

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AÇIK VE ROBOT YARDIMLI LAPAROSKOPİK RADİKAL
PROSTATEKTOMİNİN ERKEN DÖNEM ONKOLOJİK
VE FONKSİYONEL SONUÇLARI AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA SERDAR KALEMCİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. BURAK TURNA

İZMİR – 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleri ile sürekli yanımda bulunan ve yol gösteren, mesleki sorunlarımız ile yakından ilgilenen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent Semerci'ye; tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Burak Turna'ya; eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan değerli ve saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır, Sayın Prof. Dr. Oktay Nazlı, Sayın Prof. Dr. Ceyhun Özyurt, Sayın Prof. Dr. Erdal Apaydın, Sayın Prof. Dr. Çağ Çal, Sayın Prof. Dr. Barış Altay ve Sayın Doç. Dr. Adnan Şimşir'e saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her anında bana bir aile ortamında çalışmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Ege Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına ve başta Op. Dr. Özey Demiray olmak üzere beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan ve beni bugünlere getiren annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme, bu süreçte hep yanımda olan, desteğini yardımını hiçbir zaman esirgemeyen ve hayata daha pozitif bakabilmemi sağlayan sevgili eşim Özin ve biricik kızım Öznur'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serdar KALEMCI

İÇİNDEKİLER

TABLO, ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ	iv
1. ÖZET	1
ABSTRACT	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi	6
2.1.1 Embriyoloji	6
2.1.2 Histoloji	6
2.1.3 Anatomi.....	7
2.1.4 Fizyoloji	9
2.2 Prostat Kanseri.....	10
2.2.1 Epidemiyoloji.....	10
2.2.2 Etyoloji	11
2.2.3 Patoloji.....	14
2.2.4 Klinik Semptomlar	17
2.2.5 Tanı.....	17
2.2.6 Evreleme.....	27
2.2.7 Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR	63

TABLO, ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

- Tablo 1:** Prostat Adenokarsinomlarının Klinik TNM Evrelendirilmesi
- Tablo 2.** Radikal Prostatektomi Komplikasyonları Görülme Sıklığı
- Tablo 3.** Hastaların yaş, psa, vücut ağırlığı, prostat ağırlığı ve klinik Gleason skoru açısından karşılaştırılması
- Tablo 4.** Hastaların Patolojik Evre ve Patoloji Gleason Skorları
- Tablo 5.** Grupların hastanede kalış süresi, kateterizasyon süresi ve kan transfüzyon ihtiyacı açısından karşılaştırılması
- Tablo 6.** Grupların cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırılması
- Tablo 7.** Grupların cerrahi sınır pozitifliği lokasyonları

Şekil 1: Prostat Bezinin Bölgeleri

- Resim 1.** Robot yardımcı radikal prostatektomide portların yerleşimi
- Resim 2.** Retzius boşluğunun ortaya konulup prostatın ortaya çıkarılması
- Resim 3.** DVP'nin bağlanması
- Resim 4.** Mesane boynunun disseksiyonu ve kesilmesi
- Resim 5.** Duktus deferens ve seminal veziküllerin disseksiyonu
- Resim 6.** Nörovasküler demetin disseksiyonu
- Resim 7.** Üretranın kesilmesi
- Resim 8.** Vezikoüretral anostomozun yapılması

1. ÖZET

Günümüzde radikal prostatektomi ameliyatı retropubik veya perineal yaklaşımla açık cerrahi ile, konvansiyonel ve robot yardımcı olarak laparoskopik yöntemler ile yapılabilmektedir. Açık cerrahi girişimlerin yüksek cerrahi başarı oranlarına rağmen insizyonel morbiditesi, artmış intraoperatif kan kaybı ve uzamış iyileşme süreleri minimal invaziv teknikleri gündeme getirmiştir. Robotik cerrahinin ortaya çıkışı minimal invaziv laparoskopik girişimlerin yüksek hassasiyetle yapılmasını sağlarken, teknik olarak uygulanabilirliğini artırmış ve bu sayede de laparoskopik yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Radikal prostatektomi gibi oldukça standardize edilmiş bir ameliyat için cerrahi robot kullanımı laparoskopik tekniklerin uygulanmasını ergonomik olarak kolaylaştırmıştır ve sonuç olarak bu yöntemin öğrenme eğrisi kısalmıştır. Çalışmamızda kliniğimizde lokalize prostat kanseri nedeniyle açık ve robot yardımcı radikal prostatektomi operasyonu yapılan hastaları erken dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından karşılaştırılmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında prostat kanseri tanısı ile açık retropubik radikal prostatektomi (ARRP) operasyonu yapılan 387 hasta ile robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYRP) operasyonu yapılan 150 hasta olmak üzere toplam 537 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, kilo, operasyon öncesi psa ve biyopsi sonuçları, yatış süresi, operasyon sırasında veya sonrası kan ürünü transfüze edilip edilmediği, üretral kateterizasyon süreleri, prostat ağırlıkları, operasyon sonrası spesmen gleason skoru, cerrahi sınır durumu ve cerrahi sınır lokalizasyonları kaydedildi. Poliklinik takipleri ve telefonla görüşme yolu ile de hastaların operasyon sonrası takipte biyokimyasal rekürrens, anastomoz darlığı, idrar kaçırma durumları kaydedildi.

Hastaların ARRP grubunda ortalama yaşı 62.9 (46-76); RYRP grubunda ise ortalama yaş 61.1 (42-76) olarak tespit edildi. Ortalama hastanede kalış süresinin ARRP grubunda 6.57 gün (2-25), RYRP grubunda ise 4.24 (1-19) gün olduğu görüldü. Ortalama kateterizasyon sürelerinin ise ARRP grubunda 14.2 gün (7-30), RYRP grubunda 12.3 gün (7-39) olduğu görüldü. Operasyon sırasında veya sonraki dönemde takipte ARRP grubundaki 387 hastanın 105'inin kan ürünü transfüzyonu

ihtiyacı olduğu görülürken, RYRP grubunda 150 hastanın 8'inin kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olduğu görüldü. RYRP grubunda kan transfüzyon oranı, ortalama hastanede kalış süresi ve ortalama kateterizasyon süresi açısından ARRP grubuna göre anlamlı derecede fark olduğu görüldü.

Cerrahi sınır pozitifliği açısından organa sınırlı hastalık alt grubu olarak değerlendirildiğinde; cerrahi sınır pozitifliği ARRP grubu için %16,3, RYRP grubu için ise bu oran %20 olarak tespit edildi ($p=0.412$). Organa sınırlı olmayan hastalık alt grubu olarak değerlendirildiğinde ARRP grubunda % 40.9 olan pozitif cerrahi sınır oranının, RYRP grubunda %68.8 olduğu görüldü.

Takipte ARRP grubundaki 387 hastanın 264'inin, RYRP grubundaki ise 150 hastanın 126'sının bilgilerine ulaşılabildi. Ortalama takip süresi ARRP grubunda 30.6 (3-64) ay, RYRP grubunda ise 11.3 (1-24) ay olarak hesaplandı. İki grup anastomoz darlıkları açısından karşılaştırıldığında ARRP grubundaki 264 hastanın takibinde 79 (%29.9) hastada cerrahi müdahale gerektirecek anastomoz darlığı geliştiği görülürken, RYRP grubunda 126 hastanın 5'inde (%3.9) cerrahi müdahale gerektirecek anastomoz darlığı geliştiği görüldü. RYRP grubunda anastomoz darlığı gelişme oranının, ARRP grubuna göre anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p<0.05$). Biyokimyasal rekürrens açısından her iki grup karşılaştırıldığında ARRP grubundaki 264 hastanın ortalama 30.6 ay takip süresince 53'ünde (%20.1) takipte biyokimyasal rekürrens geliştiği görülürken, RYRP grubundaki 126 hastanın ortalama 11.3 ay takip süresince 8'inde (%6.3) biyokimyasal rekürrens olduğu görüldü. ARRP grubunda takipte 264 hastanın 219'unda (%81.5) kontinansın sağlandığı görülürken, RYRP grubundaki 126 hastanın 108'ünde (%85.8) kontinansın sağlandığı görüldü. Kontinans oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.184$). Kontinans oranları takip süresi 12 ay ve üzerinde olan hastalarda; ARRP grubunda %81.7, RYRP grubunda ise % 92.4 olduğu ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$).

