	Nüks (-)	71	71
Cerrahi sınır	Cerrahi Sınır (-)	75	75
	Cerrahi Sınır (+)	25	25
RP Gleason Skoru	<7 GS	74	74
	>7 GS	26	26
Kapsül tutulumu	Kapsül Tutulumu (-)	65	65
	Kapsül Tutulumu (+)	35	35
Kapsül aşımı	Kapsül Aşımı (-)	84	84
	Kapsül Aşımı (+)	16	16
Seminal vezikül (SV) tutulumu	SV Tutulumu (-)	90	90
	SV Tutulumu (+)	10	10
Lenf nodu (LN) tutulumu	LN Tutulumu (-)	99	99
	LN Tutulumu (+)	1	1
Progresyon	Progresyon (-)	97	97
	Progresyon (+)	3	3
Status	Exitus	4	4
	Hayatta	96	96
HYAL-1	Negatif	62	62
	Pozitif	38	38

Tablo 4: Hastaların karakteristikleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	100	51	79	66,53	5,95
Preoperatif PSA	100	1,4	71,1	11,79	12,31
TRUS gleason skoru (GS)	100	4	9	5,80	1,06
TRUS primer GS	100	2	5	2,84	0,62
TRUS sekonder GS	100	2	5	2,96	0,62
TRUS kor yüzdesi	100	0,02	1	0,29	0,19
RP gleason skoru	100	4	10	6,00	1,21
Primer GS	100	2	5	2,91	0,65
Sekonder GS	100	2	9	3,13	0,90
Takip süresi	100	20	92	59,83	21,87
Nüks zamanı	100	1	92	45,76	28,28

Nükse kadar geçen süre ortalama 45,7 (1-92) aydı. Toplam 29 (%29) hastada nüks izlendi ve nüks izlenen sadece 2 (%6.8) hasta, hastalığa bağlı olarak kaybedildi. Hastalığa bağlı kaybedilen hastaların birinde HYAL-1 skoru 1 değerinde ise 3 idi. Nüks izlenen bir hasta ise hastalık dışı nedenle kaybedildi. Nüks izlenmeyen hastaların sadece 1'i (%1,4) hastalık dışı nedenle kaybedildi.

Toplamda 7 hastada skor 1 boyanma, 37 hastada skor 2 boyanma, 56 hastada ise skor 3 boyanma izlendi. Hiç bir hastada skor 0 boyanma izlenmedi.

Tablo 5: Nüks durumuna göre hastaların kıyaslanması

	BKR (-)	BKR (+)	P değeri
Yaş	66,3±6,04	67,1±5,77	0,540
Preoperatif PSA	9,18±9,7	18,16±15,53	0,001
TRUS GS	5,65±0,97	6,17±1,2	0,024
TRUS primer GS	2,75±0,55	3,07±0,7	0,017
TRUS sekonder GS	2,9±0,57	3,1±0,72	0,139
TRUS tümör kor yüzdesi	0,24±0,14	0,39±0,23	0,0001
RP gleason skoru	5,69±1,01	6,76±1,35	0,0001
Primer GS	2,75±0,53	3,31±0,76	0,0001
Sekonder GS	2,94±0,63	3,59±1,24	0,001
Takip Süresi	58,34±21,95	63,48±21,62	0,288

BKR izlenen hastalarda preoperatif PSA değeri, TRUS biyopsi gleason skoru, TRUS biyopsideki primer gleason skoru, TRUS biyopside tümör kadran yüzdesinin %50'nin üzerinde olması, RP spesmeni gleason skoru, RP spesmenindeki primer ve sekonder gleason grade'i istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Her iki grupta da yaş ortalamaları benzerdi (Tablo-5).

BKR izlenen hastaların %58,6'sı klinik evre T2 (kT2) hastalardı. BKR izlenen hastaların %41,4'nde cerrahi sınır pozitifliği ve ekstraprostatik yayılım mevcuttu. %62,1'nde kapsül tutulumu mevcuttu. %27,6'sında ise seminal vezikül tutulumu mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6: Biyokimyasal nüks üzerine etkili değişkenler ve risk öngörü oranları

		BKR (-)		BKR (+)		OR (%95 GA)
Klinik evre	T1	53	74,60%	12	41,40%	4,17
	T2	18	25,40%	17	58,60%	p=0,002 1,67-10,38
Cerrahi sınır	Cerrahi Sınır (-)	58	81,70%	17	58,60%	3,15
	Cerrahi Sınır (+)	13	18,30%	12	41,40%	p=0,016 1,21-8,17
Gleason skoru	<7 GS	59	83,1%	15	51,7%	4,58
	≥7 GS	12	16,9%	14	48,3%	p=0,002 1,76-11,95
Kapsül tutulumu	Kapsül tutulumu (-)	54	76,10%	11	37,90%	5,20
	Kapsül tutulumu (+)	17	23,90%	18	62,10%	p=0,0001 2,06-13,14
Kapsül aşımı	Kapsül aşımı (-)	67	94,40%	17	58,60%	11,82
	Kapsül aşımı (+)	4	5,60%	12	41,40%	p=0,0001 3,38-41,30
SV tutulumu	SV tutulumu (-)	69	97,20%	21	72,40%	13,14
	SV tutulumu (+)	2	2,80%	8	27,60%	p=0,0001 2,59-66,75
LN tutulumu	LN tutulumu (-)	71	100,00%	28	96,60%	7,53
	LN tutulumu (+)	0	0,00%	1	3,40%	p=0,116 0,30-190,40
Progresyon	Progresyon (-)	71	100,00%	26	89,70%	18,89
	Progresyon (+)	0	0,00%	3	10,30%	p=0,006 0,94-378,32
HYAL-1	Negatif	45	63,38%	18	62,1%	1,05
	Pozitif	26	36,62%	11	37,9%	p=0,902 0,43-2,58
Status	Exitus	1	1,40%	3	10,30%	8,07
	Hayatta	70	98,60%	26	89,70%	p=0,039 0,8-29,2

Cerrahi sınır pozitifliği varlığında BKR ihtimali 3,15 kat, RP gleason skoru ≥7 olması 4,58 kat, kapsül tutulumu varlığı 5,2 kat, kapsül aşımı varlığı 11,82 kat, seminal vezikül tutulumu 13,14 kat, kT2 evre olması 4,17 kat ve lenf nodu tutulumu 7,53 kat artmaktaydı.

Nüks olanların %37,9 (11 hasta) 'nda, nüks olmayanların ise %36,6(26 hasta) HYAL-1 skoru >1 olarak tespit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,902). HYAL-1 pozitivitesinin ve skorunun nüksü öngörme üzerine istatistiksel anlamlılık taşımadığı gösterildi (Tablo-6)

Tek değişkenli test sonuçlarına göre nüks pozitifliğini etkileyen faktörleri belirlemede Cox regresyon analizi yapıldığında ise TRUS biyopsideki tümör kor yüzdesinin >%50 olması, cerrahi sınır pozitifliği olması, kapsül tutulumu , ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül tutulumu istatistiksel olarak anlamlı parametreler olarak bulundu. HYAL-1 ekspresyonu nüksü etkileyen bir değişken

olarak saptanmadı. Bu değişkenlere ait riskler sırasıyla 7,74, 2,63, 0,33, 0,20, 0,28 bulundu. LN tutulumu anlamlı bulunmaz iken riskinin 1,95 olduğu dikkat çekti (Tablo-7).

Tablo 7: Nüksü etkileyen faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları (Cox).