Çalışmamızda lokalize prostat kanseri tedavisi için standart tedavi olan açık radikal prostatektomi ile robot yardımcı radikal prostatektomi benzer onkolojik sonuçlar göstermiştir. Fonksiyonel sonuçlarda kontinans açısından robot yardımcı tekniğin daha ön plana çıktığı görülürken, anastomoz darlığı, kan transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve kateterizasyon süresi açısından robot yardımcı tekniğin

açık tekniğe göre daha üstün olduğu görüldü. Sonuç olarak benzer onkolojik sonuçlar göstermekle birlikte daha iyi fonksiyonel sonuçları ile robot yardımcı radikal prostatektomi kısa vadede lokalize prostat kanseri cerrahisi için standart tedavi olma yolunda hızla ilerlemektedir.

1. ABSTRACT

Nowadays radical prostatectomy operation can be conventionally performed with open retropubic or perineal approaches and laparoscopic technique with the help of the robot. Although open surgical techniques have a high success rate incisional morbidity, increased amount of blood loss and late recovery periods minimally invasive techniques have come into consideration. Emergence of robotic surgery have led the ability to perform laparoscopic surgery with high sensitivity, made it more applicable and therefore made this approach more popular. Use of surgical robot in a standardized operation like radical prostatectomy have made ergonomic use of laparoscopic technique easier and as a result; the learning curve of this technique became much shorter.

In our study we aimed to compare patients with localized prostate cancer who has gone through open or robot assisted laparoscopic radical prostatectomy; in terms of short term oncologic and functional results.

A total of 537 patient with the diagnosis of prostate cancer, 387 who had gone through open retropubic radical prostatectomy (ORRP) and 150 who had gone through robot assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) between the dates of January 2009 to January 2014 in Ege University Faculty of Medicine, Department of Urology were involved in our study. All patients' age, weight, preoperative PSA and biopsy results, length of hospital stay, intraoperative and postoperative blood transfusion requirements, length of urethral catheterization, weight of prostate, postoperative specimen Gleason scores, surgical border condition and surgical border localizations were recorded. Postoperative biochemical recurrence, anastomotic stenosis, urinary incontinence were recorded during out-patient clinic controls and telephone interviews.

Mean age was 62.9 years (46-76) in ORRP group and 61.1 years (42-76) in RALP group respectively. Mean length of hospital stay was 6.57 days (2-25) in ORRP group and 4.24 days (1-19) in RALP group. Mean catheterization length was 14.2 days (7-30) in ORRP and 12.3 days (7-39) in RALP group. During intraoperative and postoperative period 105 patients out of 387 in ORRP group and 8 patients out of 150 in RALP group needed blood transfusion. RALP group showed statistically

significant difference in rate of blood transfusion, average length of hospital stay and average catheterization length compared to ORRP group.

When considered as a subgroup of organ restricted illness in surgical border positivity; in ORRP group was %16.3 and in RALP group was %20 respectively ($p=0.412$). On the other hand when non-organ restricted illness was addressed ORRP group showed %40.9 and RALP group showed %68.8 positivity.

In follow-up 264 of 387 ORRP group patients and 126 of 150 RALP group patients' information was able to be reached. Mean length of follow-up was 30.6 (3-36) months for ORRP group and 11.3 (1-24) months for RALP group. When two groups were compared according to anastomotic stenosis 79 of 264 patients (%29.9) in ORRP group and 5 of 126 patients (%3.9) showed anastomotic stenosis that required surgical correction. Incidence of anastomotic stenosis was statistically significantly lower in RALP group than ORRP group ($p<0.05$). In terms of biochemical recurrence during 30.6 months of average follow-up 53 of 264 (%20.1) patients showed recurrence in ORRP group while during 11.3 months of average follow-up 8 of 126 (%6.3) patients in RALP group showed recurrence. During follow-up 219 of 264 (%81.5) ORRP group patients were found to be urinary continent while 108 of 126 RALP group patients (%85.8) were urinary continent. There was no statistically significant difference in terms of continence between two groups ($p=0.184$). But when follow-up was considered to be 12 months and later ORRP group showed %81.7 and RALP group showed %92.4 continence which was statistically significant ($p<0.05$).

In our study open radical prostatectomy which is standardized treatment for localized prostate cancer showed similar oncologic results compared to robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. When functional results were compared robot assisted laparoscopic showed better results in continence, anastomotic stenosis, blood transfusion requirement, length of catheterization and hospital stay compared to open technique. As a result although having similar oncological results to the open technique, with better functional results robotically assisted radical prostatectomy is advancing to become the standardized treatment for localized prostate cancer.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1 Embriyoloji

Wolfian kanaldan köken alan yardımcı seks bezlerinin gelişimi 13. haftada tamamlanır. Prostat ise fetal gelişimin 3. ayında ilk kez görülür ve ürogenital sinüsten gelişmeye başlar. Gelişim dihidrotestosteron (DHT) tarafından yürütülür, bu aşamada testosteron etkili değildir. Prostat, mezonefrik kanal girişinin alt ve üst kısmındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişim tamamlanır. Bu oluşumlar dallandıktan sonra ürogenital sinüs etrafında farklılaşmış olan daha sonra prostatik kapsülü oluşturacak olan mezenkimal hücreler ile birleşirler.

Beş epitelyal tomurcuk, verumontanumun her iki kenarında ürogenital sinüsün arka tarafında iki yoldan şekillenir ve bunlar sonradan prostatı şekillendirmek üzere mezenşime hareket ederler. Alt tomurcuklar endodermal orijinli görünen prostatın dış zonunu şekillendirirken, üst iki tomurcuk prostatın iç zonunu oluşturur. Üretra bu iki zon üretra etrafında konsantrik daireler şeklinde gelişir. Bu zonun dış tarafı boyunca uzun, dallanmış kanallar gerçek prostat bezinin kalın dış tabakasını oluşturur. Merkez kısım ise küçük prostatik utrikulu oluşturan küçük müllerian kanal kalıntıları gibi mukozal-submukozal bez ve ejakülatuar kanalları içerir. Fetal gelişimin 14. haftasında yaklaşık %70 oranında duktal yapılardan oluşan prostat, mezonefrik ve paramezonefrik mezenşimden doğan stromal komponentler ile çevrelenmiştir. Gelişimin 5. ayında geniş bir skuamöz metaplazi başlar, 36. haftada en üst düzeye ulaşır ve sonra durmaya başlar. Doğumdan sonra skuamöz metaplazideki azalma ve oluşan sekresyonlar yaşamın 3. ayında fetal prostat boyutunda azalma ile sonuçlanır.

2.1.2 Histoloji

Prostat, genel olarak fibromüsküler bir stromaya sahiptir. Bu stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, dairesel düz kas lifleri ve üretrayı çevreleyen kollajen dokudan oluşan ince fibröz bir kapsül ile sarılıdır. Bu

kapsülün altında içinde epitelyal bezlerin yerleştiği elastik ve bağ doku ile beraber düz kas liflerinden oluşan stroma bulunur. Bu epitelyal bezler verumontanum ile mesane boynu arasındaki üretra tabanına açılan 20-25 adet ana ekskretuar kanalla drene olurlar. Prostatik üretranın transizyonel epitelinin altında periüretral bezler bulunmaktadır. Prostat epitelyal bezlerinin yapısında temel olarak; prostatik sekretuar hücre, bazal hücre, transizyonel hücre ve endokrin hücre olmak üzere dört çeşit hücre yapısı bulunmaktadır. Buradaki sekretuar hücreler temel hücre grubu olup bezin lüminal yüzeyinde yerleşirler ve prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostatik spesifik antijen (PSA) salınımından sorumludurlar.

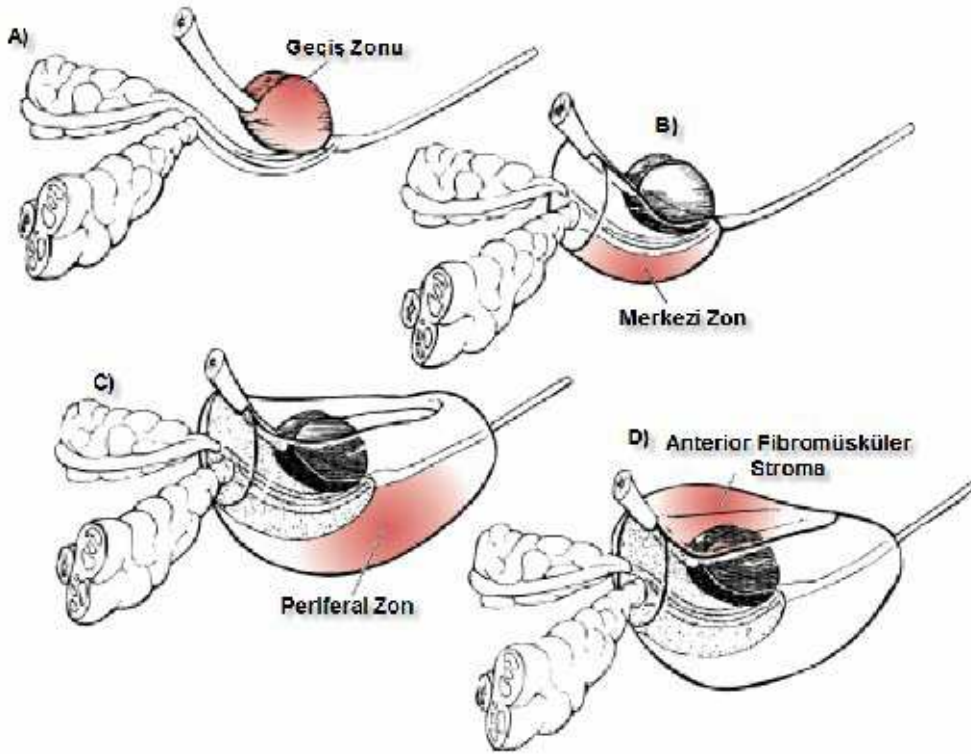
2.1.3 Anatomi

Normal prostat yaklaşık olarak 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup içerisinden prostatik üretra geçmektedir. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzeylere sahiptir. Altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzeyinden Denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanır. Denonvillier fasyası ve rektum arasında ince bir tabaka halinde gevşek areolar bir doku vardır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Apekse doğru puboprostatik ligamentler prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Dorsal venin süperfisiyel dalı retropubik yağ dokusu içerisinde bu fasyanın dışından seyrederek ve dorsal ven kompleksinin içine drene olmak için fasyayı deler. Lateralde prostat, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın birleştiği yerin altında pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır. Kavernoöz sinirler paryetal fasyanın içinde prostatın posterolateralinde seyrederek Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder.

Üretra prostatın uzunluğu boyunca seyrederek ve genellikle anterior yüzünde prostata en yakındır. Prostatın büyük glandüler elementleri prostatik üretraya açılır. Üretral kabartı genişler ve arka duvarda verumontanum olarak belirir. Prostatik

utrikülün küçük yarık şeklindeki orifisi, verumontanumun apeksinde bulunur. Bu utrikül 6 mm kalınlığında bir Müllerian kalıntı olup prostat içinde yukarıdan aşağıya uzanır. Bu utriküler orifisin her iki yanına doğru ejakulatuvar kanalların küçük delikleri görülebilir. Ejakulatuvar kanallar, vaz deferens ve seminal veziküllerin birleşim yerinde oluşurlar ve prostatın tabanından girerler.

Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur (Şekil 1). Benign prostat hiperplazisi bu zondan kaynaklanmaktadır. Santral zonun kanalları ejakulatuvar kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakulatuvar kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Periferal zon, prostatik glandüler dokunun yaklaşık % 70 gibi büyük bir kısmını oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır ve ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından da en sık etkilenen zondur.



Şekil 1: Prostat Bezinin Bölgeleri. A) Prostat bezi geçiş zonu, B) Merkezi zon, C) Periferal zon ve D) Anterior fibromusküler stroma

Prostatın arteriyel dolaşımı sıklıkla inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralinden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 ve 7 ile 11 yönünden yaklaşır. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğun olarak bulunmaktadır. Prostatın lenfatik drenajı primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Drenajın küçük bir kısmı ise presakral ya da eksternal iliak nodlarına olmaktadır.

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa-1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır.

2.1.4 Fizyoloji

Prostat glandı içerisinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferentteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev alır. Prostat salgısındaki sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA, günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir markerdir. Prostat androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan DHT'a geri dönüşümsüz

olarak çevrilir. DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (1).

2.2 Prostat Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkek popülasyonunun karşılaştığı en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 30 bin insan bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Avrupa'da ise prostat kanseri kolorektal kanser ve akciğer kanseri sayısını geçerek en sık görülen solid neoplazmdır(2). Bununla birlikte prostat kanseri şu anda erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır(3). 1985 yılından bu yana prostat kanserinin yaygın olmadığı ülkeler ve bölgeler de dahil olmak üzere prostat kanserine bağlı ölümlerde ılımlı olarak artış gözlenmektedir(4). Amerikan Kanser Derneği 2012 yılında 241.740 yeni hastaya prostat kanseri tanısı konacağını ve prostat kanserine bağlı 28.170 kişinin hayatını kaybedeceğini tahmin etmektedir(5). Prostat kanseri genç erkeklere göre yaşlı erkekleri daha fazla etkilemektedir. Prostat kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık %2'si 50 yaşın altındadır. Bu nedenle yaşlı erkek popülasyonunun daha fazla olduğu gelişmiş ülkelerde prostat kanseri önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Gelişmiş ülkelerdeki erkek kanserlerinin %15'i prostat kanseri iken bu rakam gelişmekte olan ülkelerde % 4 olarak saptanmıştır(6). En düşük Prostat kanseri insidansı Japonya ve Çin gibi Asya ülkelerinde görülmekteyken (1,9/100.000), bu oran Kuzey Amerika'da, İskandinav ülkeleri ve özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda en yüksek seviyeye (272/100.000) ulaşmaktadır (7).

Tarama testlerinin gelişmiş olması ve yaygın olarak kullanılmasına rağmen bazı hastalar yaşamı boyunca hiç tanı almadan yaşamlarını sürdürebilir ve başka bir nedenle hayatlarını kaybettikten sonra otopsi ile tanı alabilmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada postmortem biyopsilerde insidental prostat kanseri saptanma oranının %15-70 arasında olduğu bildirilmiştir(8). PSA'nın rutin kullanıma girmesi ile birlikte tanı anındaki klinik ve patolojik evrede lokalize prostat kanseri sıklığı artarken, lokal ileri ve metastatik prostat kanseri sıklığı azalmaktadır. Tanı anındaki klinik

evrede gelişen bu değişiklikler 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarında da belirgin artış sağlamıştır.