	B	p	Hazard ratio (HR)	95,0% GA Exp(B)	
				Lower	Upper
Preoperatif PSA	0,01	0,446	1,01	0,98	1,04
Klinik Evre	-0,42	0,378	0,66	0,26	1,67
Trus tümör kor yüzdesi	2,05	0,01	7,74	0,67	88,82
Cerrahi sınır	0,97	0,044	2,63	0,83	8,36
GS \geq7	0,10	0,864	1,11	0,35	3,46
Kapsül tutulumu	-1,10	0,043	0,33	0,11	1,02
Kapsül aşımı	-1,61	0,006	0,20	0,06	0,62
SV tutulumu	-1,29	0,049	0,28	0,08	1,00
LN tutulumu	0,67	0,603	1,95	0,16	23,86
HYAL	-0,70	0,179	0,50	0,18	1,38

Bilinen nüks prediktörleri ile yapılan daha ayrıntılı alt incelemelerde ise yine HYAL-1 pozitivitesinin nüksü öngörmeye anlamlılık taşımadığı tespit edildi (Tablo-8).

Tablo 8: Nüksü etkileyen faktörlerin alt grup analizi

	B	p	HR	95,0% GA Exp(B)	
				Lower	Upper
Preoperatif PSA	0,02	0,045	2,52	0,99	6,44
Kapsül aşımı	-1,93	0,001	1,15	0,70	2,33
HYAL-1	0,93	0,053	1,02	1,00	1,04

Nüksü öngörmeye HYAL-1 için duyarlılık %38, özgüllük %63, pozitif prediktif değer (PPD) %30, negatif prediktif değer (NPD) %71, doğruluk %56 ve LR 1,04 olarak bulundu (Tablo-9).

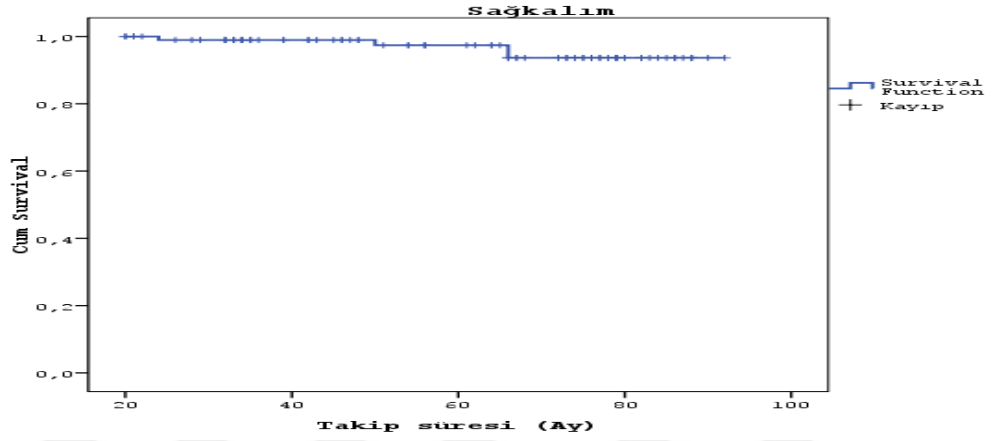
Tablo 9: HYAL-1 ekspresyonunun nüks tespitindeki yeri.

Nüks varlığı	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk	LR(+)	LR(-)
HYAL-1	%38	%63	%30	%71	%56	1,04	0,98

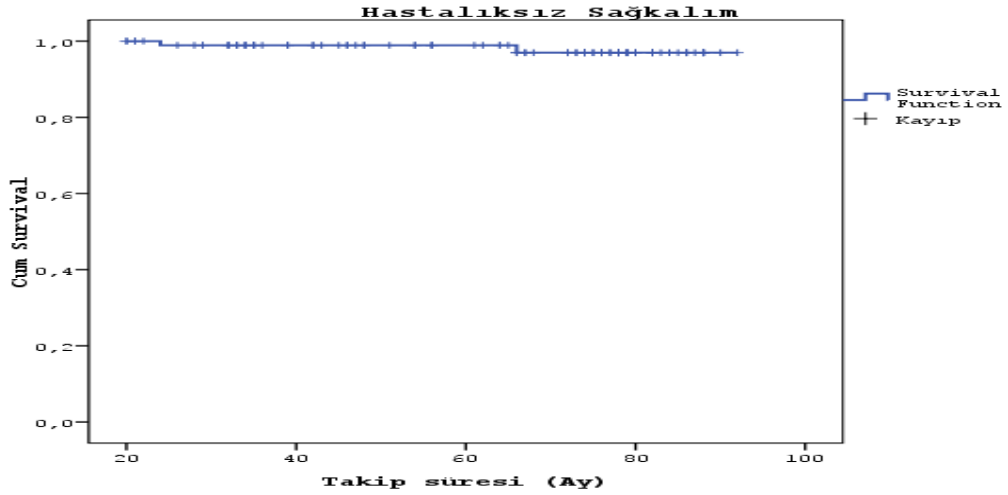
Birinci yıl genel sağkalım oranı %98,9, 2.yıl %98,9, 5.yıl %97,4, 8 yıl %93,6, median yaşam süresi 89,65 \pm 1,16 bulundu (Şekil 12). Birinci yıl hastalıksız sağkalım oranı %98,9, 2.yıl %98,9, 5.yıl %97, 8 yıl %97, median yaşam süresi 90,75 \pm 0,88 bulundu (Tablo-10)(Şekil 13).

Tablo 10: Genel ve rekürrens free survival oranları

	Sağkalım oranı	Hastalısız sağkalım
1.Yıl	0,989±0,011	0,989±0,011
2.Yıl	0,989±0,011	0,989±0,011
5.Yıl	0,974±0,019	0,970±0,022
8.Yıl	0,936±0,032	0,970±0,022
Median±SE	89,65±1,16	90,75±0,88
%95 GA	87,38-92,91	89,02-92,48

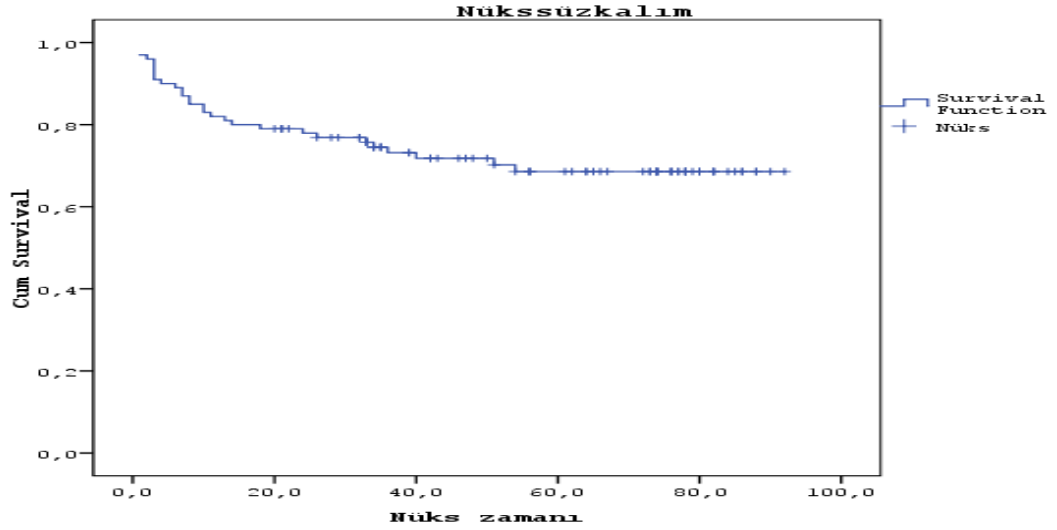


Şekil 12: Genel sağkalım grafiği



Şekil 13: Hastalısız sağkalım grafiği

Birinci yıl nüksüz sağkalım oranı %82, 2.yıl %77,9, 5.yıl %68,6, 8. yıl %68,6 olarak bulundu. Median yaşam süresi 68,49±3,69 (62,2-75,7) idi (Şekil 14).