2.2.2 Etyoloji

Prostat kanseri etyolojisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen halen kesin olarak nedeni saptanamamıştır. Birkaçı tespit edilmiş olmasına rağmen klinik prostat kanseri gelişme riskini belirleyen faktörler iyi bilinmemektedir. Prostat kanseri için ilerlemiş yaş, ailesel yatkınlık/genetik ve etnik köken/ırk olmak üzere iyi bilinen üç risk faktörü vardır.

2.2.2.1 Yaş

Prostat kanseri tanısı alan hastaların büyük bir kısmı 50 yaşın üstünde olup, 50 yaş altında izlenme olasılığı rölatif olarak düşüktür. Prostat kanseri gelişiminde ilerlemiş yaş en önemli risk faktörü olup, artan yaş ile birlikte prostat kanseri gelişme riski de artış göstermektedir. Prostat kanseri gelişme riski 39 yaşında %0.005 iken, 40-59 yaş arasında risk %2.2 ve 60-79 arasında risk %13.7 olarak saptanmıştır(9). Buna rağmen yapılan otopsi çalışmalarında prostat kanseri gelişme riskinin bu oranlardan çok daha fazla olduğu ve ilerlemiş yaş ile riskin daha da arttığı görülmektedir. Bir otopsi serisinde 50-60 yaş arası erkeklerin %20'sinde ve 70-80 yaş arası erkeklerin de %50'sinde histolojik olarak prostat kanseri olduğu görülmüştür(10).

2.2.2.2 Ailesel Yatkınlık ve Genetik

Bir insanın birinci derece yakınında prostat kanseri varsa o insanda prostat kanseri gelişme riski normal insanlara göre en az 2 kat oranında artmaktadır. Eğer birden fazla birinci derece yakınında prostat kanseri varsa bu oran 5-11 kat arasında değişmektedir(11). Prostat kanserlerinin sadece %9 gibi küçük bir kısmı gerçek ailesel prostat kanseri grubuna girmektedir. Ailesel prostat kanseri olarak tanımlanabilmesi için üç ya da daha fazla birinci derece yakını prostat kanseri tanısı almış olmalı ve bunlardan da en az ikisinin erken yaşta tanı alması gerektiği bildirilmiştir. Ailesel prostat kanseri olan hastalar diğer hastalara göre ortalama 6-7 yıl daha önce tanı almaları haricinde başka belirgin farklılık göstermemektedir(11). İsveç

ve Amerika'da yüksek riskli ailelerde prostat kanserinin daha erken yerleştiği, 5'den fazla aile bireyini etkilediği ve iki nesil boyunca devamlılık gösterdiği saptanmıştır(12).

2.2.2.3 Irk

Prostat kanseri beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde 2-3 kat daha sık görülmektedir. Asyalı erkeklerde ise oranın beyaz erkeklere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde prostat kanseri görülme oranı 100.000 erkekte 275 olduğu görülürken bu oranın beyazlarda 100.000 erkekte 172 ve Asya kökenli erkeklerde ise 107 olduğu saptanmıştır(5). Fakat Japonya'dan Hawai'ye göç eden bir Japon erkekte prostat kanseri gelişme riskinin arttığı hatta bu Amerika'da Kaliforniya'ya göç eden bir erkekte riskin Amerikalı erkeklerinkine ulaştığı görülmüştür(13). Afrika kökenli Amerikalı erkekler ile beyaz erkekler arasındaki bu farkın neden olabileceğine yönelik yapılan çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde testosteron miktarının beyaz erkeklere göre yaklaşık %15 oranında daha yüksek olduğu ve 5-alfa redüktazın daha aktif olduğu saptanmıştır(14).

2.2.2.4 Diyet ve Çevresel Faktörler

Yağlı diyetle beslenenlerde seks hormonu oluşumun fazla olması ve dolaşımda dolaşan androjenlerin yükselmesi prostat kanseri etyolojisinde sorumlu tutulmuştur. Kesin olarak kanıtlanmasa da yapılan bazı çalışmalarda yağdan zengin diyetle beslenenlerde vejetaryenlere göre 1-2 kat daha fazla prostat kanseri geliştiği gösterilmiştir. Domateste yüksek konsantrasyonda bulunan karotenoid olan likopen güçlü bir anti-oksidan olup prostat kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Japonya'da prostat kanserinin daha düşük oranlarda izlenmesinden isoflavonlardan zengin olan soya ürünlerinin daha çok tüketilmesi olduğu düşünülmüştür. İsoflavonların hücre proliferasyonu, transformasyonu ve anjiyogenezis gelişiminde önemli olan tirozin kinazları inhibe ettiği öne sürülmüştür(15). Son yıllarda metabolik sendroma sahip hastalarda prostat kanserinin gelişme riskinin arttığını öne süren araştırmacılar artmış insülin rezistansı ve hiperinsülineminin mitojenik faktör ve apoptozis inhibisyonunda rol alan İnsülin büyüme faktörü-1'in (IGF-1) karaciğerde salınımında artışına yol açtığını göstermişlerdir (16).

2.2.2.5 Hormonlar

Prostat kanseri gelişiminde hormonal faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Puberte öncesi kastre edilen insanlarda prostat kanseri gelişmediği ve siroz nedeniyle hiperöstrojenemisi olan hastalarda prostat kanserinin daha az sıklıkta geliştiği görülmektedir(17). Serum testosteron seviyeleri kişiden kişiye değişiklik göstermekte ve serum seviyesi ile prostat kanseri gelişme riski arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Testosteron 5-alfa redüktaz enzimiyle DHT'a dönüşür. 5-alfa redüktaz inhibisyonu ile yapılan androjen blokajı benign prostat hiperplazisinin gelişiminde etkili cevap oluşturduğu gibi prostat kanseri gelişimini de azaltmaktadır. Ancak bu blokaj altında veya daha sonrasında prostat kanseri gelişen hastalarda tümörün histolojik olarak daha agresif olduğu izlenmiştir(18). 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan bir çalışmada ilaç kullananlarda prostat kanseri riskinin %22.8 oranında azaldığı ve bu hastalarda tümörün agresif seyir göstermediği gösterilmiştir(19).

2.2.2.6 Seksüel Aktivite ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

HPV, sifiliz, gonore geçirenlerde daha sık prostat kanseri geliştiği gösterilmiş olmasına rağmen bu konuda halen net bir görüş birliğine varılamamıştır. Yapılan bir başka çalışmada çok sayıda partnerle cinsel ilişkiye girenlerde enfeksiyon olasılığı arttığı için prostat kanseri riskinin arttığı görülürken, sık ejakulasyonun da prostattaki patojenlerin atılmasına yardımcı olduğu için prostat kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir(20). Kronik enfeksiyona sekonder gelişen inflamatuvar süreçte prostat dokusunda en yaygın görülen histolojik bulgu proliferatif inflamatuvar atrofi (PİA)'dir. PİA tıpkı Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN) ve prostat kanseri gibi daha ağırlıklı olarak periferal zonda bulunmaktadır. Bu süreçte tümör gelişiminde yer alan süreçler olan hücre proliferasyonu ve anjiogenezisin sitokinler tarafından indüklenebildiği gösterilmiştir (21).

2.2.2.7 Sigara

Sigara içimi sonucu yüksek oranda kadmiyum maruziyeti, dolaşımda artmış androjen seviyelerine ve artmış hücresel oksidatif strese neden olduğu için prostat kanserinde risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Ancak aralarında direk ilişkiyi kesin olarak destekleyecek çalışma bulunmamaktadır.