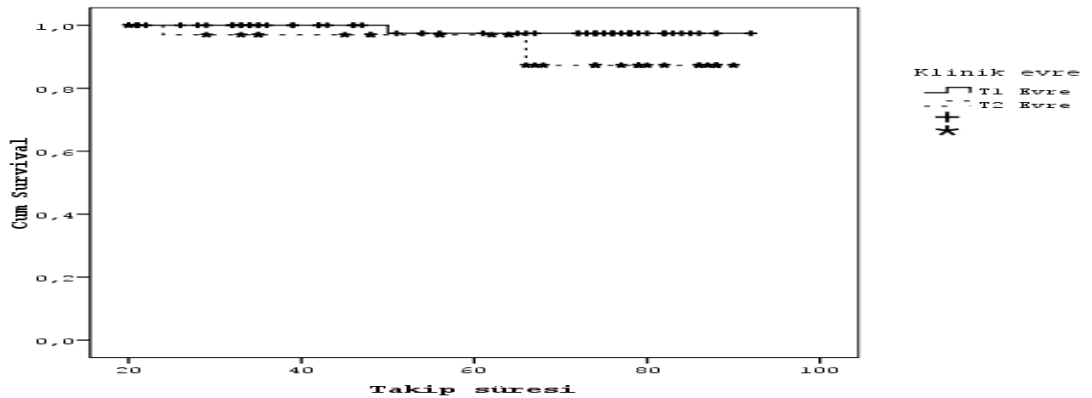


Şekil 14: Nüksüz sağkalım grafiği

Klinik evre T1 tümörlerde (kT1) 1. yıl sağkalım oranı %97,4, 5.yıl %97,4,1 median yaşam süresi $90,92 \pm 1,06$ bulundu, T2 evre grubunda ise 1. yıl sağkalım oranı %97, 5.yıl %87,3, median yaşam süresi $85,67 \pm 2,46$ bulundu. kT1 evre ve kT2 evre gruplarının median yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,123$)(Tablo-11)(Şekil 15).

Tablo 11: Klinik evrelere göre sağkalım oranları

	Evre T1	Evre T2
1.Yıl	0,974±0,025	0,970±0,03
5.Yıl	0,974±0,025	0,873±0,070
Median±SE	90,92±1,06	85,67±2,46
%95 GA	88,84-93	80,85-90,49
LogRank:2,38 $p=0,123$		



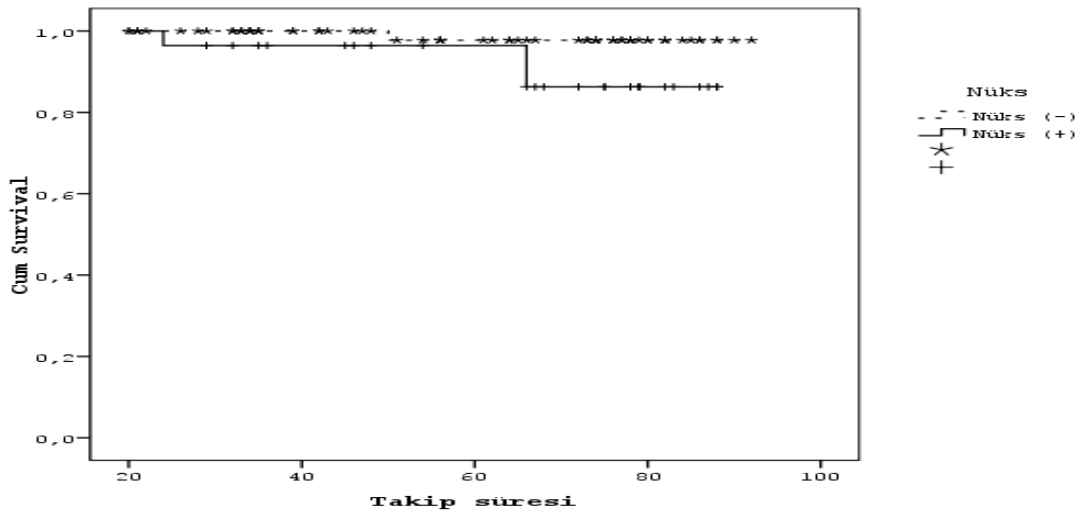
Şekil 15: Klinik evrelere göre sağkalım grafiği

Tablo 12: Nükse göre sağkalım oranları

	Nüks (-)	Nüks (+)
1.Yıl	0,977±0,022	0,964±0,035
5.Yıl	0,977±0,022	0,863±0,075
Median±SE	91,04±0,95	83,48±2,62
%95 GA	89,19-92,89	78,32-88,63

LogRank:3,53 p=0,045

Nüks tespit edilen hastalarda median yaşam süresi nüks izlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu(Tablo-12)(Şekil 16).

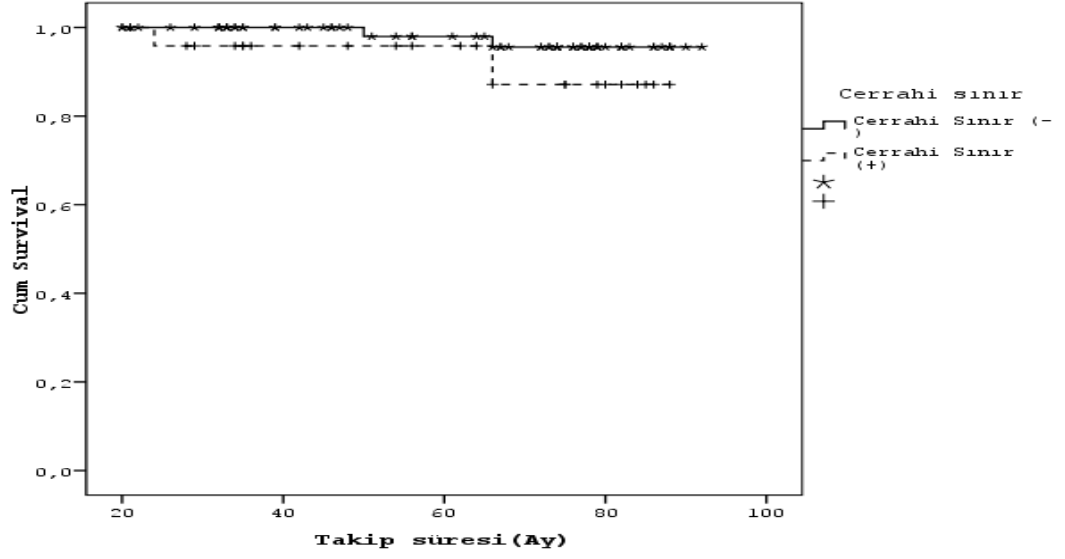


Şekil 16: Nüks durumuna göre sağkalım eğrileri

Tablo 13: Cerrahi sınır durumuna göre sağkalım eğrileri

	Cerrahi Sınır (-)	Cerrahi Sınır (+)
1.Yıl	0,980±0,02	0,958±0,03
5.Yıl	0,956±0,03	0,871±0,070
Median±SE	90,52±1,03	83,42±3,12
%95 GA	88,49-92,55	77,3-89,53

LogRank:1,69 p=0,193



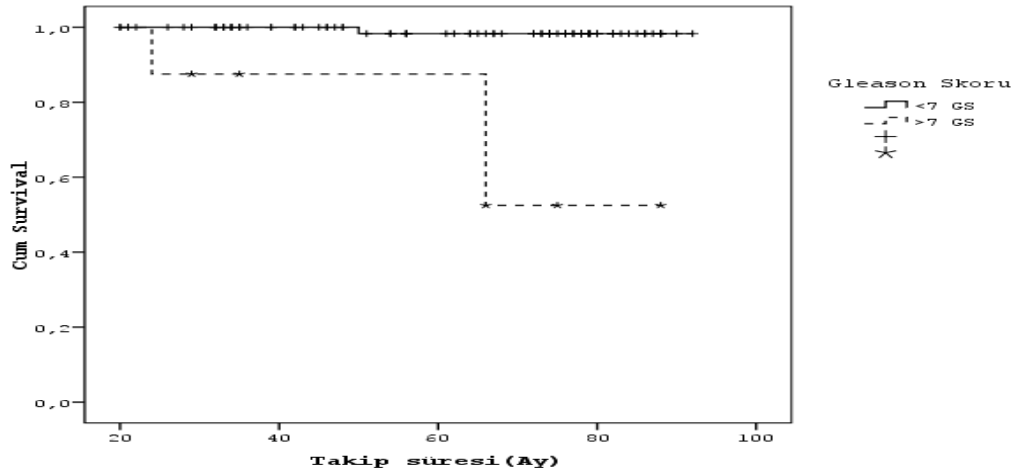
Şekil 17: Cerrahi marjin durumuna göre sağkalım eğrileri

Cerrahi marjin pozitifliği sağkalım süresini olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak etkilememektedir (Tablo-13)(Şekil 17).