2.2.3 Patoloji

2.2.3.1 Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

PIN, prostat kanserleri için öncül lezyon olarak kabul edilmektedir. İlk kez 1960 yılında Mostofi tarafından tanımlanmıştır ve 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri belirlenmiştir. PIN, günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmıştır. Düşük dereceli PIN'ın belirgin risk oluşturmaması nedeniyle patoloji raporlarında artık belirtilmez iken yüksek dereceli PIN (H-PIN) kanser öncüsü lezyon olarak kabul edilmektedir(22). H-PIN, stromal invazyon göstermeyen, bazal hücre tabakası korunmuş benign bezlerde küçük büyütmeye hiperkromazi ile dikkati çeken ve daha büyük büyütmeye sitolojik atipi ve belirgin çekirdekçik gösteren proliferatif lezyondur. H-PIN tanısı sonrası prostat kanseri gelişme riski %19-21 olarak bildirmiştir. İğne biyopsisi sonrası H-PIN bulunması kanserin prostat dokusundaki lokalizasyonunu göstermez ancak tüm prostat dokusunda kanser bulunma riskinin yüksek olduğunu gösterir. H-PIN saptanan hastaların bir yıl sonra yapılan biyopsilerinde %16-44.6 oranında kanser saptanmaktadır. Özellikle üçten fazla odakta H-PIN saptanan olgularda riskin yüksek olduğu gösterilmiştir, bu nedenle patoloji raporlarında H-PIN olup olmadığı ve var ise odak sayısı mutlaka belirtilmelidir(23).

2.2.3.2 Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP)

ASAP, biyolojik bir antite olmayıp kanser veya kanser ile karışabilecek benign lezyonları temsil eder. ASAP diye tanımlanan bu lezyonları genel olarak atipik olarak sınıflamak daha uygundur. Bu lezyonlarda her zaman klasik asiner proliferasyon olmayabilir. Prostat biyopsilerinde atipik ya da kesin tanının konamadığı oran %5-10 arasında değişmektedir. Atipik tanıyı taklit eden olgularda tekrar biyopsilerde %35-50 gibi yüksek kansere rastlanma oranları mevcuttur. Bu yüksek oranlardan dolayı atipik biyopsi tanısı alan bir hastanın tekrar biyopsi olması gerekmektedir.

2.2.3.3 Prostat Karsinomları

2.2.3.3.1 Adenokarsinom

Prostat sekretuar hücrelerinden gelişen malign neoplazmdır. Lezyon genellikle beyaz olup diğer normal prostat dokusundan ayrımı zordur. Tümörün %75-

80'i prostat bezinin periferik zonundan kaynaklanırken %15-25'i ise transizyonel zondan gelişmektedir. Prostat adenokarsinomunun mikroskopik tanısı yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intralüminal özelliklere dayanmaktadır. İyi ve kötü diferansiye bezlerin bazal hücreleri yoktur. Hücrelerin nükleusları büyük ve hiperkromatik olup nükleolusları belirgindir. Tümör hücreleri orta miktarda sitoplazmalı kübik-kolumnar şekillidir. Sitoplazmaları soluk veya berraktır. Malign prostat bezinde; glomerülasyon, kollajenöz mikronodül ve perinöral invazyon gibi patognomik özellikler görülebilmektedir.

Prostat kanseri heterojen bir yapı gösterdiği için aynı tümörde iki veya daha fazla "grade" tümör bir arada bulunabilmektedir. Bu nedenle ilk defa 1966 yılında Donald Gleason tarafından tanımlanan ve daha sonra modifiye edilen "Gleason derecelendirme sistemi" prostat adenokarsinomu derecelendirmesinde kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sisteminde yapısal farklılaşma göz önüne alınmaktadır. Buna göre yapısal diferansiyon 5 patern altında toplanmıştır.

Gleason Patern

Patern 1: Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval-yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül yapısı.

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta bezlere benzer orta boy bezler şeklindedir.

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler, 1 ve 2 paterndeki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcuttur

Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kriptomorf yapılar görülür.

Patern 5: Glandüler farklılaşma olmaksızın, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid kriptomorf yapılar.

Gleason skoru en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanması ile elde edilmektedir. Bu hesaba göre Gleason skoru 2-10 arasında değişebilmektedir. Skoru 7 olan tümörler ise bazen orta derecede diferansiye tümörler içinde bazen de kötü diferansiye tümörler içinde tanımlanmışlardır (24). İğne biopsilerinde gleason 2-4 arasında skor verilmemelidir (25). Bunun nedeni olarak iğne biyopsilerinde patern 1 veya 2 olarak değerlendirilen paternlerin 3 hatta 4 olduğu ve buna bağlı olarak Gleason skorunun 5, 6 ve hatta 7 olduğu ileri sürülmektedir.

Gleason skorlarının tümör prognozu ile oldukça iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir.

2.2.3.3.2 Müsinöz Adenokarsinom

Tüm prostat kanserlerinin % 0.4 gibi bir kısmını oluşturmaktadır. Müsinöz adenokarsinomun biyolojik davranışı agresiftir. Müsinöz olmayan prostat kanseri gibi kemik metastazları yapmaya eğilimlidir ve hastalığın ileri aşamasında serum asit fosfataz ve PSA seviyeleri yükselmektedir.

2.2.3.3.3 Prostatik Duktal Adenokarsinom

Prostat adenokanserlerinin %0.4-0.8'ini oluşturur. Son yıllarda duktal adenokarsinomun patoloji raporunda özelliğinin belirtilmesi ve gleason skorunun 8 olarak verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu tümörler genellikle klinik olarak farkedilmez çünkü rektal tuşe ve PSA bulguları normaldir. Çoğu semptom verdiğinde ileri evrede olup agresif seyretmektedir.

2.2.3.3.4 Skuamöz ve Adenoskuamöz Karsinomlar

Prostatın tüm malignitelerinin %0.2'sini oluşturmaktadır. Bu tip tümörler osteolitik metastaz yapar ve östrojen tedavisine cevap vermezler. Metastatik hastalıkta serum asit fosfataz düzeyi yükselmez.

2.2.3.3.5 Transizyonel Hücreli Kanserler

Prostat kanserlerinin %1-5'ini oluşturur. Prostatın primer transizyonel hücreli kanserinde hemen daima stroma invazyonu görülür. Hastaların çoğu T3 ve T4 evresinde tanı almaktadır. Hastaların %20'sinde uzak metastazlar olup en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapmaktadır. Adenokarsinomun tersine bu tipte kemik metastazları osteolitik yapıdadır.

2.2.3.3.6 Nöroendokrin ve Mezenkimal Tümörler

Prostatın adenokanserlerinde nöroendokrinolojik değişikliklerin bulunduğu görülmektedir. Prostatın küçük hücreli karsinomu, akciğerin küçük hücreli karsinomuyla aynıdır. Olguların yaklaşık %50'sinde tümör, prostatın küçük hücreli karsinomu ve adenokarsinomunu içeren mikst tiptir. Hastaların ortalama sağ kalım

süresi 1 yıldan azdır. Prostat sarkomu tüm malign prostat tümörlerinin %0.1-0.2'sini oluşturur. Rabdomyosarkom prostatın en sık görülen mezenkimal tümörü olup özellikle çocukluk çağında görülmektedir. Leiomyosarkomlar yetişkinlerde prostatın en sık görülen sarkomudur.

2.2.4 Klinik Semptomlar

Prostat kanseri çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğu için genellikle geç semptom vermektedir. Hepsi aynı şekilde seyretmediği gibi bazı formlar agresif seyredebilmekte ve hızlı bir şekilde metastaz yapabilmektedir. Prostat kanserlerinin %40'ına prostat dışına yayıldıktan sonra tanı konabilmektedir. Semptomlar geliştiğinde daha çok BPH'nin semptomlarına benzemektedir. Tümörün ikilenme zamanı ortalama 4 yıl civarındadır. Hastalık çoğunlukla periferal zondan geliştiği için erken evrede çoğu hasta asemptomatiktir. Semptomların varlığı genellikle lokal ilerlemiş hastalığı veya metastatik hastalığı göstermektedir.

Bölgesel lenf nodlarına ve kemiğe metastaz ileri evre prostat kanserinde görülen sistemik bulgulardır. Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonucu sırt ve gluteal bölge ağrısı görülebilir. Kemik sintigrafisine göre en sık metastaz alan bölgeler lomber ve torasik vertebralar (%74), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuzdur (%41). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüşü engelleyerek ödeme neden olabilir. Nörolojik semptomlar prostat kanserli hastaların %20-37'sinde görülebilir. İleri evrelerde akciğer ve karaciğer tutulumu, paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar görülebilir.

2.2.5 Tanı

2.2.5.1 Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Prostat kanseri için bilinen en eski tanı yöntemidir. Prostat kanseri tanısı için PRM'yi içeren bir fizik muayene gereklidir. PRM'de prostatın düzensiz ve sert olması tipik olmakla beraber normal olarak değerlendirilen prostatta da kanser saptanabilir.

Periferel zonda yerleşmiş hacmi 0.2 ml'den büyük çoğu prostat kanseri PRM ile tespit edilebilmektedir. Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %18'inde PSA değerinden bağımsız olarak sadece şüpheli PRM ile biyopsi endikasyonu konulduğu gösterilmiştir(26). PRM'nin pozitif prediktif değeri yaşa, ırka ve PSA seviyesine göre değişmektedir. PSA seviyesi 2 ng/ml'ye kadar olan hastalardaki şüpheli PRM'nin %5-30 arasında pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir(27). Şüpheli PRM, prostat biyopsisi için güçlü bir endikasyon olmakla beraber Gleason skoru >7 gibi daha agresif prostat kanseri için de prediktiftir(28).

2.2.5.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat kanseri için ilk tanımlanan tümör belirteci olan asit fosfataz, Gutman tarafından 1938 yılında tariflenmiştir. Fakat serum asit fosfatazı kemik, karaciğer, böbrek gibi organlardan da kaynaklanması ve birçok hastalıkta anormal değerlere yükselmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. 1979' da Wang ve ark. PSA' nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (29). 1980' de Papsidero ve ark. PCa' lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (30). 1990'lı yıllardan sonra artık PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemede çok önemli rol alarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

PSA, semenin likefaksiyonundan sorumlu, tek zincirli bir glikoproteindir. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilip salınmaktadır ve buradan da prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer. Semendeki konsantrasyonu yaklaşık olarak 0,5–2,0 gr/l' dir (31). PSA, luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere, buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Prostat dokusu dışında PSA üretimi, düşük konsantrasyonlarda paraüretal ve perianal bezlerde yapılmaktadır. PSA ayrıca apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde bulunmaktadır.

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmak olup bundan dolayı fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (32). Ayrıca PSA' nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein–3 (insülin like growth factor binding protein–3)' e bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü–1 (insülin

like growth factor-1)' i serbest bırakabileceği (33), transforming büyüme faktör (TGF)' i aktive edebileceği ve paratiroid hormon ilişkili proteinin biyoaktivitesini regüle ettiği de gösterilmiştir (34). Ayrıca PSA' nın fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelial büyüme faktör ile indüklenen endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak antianjiyogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır (35).

PSA'nın dolaşıma geçmesine engel olan bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken kanda PSA seviyesinde artışa neden olur. Normal prostat yapısının bozulması sonucu serum PSA seviyelerinde yükselme görülür. PSA yüksekliği en sık BPH, prostat kanseri, prostat inflamasyonu ya da enfeksiyonu gibi durumlarda görülmektedir. Genel olarak PSA yüksekliğinin en sık sebebinin BPH olduğu söylenebilir. BPH tedavisinde kullanılan bir 5 alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid, 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (36). Bu sebepten dolayı bu tedaviyi alan hastaların gerçek PSA değerinin belirlenmesi için ölçülen serum değerinin 2 ile çarpılması ile elde edilebileceği ileri sürülmüştür (37).

Prostat biyopsisi, sistoskopi, üretral kateter uygulanması, prostat cerrahisi, rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülebilmektedir. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur. Ejakülasyon, serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Ejakülasyon sonrası PSA yüksekliği 48-72 saat sürebilir (38).

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir (39). Ailede prostat kanseri öyküsü bulunanların yıllık PSA ölçümlerine 40 yaşında başlaması önerilmektedir. Serum PSA değerinin yüksek olması, kanser saptanması açısından tek başına yapılan PRM veya TRUS ile tespit edilen bir şüpheli lezyondan daha değerlidir. Prostat kanseri riski, serum PSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42.1 ve %31.4 olduğu görülürken bu oranın beraber kullanıldıklarında %60 düzeyine yükseldiği görülmüş (40). Serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinin sadece %25 oranında pozitif olmasından dolayı PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, PSA velositesi, sPSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

Radikal prostatektomi (RP) sonrası hastaların izleminde PSA'nın önemli bir yeri vardır. RP sonrasında PSA'nın 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi beklenmektedir. Bu süre sonrası halen yüksek değerlerde izlenen PSA görüntülenemeyen metastazı ya da nüks doku olduğunu gösterir. Radyoterapi (RT)' den sonra PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için nüksü öngörü değeri daha azdır. Bu nedenle RT veya brakiterapi sonrası ölçülebilir serum PSA değerleri, uygulanan tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. RT sonrası PSA değeri ne kadar düşük düzeye inerse, tedavinin o kadar başarılı ve etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında benign ve malign bezler PSA üretebileceğinden, mevcut PSA seviyesinin rezidüel malign ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabildiği gösterilmiştir(41). RT sonrası en düşük düzeydeki PSA'ya ulaşılması için geçen sürenin ise ortalama 18 ay (12–42 ay) olduğu belirtilmiştir.

2.2.5.2.1 Yaşa özgü PSA

Yaşlanma, prostattaki BPH dokusunun çoğalması ve hacim artışını beraberinde getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4ng/ml) hatalı yorumlar yapılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgünlüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür (42). Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konulduğu görülmüştür. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA' yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgün bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlamaktadır.

2.2.5.2.2 PSA dansitesi (PSAD)

PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda, biyopsi ile kanser yakalama oranının yaklaşık %25- 30 olduğu bilinmektedir. Prostat hacmindeki artışın da PSA'da ciddi artışlara yol açtığı düşünülerek serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan Benson ve arkadaşları tarafından PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir (43). PSAD, toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Saptanan değer 0,15' in üzerinde olması prostat kanserine, 0,15' in altında olması ise benign hastalığa işaret etmektedir. PSA dansitesi

için 0,15 eşik değeri olarak alındığında, toplam PSA değeri 4–10 ng/ml olan olguların prostat kanseri saptanma oranı artmaktadır (44). TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde farklı sonuçlar elde edilmesi, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının, hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır. PSAD' nin yararlılığı konusundaki bu tartışmalar nedeniyle, Kalish ve arkadaşları daha detaylı bir yöntem olan "transizyonel zon PSA dansitesi" ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transizyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0.35' in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (45).

2.2.5.2.3 PSA velositesi

PSA, prostat kanserli olgularda BPH'da olduğundan daha hızlı yükselmektedir. Bu nedenle, PSA'nın belirli bir süre içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların, BPH'lı olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla "PSA velositesi" tanımlanmıştır. En az altı ay arayla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir (46). İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgünlükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Hesaplanmasının zor olması, PSA' nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşmamıştır.