Ancak RP GS ≥ 7 grubunun median sağkalım süresi GS < 7 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$)(Tablo 14)(Şekil 18).

Tablo 14: RP gleason skorunun sağkalım üzerine etkisi

	GS < 7	GS ≥ 7
1.Yıl	0,983 \pm 0,017	0,875 \pm 0,17
5.Yıl	0,983 \pm 0,017	0,525 \pm 0,20
Median\pmSE	91,28 \pm 0,71	72,3 \pm 7,71
%95 GA	89,9-92,67	57,18-87,41
LogRank:21,8 $p=0,0001$		

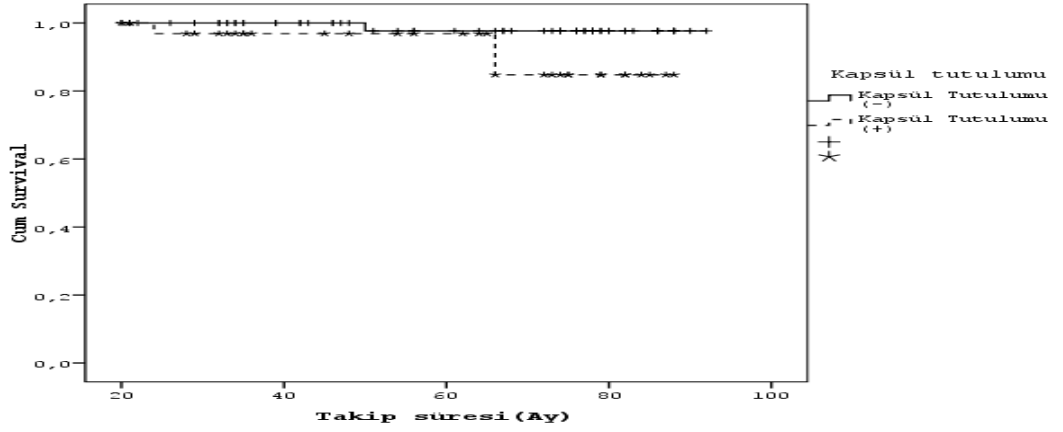


Şekil 18: RP gleason skorunun sağkalım eğrisi

Kapsül tutulumu (+) hastalarla (-) olan hastaların median yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,064$)(Tablo-15)(Şekil 19).

Tablo 15: Kapsül tutulumunun sağkalım üzerine etkisi

	Kapsül Tutulumu (-)	Kapsül Tutulumu (+)
1.Yıl	0,977±0,02	0,969±0,03
5.Yıl	0,977±0,02	0,848±0,08
Median±SE	91,02±0,96	83,33±32,58
%95 GA	89,13-92,91	78,28-88,39
LogRank:3,14 p=0,064		

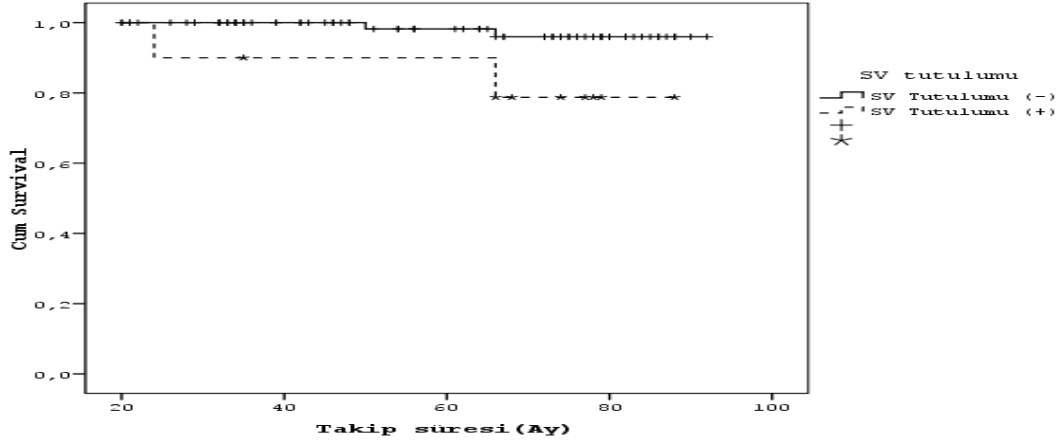


Şekil 19: Kapsül tutulumunun sağkalım grafiği

Seminal vezikül tutulumu olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı bulundu ($p=0,031$)(Tablo-16)(Şekil 20).

Tablo 16: SV tutulumunun sağkalım üzerine etkisi

	SV Tutulumu (-)	SV Tutulumu (+)
1.Yıl	0,982±0,02	0,900±0,09
5.Yıl	0,960±0,03	0,788±0,13
Median±SE	90,67±0,93	79,12±6,25
%95 GA	88,84-92,49	66,86-91,38
LogRank:4,63 p=0,031		

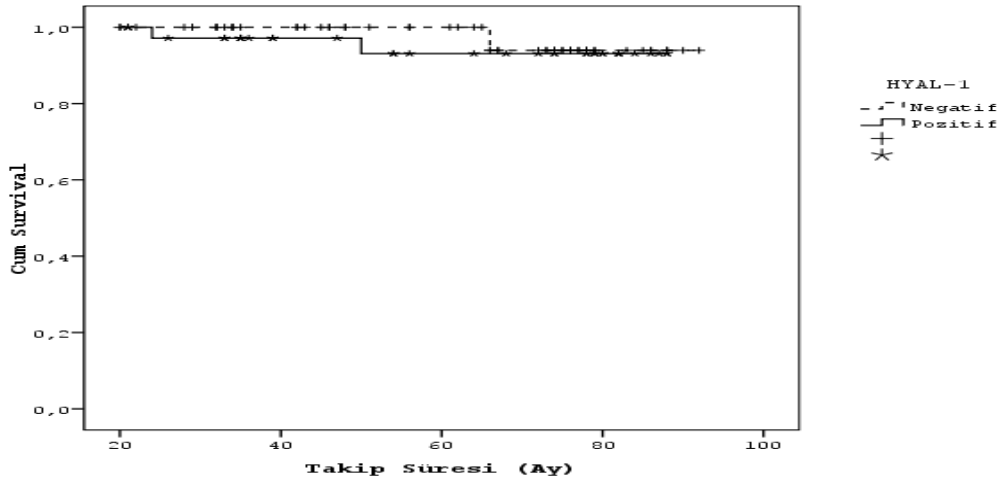


Şekil 20: SV tutulumuna ait sağkalım grafiği

HYAL-1 skoru <2 olanlarda (HYAL-1 negatif) 1. yıl sağkalım oranı %98,2, 5.yıl %96, median yaşam süresi $90,67 \pm 0,93$ bulundu. HYAL-1>skor 1 (HYAL-1 pozitif) olanlarda ise 1.yıl sağkalım oranı %90, 5.yıl %78,8, median yaşam süresi $79,12 \pm 6,25$ bulundu. HYAL-1 >1 olanlarda median yaşam süresi HYAL-1<2 olan gruptan istatistiksel olarak farksız bulundu ($p=0,587$)(Tablo-17)(Şekil 21).

Tablo 17: HYAL-1'e göre sağkalım oranları

	HYAL-1 (-)	HYAL-1 (+)
1.Yıl	$0,810 \pm 0,05$	$0,842 \pm 0,059$
5.Yıl	$0,691 \pm 0,062$	$0,670 \pm 0,086$
Median±SE	$68,51 \pm 4,7$	$65,46 \pm 5,72$
%95 GA	59,29-77,72	54,25-76,67
LogRank:0,02 p=0,985		

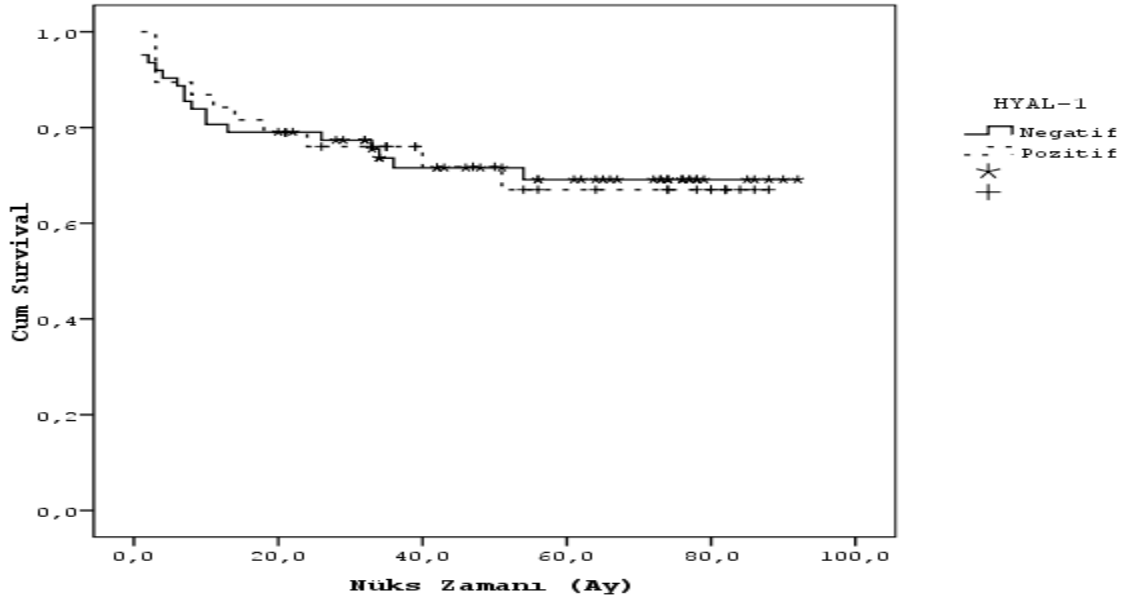


Şekil 21: HYAL-1 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği

HYAL-1 skoru <2 olanlarda 1.yıl nüksüz sağkalım oranı %81, 5 yıl %69,1, median nüksüz yaşam süresi 68,51±4,7 bulundu. HYAL-1 skoru>2 olanlarda 1.yıl nüksüz sağkalım oranı %84,2, 5.yıl %67, median nüksüz yaşam süresi 65,46±5,72 bulundu. HYAL-1 skoru>1 olanlarda median nüksüz sağkalım HYAL-1 skoru<2 olanlardan istatistiksel olarak farksız bulundu (p=0,985)(Tablo-18)(Şekil 22).

Tablo 18: HYAL-1 ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım oranları

	HYAL-1 (-)	HYAL-1 (+)
1.Yıl	0,810±0,05	0,842±0,059
5.Yıl	0,691±0,062	0,670±0,086
Median±SE	68,51±4,7	65,46±5,72
%95 GA	59,29-77,72	54,25-76,67
LogRank:0,02 p=0,985		



Şekil 22: HYAL-1 ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım grafiği

Çalışmaya alınan 26 (%26) hastada radikal spesimde gleason skorunda yükselme, 19 (%19) hastada ise gleason skorunda düşme izlendi.

TARTIŞMA

Radikal prostatektomi yüksek başarı ve düşük morbidite oranları ile 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan klinik lokalize prostat kanserli hastalarda en seçkin tedavi yöntemidir. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen lokal prostat kanserli hastalarda 10 yıl için %83, 15 yıl için %75 lokal nüksüz takip oranları bildirilmiştir (116). Radikal prostatektomi uygulanmış hastaların uzun dönem hastalık seyri tümörün patolojik evre ve histolojik skoruna bağlıdır (117). Radikal prostatektomi düşünülen hastalarda önceden patolojik evrenin belirlenmesinde PSA, klinik evre ve biyopside belirlenen gleason skoru sıklıkla kullanılan ölçütlerdir (118).

PSA rekürrensi olmadan 10 yıllık yaşam beklentisini öngörmeye ise D'Amico öngörü tabloları kullanılır. Bu nomogramda ise ameliyat öncesi PSA değeri, gleason skoru ve tümör evresi kullanılarak hastalar düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç gruba ayrılır (119).

Günümüzde kullanılan bir çok nomogram ile nüks ve progresyon varlığı tahmin edilmeye çalışılmaktadır ancak bunlar hangi hastalarda biyokimyasal relaps ve progresyon olacağını göstermede istenilen başarı düzeyine ulaşamamışlardır. Bazı hastalarda aynı evre ve patolojik parametreler izlenmesine rağmen klinik gidiş daha agresif seyredebilmektedir. Söz konusu bu durum bazı moleküler belirteçlerin progresyon ve nüks tahmininde kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Bu çalışmada bu fikirden yola çıkılarak diğer faktörlerle beraber HYAL-1 ekspresyonunun nüks ve progresyon üzerine olan etkisi incelendi.

Bilindiği üzere preoperatif serum PSA düzeyleri radikal prostatektomi sonrası progresyon ve nüks riskinin en güçlü öngörücülerindendir (120). Çalışmada preoperatif PSA değerleri nüks eden hastalarda literatürle uyumlu olarak anlamlı oranda daha yüksek olarak bulundu. Cox analizlerinde preoperatif PSA değerinin anlamını yitirmesi analize alınan diğer parametreler arasında önemini kaybetmesi şeklinde açıklanabilir.

Prostat kanserinde tümör diferansiasyonu azaldıkça ve gleason skoru yükseldikçe hastalığın nüks etme ihtimali artmaktadır (120,121). Bu çalışmada TRUS prostat biyopsi gleason skoru ve TRUS biyopsi primer gleason grade'i nüksü öngörmeye anlamlı iken TRUS biyopsideki sekonder gleason grade'i nüksü öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Klinik progresyon ile ilişkili bir diğer faktör RP gleason skorudur (120). Çalışmamızda RP gleason skoru 7 ve üzerinde olan vakalarda anlamlı oranda daha yüksek oranda nüks bulunması literatürü desteklemektedir. Bu çalışmada klinik progresyon gelişen 3 hastanın RP gleason skoru 8 ve üzerinde idi ve tümünde seminal vezikül tutulumu da mevcuttu. RP gleason skorunun 7 ve üzerinde olması halinde biyokimyasal relaps ihtimalinin 4,58 kat daha fazla olduğu tespit edildi.

Ayrıca TRUS biyopsideki tümör kor yüzdesi de nüksü öngören parametrelerden biri olarak bulundu. Literatürde tümör kor yüzdesinin %35 ve/veya %50 olarak alındığında bu hastalarda progresyon ihtimalinin arttığı ve organa sınırlı hastalık ihtimallerinin azaldığı, bu değerlerin %50 olarak alınması ve buna tümörlü kor sayısının >2 olması da eklendiğinde progresyon ihtimalinin %32,7'ye kadar çıkabildiği tespit edilmiştir (122). Şüphesiz progresyon olan tüm hastalarda beraberinde biyokimyasal başarısızlık da izlenecektir.