2.2.5.2.4 Serbest PSA

Serumda, PSA' nın yaklaşık %5' i serbest formda bulunur ve serbest PSA' nın, serum toplam PSA' sı içindeki yüzdelik oranı, prostat kanserli olgularda daha düşük seviyelerdedir(47). Serbest PSA ölçümü toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, PSA düzeyinin 4-10 ng/ml olduğu hastalarda ise özgünlüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, farklı "serbest/toplam PSA" oranları (s/t PSA %) kullanılmış olmasına karşın, %19–64 arasında negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değeri olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA seviyesi 4–10 ng/ml arasında olan olgularda

gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir (48).

2.2.5.2.5 Kompleks PSA

PSA'nın önemli bir bölümü serumda Alfa Anti-Kimotripsin (ACT) ile karmaşık halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda, ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4–10 ng/ml olan olgularda, serbest PSA'ya benzer bir özgünlük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (49).

2.2.5.3 Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat kanserinin, tanısında ve prostat bezinin anatomik yapısının değerlendirilmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ile alınan prostat biyopsileri ile prostat kanserinin yüksek oranlarda tanısı mümkün olmaktadır. Wild ve Reid 1955 yılında ilk defa transrektal ultrasonografiyi kullanmışlardır. Birçok ultrasonografi cihazının transrektal probu bulunmaktadır. Bu problemlerin çoğunluğu 7–8 MHz'lik problemlerdir. En kullanılan olan prob tasarımları, uçtan görüşlü (end-viewing) olan transdüserlerdir. Bu problemler sayesinde, semikoronal ve aksiyel multiplanar görüntüler elde edilebilmektedir. Transrektal problemlerin kullanımlarındaki sınırlamaları, hastaya verdikleri rahatsızlık ve elde edilen görüntü planları ile anatomik sunuş arasındaki farklılıktır. Bu nedenle TRUS ile iyi bir değerlendirme yapılabilmesi için prostat anatomisinin iyi bilinmesi gerekmektedir. TRUS ile saptanan lezyonun, lokalizasyonunun ve yayılımının daha iyi anlaşılabilmesi için, en az iki planda incelenme yapılmasına gerek duyulmaktadır (50). TRUS'un prostat kanseri tanısında duyarlılığı %80, özgüllüğü %60'tır. TRUS'un en önemli özelliği, PRM ile tanınamayan birçok kanser odağını tanımaya olanak sağlamasıdır. TRUS ile tanımlanan şüpheli alanlardan yapılan biyopsilerle kanser yakalama insidansı daha da artmıştır. TRUS nonpalpabl tümörleri ortaya çıkarmaktaysa da PSA ve PRM'si normal olgularda, prostat kanserinin erken tanısında endike değildir. TRUS'un önemli bir özelliği de uygulayan kişinin tecrübesine bağlı olarak değişkenlik göstermesidir. Bu nedenle TRUS yapacak olan üroloğun iyi bir eğitim görmesi gereklidir. Özet olarak TRUS tanıda tek başına yetersiz kalmaktadır. PRM ve PSA ile birlikte kullanıldığında faydalı olmaktadır.

2.2.5.3.1 TRUS ile Prostat Anatomisi

TRUS ile elde edilen prostat görüntülerde ekojeniteyi belirleyen, bezde var olan epitelyal doku ile glandüler doku oranıdır (51). Santral zon ve periferik zonun mikroskobik anatomisinin birbirine benzemesi nedeniyle birbirinden ayırt edilebilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle santral ve periferik zonlar genelde, bezin posterior kısmında üniform bir eko paternine neden olurlar. Mesane boynu düz kaslarının, proksimal üretraya doğru incelenerek uzanması ile meydana gelen, huni şeklindeki hipoekoik görünüm, “hortum işareti” (tornado sign) olarak adlandırılır. Bu işaret longitudinal planda orta hattı gösteren önemli bir işarettir (52).

2.2.5.3.2 Prostat kanserinin ultrasonografik görüntüsü

TRUS ile değerlendirilmede; prostat bezinin şekli ve hacmi değerlendirilmeli, boyut ve şeklinde asimetri olup olmadığı, kapsülün sınırlarında distorsiyon ve kabarıklık gibi özellikler incelenmelidir. Prostatın içerisindeki lezyon tespit edildiği zaman; sayısı, ekojenitesi, lokalizasyonu, sınırlarının düzenli ya da düzensiz oluşu, kapsülde distorsiyona neden olup olmadığı, prostatik üretranın durumu, periprostatik alanlar da değerlendirilmelidir. Seminal veziküllerin; boyut, şekil ve simetrisi incelenmelidir.

Mesane tabanının görünümü, lezyonun mesane tabanına indentasyon veya invazyon yapıp yapmadığı incelenmelidir. Periferik zonda, BPH nedeniyle belirgin ekojenite farklılıkları izlenmemektedir. Bu nedenle BPH gelişse de nispeten homojen kalan periferik zondaki kanser dokusu sıklıkla hipoekojen bir lezyon olarak kolaylıkla saptanabilmektedir. Ancak tümör çapı büyüdükçe, tümöral dokuyla kıyaslanabilecek normal ekoda periferik zon dokusu azaldığından tanı biraz zorlaşmaktadır. Dahmert ve arkadaşları periferik zonun sadece bir yarısını tutan tümörlerde %20 oranında izoekojen görünüm saptamışlardır. Oysa aynı çalışmada tüm periferik zonu tutan kanserler %30 oranında izoekojen olarak izlenmiştir (53).

Prostatı çepeçevre saran ince fibröz kapsül, penetrasyona karşı doğal bir bariyer görevi görmektedir. Bu sayede kanser, belirli bir süre için intraprostatik dokuya sınırlı kalmaktadır. Periprostatik kapsülün zayıf olduğu ya da hiç olmadığı yerlerde ekstraprostatik alana yayılım diğer alanlara göre daha kolay olmaktadır. Mc Neal ve arkadaşları, 3 cm çapa ulaşmış bir tümörde pratik olarak ekstrakapsüler

invazyon oluştuğunu patolojik olarak ispatlamışlardır. 3 cm' den kck tümörlerde ise ekstraprostatik yayılım daha çok tümörün bu anatomik bariyer zayıflıklarına olan yakınlığına bağlıdır. Örneğin aynı çalışmada posterolateralde yerleşimli sadece 1 cm çaplı bir tümörde bile %25 oranında nörovasküler demet invazyonu saptanmıştır (54).

Seminal veziküllerin tutulumu; kistik dilatasyon, asimetri, hiperekojen görünüm, veziküllerin anterior deplasmanı, veziküllerin genişlemesi gibi birkaç değişik formda karşımıza çıkmaktadır. Seminal veziküllerde, hiperekojen görünüm veya yukarıdaki diğer değişimlerden en az ikisi bulunan yüksek risk grubundaki olgularda seminal veziküllerin de biyopsisi önerilmektedir. Seminal veziküllerde sadece kistik dilatasyon ve asimetri saptanan olgularda ise biyopsi tavsiye edilmemektedir (55).

2.2.5.4 TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi günümüzde prostat kanserinin erken tanısını etkin bir şekilde koymakta kullanılan standart bir yöntemdir. Son yıllarda TRUS işleminin etkinliğini ve gücünü artırmaya yönelik araştırmalar devam etmekte olup, renkli doppler, dijital ultrason sinyal işlenmesi, 3 boyutlu TRUS görüntü işlenmesi ve kontrast ultrason gibi teknikler klinik uygulamalarda yer almaya başlamıştır.