Evre arttıkça klinik progresyon ve nüks oranı artar (120). Çalışmada kT2 hastaların %58,6'sında nüks izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmaya alınan hastalar arasında preoperatif parmakla rektal muayene, görüntüleme bulguları ile klinik evre T2 tanısı alan hastaların klinik evre T1 hastalara göre nüks geliştirme riski 4,17 kat daha fazla bulundu. Evre arttıkça pozitif cerrahi marjin oranının, seminal vezikül tutulumunun, lenf nodu tutulumunun daha fazla oranda izlendiği ve bu hasta grubunda RP ve TRUS biyopsi gleason skorunun 7 ve üzerinde olma ihtimalinin arttığı literatürde yapılan bir çok çalışmada dile getirilmiştir. Bizim bulgularımız da bunu destekler mahiyettedir.

Ekstraprostatik uzanım varlığında %57-81 hastada cerrahi sınır pozitifdir (123). Ekstrakapsüler uzanım derecesi radikal prostatektomi sonrası progresyon riski ile ilişkili bulunan diğer bir göstergedir. Radikal prostatektomi sonrası fokal kapsüller yayılımı olan (kapsülü aşan 3'ten az odak) ve yaygın kapsüller tutulumu olan (kapsülü aşan 3'ten fazla odak) hastalar arasında PSA rekkürrensi açısından belirgin farklar vardır (124). Bu çalışmada kapsül tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve ekstrakapsüler uzanım varlığı tespit edilen hastalarda daha fazla nüks olduğu gerçeğini ortaya koydu. Kapsül tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre biyokimyasal relaps ihtimalinin 5,20 kat arttığı, kapsül aşımı olması durumunda ise bu oranın 11,82 kata çıktığı belirlendi.

Seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu pozitifliği, prostat kanseri nüksü ile ilişkisi gösterilen en önemli göstergelerdendir (120). RP serilerinde seminal vezikül tutulum oranları %5-30 arasında değiştiği bilinmektedir. Çalışmada seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu pozitifliğinin nüks gözlenen grupta anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulundu. Ancak sadece bir hastada LN tutulumu görülmesi, biyokimyasal nüks ihtimali üzerine LN tutulumunun 7,53 kat arttırıcı etkisi üzerine yorum yapmamızı kısıtlayan bir faktör olmuştur ve bu nedenle değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde cox regresyon analizinde nüksü ilgilendiren değişkenler; TRUS tümör kor yüzdesi, cerrahi sınır pozitifitesi, kapsül tutulumu ve aşımının olması, LN tutulumu olarak bulundu. Alt grup değerlendirmelerinde bilindik risk faktörleri olan preoperatif PSA değeri, kapsül aşımı ve HYAL-1 ekspresyonu ayrıca değerlendirildiklerinde ise sadece preoperatif PSA değerinin riski arttırdığı bulundu (Tablo 7,8). Bu durum cox analizine alınan diğer faktörler içerisinde bazı parametrelerin ön plana çıkarak yarattığı kafa karıştırıcı bir problemdir. Cox analizine preoperatif PSA, klinik evre, TRUS tümör kor yüzdesi, cerrahi sınır durumu, RP gleason skorunun > 6 olması, kapsül tutulumu, kapsül aşımı, seminal vezikül tutulumu, lenf nodu tutulumu ve HYAL-1 ekspresyonu gibi çok sayıda değişken alındığında sadece TRUS tümör kor yüzdesi, cerrahi sınırın pozitif olması, kapsül tutulumu ve aşımının tespit edilmesi ile seminal vezikül tutulumu nüks açısından anlamlı olarak bulundu. Ancak istatistiksel anlamlılığı bir nevi gösteren HR değerleri göz önüne alındığında (Tablo 7) ise sadece TRUS tümör kor yüzdesinin > %50 olmasının nüks riskini 7,7 kat ve cerrahi sınır pozitifliğinin

2,63 kat nüks riskini arttığı görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu yorumu yapabilmek için ise HR değerinin > 2 olması istenilen bir durumdur.

Çalışma bulgularımıza göre HYAL-1 boyanmasının nüks varlığı üzerine sensitivitesi % 38, spesifitesi %63, PPD'i %30,NPD değeri %71 ve doğruluk değeri ise % 56 olarak bulunmuştur ve bu literatürde prostat spesmenleri üzerinde yapılan tüm çalışmaların aksi bir gözlemdir.

2009 yılında yayınlanan 61 hastalık TRUS biyopsi materyali çalışmasında HYAL-1 ve hyaluronidase ekspresyonunun fazla olduğu vakalarda postoperatif takiplerde daha fazla BKR oranlarının tespit edildiğini gösterildi (125). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkları boyama sonuçlarının 3 patoloğ haricinde ayrıca bir yazılım programı ile de değerlendirilmesi, biyokimyasal relaps cutoff değerinin 0,4ng/ml'nin üzerinde alınması ve ortalama izlem süresinin bizim çalışmamızdan daha uzun olması idi (59,8 aya karşın 103 ay).

2003 yılında yayınlanan diğer bir çalışmada 5 yıl sonunda sırasıyla HYAL-1 ve HYAL-1/HA kombinasyonunun %84, %88 sensitivite; %80, %84,4 spesifite ve %81, % 86 doğrulukla progresyonu öngörebildikleri tespit edildi. Bahsi geçen çalışmada univariete analizlerde preoperatif PSA, gleason skoru, evre, marjin durumu, seminal vezikül tutulumu, ekstraprostatik yayılım, HA, HYAL-1, ve HYAL-1/HA kombinasyonunun progresyonun anlamlı prediktörleri olduğu ifade edilirken; multivariete analizlerde sadece ekstraprostatik yayılım, HYAL-1, HYAL-1/HA kombinasyonu ve marjin pozitifliği anlamlı parametreler olarak belirlendi (126).

Aynı grubun uzun süreli takip sonuçları yine HYAL-1 ve HYAL-1/HA kombinasyonunun her ikisinin %84 sensitivite ve sırasıyla %80.5 ve %87.8 spesifite ile yine BKR'yi öngörülebildiğini gösterdi. Aynı şekilde bu çalışmada HYAL-1 ekspresyonu, preoperatif PSA,ECE ve HA ile beraber BKR için bağımsız prediktörler olarak tespit edildi (127).

Literatürde prostat spesmenleri üzerinde yapılan HYAL-1 çalışmaları ile kendi çalışma yöntemimiz kıyaslandığında özetle Gomez ile Kramer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hyaluronidase-1 boyama sonuçları bilgisayarlı yazılım ve en az 2 farklı okuyucu ile değerlendirilmişken; Lokeshwar ile Ekici ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmalarda ise bizim çalışmamızla aynı esaslar doğrultusunda grade'leme ve okuma işlemi gerçekleştirilmişti. Bahsi geçen tüm çalışmalarda biyokimyasal relaps için cutoff değeri 0,4ng/ml olarak alınmışken bu değer bizim çalışmamızda 0,1ng/ml idi.

Literatürde ürolojik maligniteler incelendiğinde HYAL-1 ekspresyonunun en fazla çalışıldığı kanser mesane tümörleridir. Bu kanser türünde 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada HYAL-1 ekspresyonunun rekürrensi %68 doğrulukla, progresyonu ise %77 doğrulukla tespit edebildiği gösterildi (128).

Çalışmamızda sağkalım oranları değerlendirildiğinde ise klinik evre T1-2 hastalarda genel sağkalım oranlarının istatistiksel olarak farksız olduğu ve sırasıyla 5 yıllık genel sağkalım değerlerinin %97,4 ile %87,3 olduğu tespit edildi. Hastalığa bağlı sağkalım oranları nüks izlenen hastalarda ise anlamlı olarak daha düşük idi.

BKR izlenen hastalarda genel sağkalımın nüks olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (5. yıl için sırasıyla % 86,3 e karşın % 97,7).

Genel sağkalımı etkileyen değişkenler incelendiğinde ise BKR varlığı, RP gleason skorunun 7 ve üzerinde olması ve seminal vezikül tutulumu izlenmesi halinde istatistiksel olarak daha düşük sağkalım varlığı tespit edildi.

Bu çalışmanın konusu olan HYAL-1 ekspresyonu nüks öngörüsünde olduğu gibi genel sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım üzerinde de etkisi olan bir faktör olarak tespit edilmedi. Nüks öngörüsünde başarılı olan cerrahi marjin pozitifliği ve kapsül tutulumunun ise genel sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı tespit edildi.

SONUÇ

Prostat kanseri batı dünyasında en sık görülen kanser olmaya devam etmektedir. Son yıllarda, erken tanı ve evrelemedeki radyolojik gelişmelere karşın, organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan hastaların %30'nda biyokimyasal relaps gözlenmektedir. Bu nedenle, rekürrens gösterecek yüksek riskli hasta gruplarının önceden belirlenmesi ve uygun takip protokolünün oluşturulması önemlidir. Bu hastalarda cerrahi sonrası izlem politikası ve sonrasında seçilecek ikincil tedavi seçenekleri hala tartışmalıdır. Bu amaçla, Partin ve Kattan nomogramları kullanılmakta olup, sınırlı sayıdaki klinikopatolojik veri ile prostat kanserinin hastalık seyri belirlenmeye çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu prognostik belirteçlere ilave olarak DNA ploidi, mikrodamar yoğunluğu Ki-67 indeksi ve p53 geni mutasyonu gibi tümöre ait histopatolojik özelliklerin de hastalık progresyonun önceden belirlenmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (129).Ancak yine de homojen hasta gruplarında dahi bazı kanserler daha agresif seyredebilmekte ve daha erken relaps yapabilmektedir. Klinik ve patolojik parametrelerdeki yetersizlikler çalışmaları moleküler genetik ve immünohistokimyasal belirteçlere yöneltse de günümüze kadar çalışılan hiçbir belirteç nomogramlar içerisinde yer alamamıştır. Çalışmamızda kullandığımız HYAL-1 ekspresyonu için literatürde nüksü öngörmede başarılı olduğu yayınlansa da kendi hasta grubumuzda tam tersi bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bulgularımıza göre HYAL-1 ekspresyonu biyokimyasal relaps için prediktif değere sahip değildir. Halen kullanılmakta olan klinik ve patolojik göstergelere (preoperatif PSA, TRUS gleason skoru ve primer

gleason grade'i, TRUS biyopsi tümör kor yüzdesi, RP gleason skoru, primer ve sekonder gleason grade'i) ek moleküler belirteçlere gereksinim devam etmektedir. Bu konuda ek çalışmalar ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Sadler TW: Langman's Medical Embryology, ed 6, Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
2. Kirby RS, Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997.
3. Siiteri PK, Wilson JD: Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrin Metab 1974;136:1 148-1152.
4. Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp 40-69.
5. Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Norwalk, Appleton & Lange, 1995, pp 17-30.
6. McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pat 1968;49:347-357.
7. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Norwalk, Appleton & Lange, 1995, pp 1-16.
8. McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphologic study. J Urol 1972;107:1008-1016.
9. Coffey D: The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp 221-266.
10. Erbenli T: Histoloji 2. 2. ed. Ankara, Güneş Kitabevi, 1990.

11. Erbenji T, Clara M: Histoloji Atlası Sitoloji Histoloji Elektron Mikroskopi, 3.Baskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1984.
12. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. ed 5, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994.
13. Ergen A: Prostat anatomisi; in Özen HA, Özkardeş H (eds): Benign Prostat Hiperplazisi. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1996.
14. Turner TT: The epididymis and accessory sex organs; in Lipshultz LI, Howards SS (eds): Infertility In The Male, ed 3, St. Louis, Mosby-Year Book Inc., 1997.
15. Guyton AC: Textbook Of Medical Physiology. ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co.,1986.
16. Önder AU: Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijenin (PSA) önemi. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 1998;2:76-79.
17. Lilja H: A kallikrein-like serum protease in in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76: 1899-1903.
18. Montie JE, Meyers SE: Defining the ideal marker for prostate cancer. Urol Clin North Am 1997;24:247-252.
19. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIÑ) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994; 8(3): 439-443.
20. Jemal A, Murray T, Ward E,et al. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005; 55(1):10-30.
21. Chan JM, Jou RM and Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in United States. J Urol.2004; 172: 13-17.
22. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital tümörlerin insidans hızları (1995-96).Üroonkoloji Bülteni 2004; 1: 2-9.
23. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Enviromental and inheritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000; 343: 78-84.

24. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-Mcmahill HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology*, 1997; 8: 653-657.
25. Zeeger MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97: 1894-1903.
26. Jacobsen PB, Lamonde LA, Honour M, et al. Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psychooncology* 2004; 13: 80-85.
27. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol.*1992; 23: 211-222.
28. Pienta K.J: Etiology, epidemiology, and prevention of carcinoma of the prostate; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2489-2496.
29. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548-552.
30. Narayan P: Neoplasms of the prostate gland; in in Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Norwalk, Appleton & Lange, 1995, pp 392-433.
31. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797- 802.
32. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case control analysis. *J Urol* 199 1;146:1305-1307.
33. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:793-803.
34. Shimuzu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles Country. *Br J Cancer* 1991;63:963-966.

35. Montie JE, Pienta KJ: A review of the role of androgenic hormones in the pathogenesis of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urology* 1994;43:892-899.
36. Morton RA Jr, Watkins JJ, Bova GS, Wales MM, Baylin SB, Isaacs WB: Hypermethylation of chromosome 17P locus D17S5 in human prostate tissue. *J Urol* 1996;156:512-516.
37. Stamey TA, McNeal JE: Adenocarcinoma of the prostate; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): *Campbell's Urology*, ed 6 Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992 vol 2 pp 1159-1221.
38. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
39. Epstein JI: Pathology of adenocarcinoma of the prostate; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2497-2505.
40. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. *Atlas of Tumor Pathology. Carcinoma of the Prostate gland*. 3 Ed; 2000, 69-94.
41. Iczkowski KA, Bostwick DG: Prostate biopsy interpretation current concepts, 1999. *Urol Clin North Am* 1999;26:435-452.
42. Wimgo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *Cancer J Clin*.1995; 45-830.
43. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland. In Tanagho EA, McAninch JW (Eds): *Smith's General Urology*, Chapt. 22, Lange Medical Books, New York. 2004; 367-385.
44. Jewett HJ, Bridge HW, Gray GF Jr, Shelley WM: The palpable nodule of prostate cancer. Results 15 years after radical excision. *JAMA* 1968;403:203-206.
45. Smith DS, Catalona WJ: Interobserver variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70-74.

46. Thompson 1M, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol* 1987;137:424-426.
47. Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA, the free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha-1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993;20:681-86.
48. Carter HB, Partin AW: Diagnosis and staging of prostate cancer: in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co.,1998, vol 3, pp 2519-2537.
49. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
50. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olson CA, Cooner W: Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.
51. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andrew R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
52. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J Urol* 1993; 150:1837-1839.
53. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-864.
54. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen M, Cockett ATK, Abrahamsson PA, Lilja H: Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-105.

55. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Leinonen J: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha-1 antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-1598.
56. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-1220.
57. Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston DA: Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:432-437.
58. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-606.
59. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;52:1520-1525.
60. Fianigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin B: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1506-1509.
61. Fianigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin B: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1506-1509.
62. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71-75.

63. Brawer MK, Chetner MP: Ultrasonography of the prostate and biopsy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2506-2517.
64. Graham SD Jr, Bostwick DG, Hoisaeter A, Abrahamsson P, Algaba F, di Sant'Agnese A, Mostofi FK, Napalkol P: Report of the committee on staging and pathology. *Cancer* 1992;70:359-361.
65. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.
66. Porter AT, Littrup P, Grignon D, Forman J, Montie JE: Radiotherapy and cryotherapy for prostate cancer; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, p 2605-2626.
67. Gibbons RP: Radical perineal prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1998, vol 3, pp 2589-2604.
68. Walsh PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein M (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2565-2588.
69. Zincke H, Oesterling JE, Blute ME, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM: Long term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-1857.
70. Partin AW, Pound CR, Clemens CQ, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *J Urol Clin North Am* 1993;20:713-725.
71. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825

72. Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837-1842.
73. Eastham JA, Scardino PT: Radical prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W:B: Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2547-2564.
74. Dilliogluligil O, Leibman BD, Kattan MW, Seale HC, Wheeler TM, Scardino PT: Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50:93-99.
75. Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, et al. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 2004; 171: 2209-2214.
76. Balaji KC, Wheeler TM, Scardino PT. Poorly differentiated prostate cancer detected by PSA are more likely to be organ confined than those detected by digital rectal examination. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18: 318-324.
77. Özen H. Retropubik radikal prostatektomi, Prostat kanserinin patolojisi, Üroonkoloji derneği üroonkoloji kitabı, 2007, 1-53: 676-678.
78. Austin JP, Convery K. Age race interaction in prostatic adenocarcinoma treated with external beam irradiation. *Am J Clin Oncol*. 1993;16:140-145
79. Gronberg H, Damber JE, Jonsson H, et al. Patient age a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol*. 1994;152:892-895.
80. Obek C, Lai S, Sadek S, et al. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54(3):533-538.
81. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, et al. Familial prostate cancer: A different disease? *J Urol*. 1997;158:2197-2201.
82. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993;150:797-800.

83. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, et al. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 1995;153:987-992.
84. Gonzales CM, Roehl KA, Antenor JV, et al. Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical prostatectomy. *Urology* 2004;64:723-8.
85. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 347 consecutive patients: long term results. *J Urol.* 2004;172:910-4.
86. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, et al. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2-22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J Urol.* 2002;167:103-11.
87. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, et al. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology* 2006;1:4.
88. Björk T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 1999;84:1021-1027.
89. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int.* 2002;90(7):694-8.
90. Koksall IT, Özcan F, Kadioğlu TC, et al. Discrepancy between gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000;37:670-674.
91. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351:125-35.
92. Cannon GM Jr, Walsh PC, Partin AW, et al. PSA doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology* 2003;62(suppl 2B):2-8.
93. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1376-1383.

94. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 international society of urological Pathology Consensus on gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-1242.
95. Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JI. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ confined gleason score 8-10 adenocarcinoma. *Urology*. 2002;60(4):666-9.
96. Andren O, Katja F, Lennart F, et al. How well does the gleason score predict prostate cancer death? A 20 year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol*. 2006;175:1337-40.
97. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, et al. Prognostic significance of tumour volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol*. 2003;3(1):39-44.
98. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, et al. Is tumour volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol*. 2004;172(2):508-11.
99. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, et al. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for national history and treatment. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:240-247.
100. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumour volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol*. 1993;149:1040-1045.
101. Theiss M, Wirth MP, Manseck A, et al. Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Prostate* 1995;27:13-17.
102. Wheeler TM, Dillioğlu O, Kattan MW, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol*. 1998;29:856-862.
103. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology*. 2003;62(29):304-9.

104. Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, et al. Zonal location of prostate cancer: significance for disease free survival after radical prostatectomy? *Urology*. 2003;62(1):79-85.
105. Djavan B, Susani M, Bursa B, et al. Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. *Tech Urol*. 1999;5(3):139-142.
106. Cristopher S. Gomez, Pablo Gomez, Judith Knapp, Merce Jorda, Mark S. Soloway and Vinata B. Lokeshwar: Hyaluronic acid and HYAL-1 in prostate biopsy specimens: Predictors of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182:1350-1355
107. J. Timothy Posey, Mark S. Soloway, Sinan Ekici, Mario Sofer, Francisco Civantos, Robert C. Duncan, Vinata B. Lokeshwar: Evaluation of the prognostic potential of hyaluronic acid and hyaluronidase for prostate cancer. *Cancer research*;63:2638-2644
108. Sinan Ekici, Wolfgang H. Cerwinka, Robert Duncan, Pablo Gomez, Francisco Civantos, Mark S. Soloway: Comparison of the prognostic potential of hyaluronic acid, hyaluronidase (HYAL-1), CD44V6 and microvessel density for prostate cancer. *Int J. Cancer* 2004; 112:121-129.
109. Mario W. Kramer, Roozbeh Golshani, Axel S. Merseburger, Judith Knapp, Alfredo Garcia, Joerg Hennenlotter, Robert C. Duncan, Mark S. Soloway, Merce Jorda, Marcus A. Kuczyk, Arnulf Stenzl, Vinata B. Lokeshwar: HYAL-1 hyaluronidase: A potential prognostic indicator for progression to muscle invasion and recurrence in bladder cancer. *European Urology*;57:86-94.
110. Stern R, Jedrzejak MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev* 2006;106:818-39.
111. Franzmann EJ, Schroeder GL, Goodwin WJ, Weed DT, Fisher P, Lokeshwar VB. Expression of tumor markers hyaluronic acid and hyaluronidase in head and neck tumors. *Int J Cancer* 2003;106:438-45.

112. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Carey RI, Soloway MS, Iida N. Regulation of hyaluronidase activity by alternative m RNA splicing. *J Biol Chem* 2002;277:33654-63
113. Lipponen P, Aaltomaa S, Tammi R, Tammi M, Agren U, Komsa VM. High stromal hyaluronan level is associated with poor differentiation and metastasis in prostate cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:849-56.
114. Lokeshwar VB, Young MJ, Goudarzi G, Iida N, Yudin AI, Cherr GN, Selzer MG. Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to HYAL-1. *Cancer Res* 1999;59:4464-70.
115. Lokeshwar VB, Estrella V, Lopez L, Kramer M, Gomez P, Soloway MS, Lokeshwar BL. HYAL1-v1, an alternatively spliced variant of HYAL1 hyaluronidase: a negative regulator of bladder cancer. *Cancer Res* 2006;66:11219-27.
116. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-7.
117. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993;20:713-25.
118. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
119. D'Amico AV. Combined modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology* 2001;15:1049-59.
120. Eastham JA, Scardino PT. Radikal prostatektomi, *Campbell Üroloji* 8. Baskı, 2005, 4-89:3080-3103.
121. Epstein JI, Prostat tümörlerinin patolojisi, *Campbell Üroloji* 8. Baskı, 2005, 4-86: 3025-3037.

122. Kenneth S Tseng, Patricia K Landis, Jonathan I Epstein, H. Ballentine Carter. Risk stratification of men choosing surveillance for low risk prostate cancer . *The Journal of Urology Suppl* ;181: 607.
123. Zietman AL, et al. Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate; the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology*, 1994, 43-6: 828-833.
124. Carter HB, Partin W. Prostat kanserinin tanısı ve evrelendirilmesi. *Campbell Üroloji* 8.Baskı, 2005, 4-88: 3066.
125. Hall CL, Lange LA, Prober DA, Zhang S, Turley EA, pp60(c-src) is required for cell locomotion regulated by the hyaluronan receptor RHAMM. *Oncogene* 1996;273:11342-8.
126. Zhang S, Chang MC, Zylka D, Turley S, Harrison R, Turley EA. The hyaluronan receptor RHAMM regulates extracellular-regulated kinase. *J Biol Chem* 1998;273:11342-8.
127. McLean GW, Carragher NO, Avizienyte E, Evans J, Brunton VG, Frame MC. The role of focal adhesion kinase in cancer-a new therapeutic opportunity. *Nat Rev Cancer* 2005;5:505-15.
128. Mitra SK, Hanson DA, Schlapfer DD. Focal adhesion kinase:in command and control of cell motility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:56-68.
129. Acar C. Prostat kanserinde mikrodamar yoğunluğu, Ki67, p53 ekspresyonu ile klinikopatolojik ölçütler ve hasta prognozu arasındaki ilişki, *Türk Üroloji Dergisi*, 2006, 32-4:478-485.