2.2.5.4.1 TRUS Eşliğinde Biyopsi Endikasyonları

1. PRM'de nodül, endürasyon ve sertlik,
2. Yüksek PSA ve/veya PSA dansitesi,
3. TRUS'da kanser spheli lezyon,
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması,
5. Transüretral prostatektomi (TUR-P) materyalinde insidental prostat kanser tanısı alan vakaların rezidüel tümör yönünden değerlendirilmesi

TRUS' un endikasyonları arasında en az tartışmalı olan, prostattaki spheli bir lezyondan biyopsiye rehberlik yapmasıdır. Prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, artık günümüzde bir standart haline gelmiştir. TRUS' un tek başına kullanıldığında prostat kanserini saptama yeteneği sınırlıdır. Erken tümörlerin çoğu izoekoiktir ve benign prostat dokusundan ayırt edilmesi zordur(56).

PSA' nın tanıda kullanılmaya başlanmasından sonra, palpe edilemeyen hastalık insidansının giderek artmasıyla TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi tüm prostattan sistemli olarak örnek alınmasına olanak verdiği için daha da önem kazanmıştır. İlk kez Hodge, Stamey ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı, parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği, diğer eski konvansiyonel tetkiklere oranla daha yüksek kanser yakalama oranları sağlamıştır. Hodge ve arkadaşları, parasagittal düzlemde bezin her iki taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasını standart yöntem olarak tanımlamışlardır.

PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı %20-30 iken PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50-76 arasında değişmektedir (57). Uzzo ve arkadaşları altılı biyopsilerin, özellikle büyük prostat bezleri için uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 ml' nin üstünde olan prostatlarda ek çekirdek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir (58). Altılı parasagittal biyopsi ile prostattan alınan örneklerin tanı koymada yeterince yardımcı olmadığını gözlenmesi üzerine, yapılan çalışmalarda laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. İlk kez Stamey ve arkadaşları, biyopsi düzenlemesini laterale kaydırmayı önermiştir(59). Yapılan bir çalışmada, 303 hastada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında yaklaşık %25' lik artış sağlamışlardır (60). Burada geleneksel altılı tekniğe bilateral, lateral bölge, orta ve apekten alınan biyopsiler eklenmiştir.

2.2.5.4.2 Genişletilmiş Biyopsi

Prostat kanseri tanısında optimal örnekleme sayısı ve lokalizasyonu belli değildir. Prostat lateral boynuzundan örnekleme yapılmasının tanıyı %25 oranında arttırdığı gösterilmiştir(61). Biyopsilerin periferal bölgede apeks ve bazal bölgesine yönlendirildiğinde tanıda artış gözlemlenirken mid biyopsilerde daha düşük oranlar elde edilmektedir. Transizyonel zon biyopsileri ise kanser tanı oranını %0.5 arttırır (62). Hipoekoik alanlara hedeflenen biyopsilerin anlamlı bir tanı artışı sağlamadığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir(63). Optimal biyopsi sayısını tanımlamaya yönelik belirsizliği önlemeyi amaçlayan yakın zamanlı bir çalışmada 8 ve 12 kor biyopsi alınan örneklerde tanıda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (64). Prostat büyüklüğü arttıkça prostat kanseri tanı oranı ters olarak düşmektedir (65). Genel olarak uluslararası kılavuzlara göre genişletilmiş biyopsi şeması, standart 6 kor biyopsiye ek

olarak 4-6 adet lateral, apeks, mid ve bazal biyopsi alınması önerilmektedir. Hastanın, yaşı ve prostat hacmi göz önünde bulundurularak alınması gereken biyopsi sayısı Vashi ve Djavan tarafından Viyana Nomogramı olarak belirtilmiştir. Bu nomogram ile %90 oranında kanser saptanması için gerekli olan biyopsi parça sayıları belirtilmiştir.

2.2.5.4.3 Tekrar Biyopsi

Biyopsi sonrası prostatın önemli bir bölümünün örneklenememesi nedeniyle ilk biyopsilerinde kanser saptanmayan hastalar aslında prostat kanseri barındırıyor olabilirler. Tekrar yapılan prostat biyopsilerinde kanser yakalama oranları %10-20 arasında değişmektedir(68). Bu konuda yapılan bir çalışmada 231 hastanın ilk biyopsisi ve tekrar biyopsisi incelenmiş ve Gleason skorları açısından ilk biyopsi ile tekrar biyopsinin benzer oldukları gözlenmiştir(69).

Prostat hacmi ile tekrar biyopsi ile arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada hacmi 50 cc'den küçük hastalarda sekstant biyopsi ile %38 kanser yakalanırken bu oranın hacmi 50 cc'den büyük olan hastalarda %23'e gerilediği gösterilmiştir(70). Düşük kanser yakalama oranları nedeniyle ilk biyopsilerde transizyonel zon örnekleme önerilmemekteyken tekrar biyopsilerde bu zondan biyopsi yapılması önerilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada total prostat hacmi 45 cc'den ve transizyonel zon hacmi 22.5 cc'den fazla olan hastalarda tek sekstant biyopsinin yetersiz olacağını belirtmişler ve negatif gelen ilk biyopsinin tekrar edilmesi gerektiğini savunmuşlardır(71).

HGPIN saptanan hastalarda tekrar biyopsi gerekliliği ile ilgili yapılan bir çalışmada, ilk biyopsilerinde HGPIN saptanan 100 hasta ile HGPIN olmayan 112 hastanın tekrar biyopsi sonuçlarını karşılaştırmışlar ve prostat kanseri oranının HGPIN grubunda %35, diğer grupta ise %13 olduğunu bulmuşlardır(72). Bir başka seride 245 HGPIN saptanan vakada HGPIN içeren odak sayısının kanser öngörmede anlamlı bir değişken olduğu bildirilmiştir. Odak sayısının 3'ten fazla olmasının %75 kanser varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür(73). Günümüzde tek odak HGPIN'in tekrar biyopsi için endikasyon oluşturmadığı ancak çok sayıda odakta HGPIN saptanan hastalarda tekrar biyopsi düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir.

İlk biyopsilerinde ASAP saptanan olguların %23-51'inde ikinci biyopsilerinde prostat kanserine rastlanılmaktadır. ASAP saptanan olguların %25-30'unda ASAP odağından farklı bölgede, %17'sinde ise transizyonel zonda kanser bulunmuştur(74). Bu nedenle ASAP saptanan olgularda 3-6 ay sonra tekrar biyopsi önerilmektedir.

2.2.5.4.4 Saturasyon Biyopsisi

Biyopside, alınan kor sayısının artması, sistematik bir şekilde yirmiden fazla parça alınmasını içeren saturasyon biyopsisi fikrinin doğmasına neden olmuştur. Saturasyon biyopsisinde alınan ortalama kor sayısı 24-28 arasında değişmektedir. Saturasyon biyopsilerinin prostat kanseri tanısındaki yararlılığını araştırmak üzere Walz ve arkadaşları daha önceki 8 odaklı biyopsileri tümör açısından negatif sonuçlanan ancak PSA yüksekliği devam eden 161 olguya saturasyon biyopsisi uygulamış, 66'sında (%41) prostat kanseri saptamışlardır. Önceki biyopsilerinde ASAP saptanan 13 olgunun 10'unda, yüksek dereceli PİN saptanan 12 olgunun 4'ünde prostat kanseri saptanmıştır. (66). Saturasyon biyopsisi sonrası %10 hastada üriner retansiyon olduğu gösterilmiştir(67).

2.2.5.5 TUR-P Sonrası İnsidental Olarak Saptanan Prostat Kanseri

Hem TUR-P hem açık prostatektomide periferal zon (cerrahi kapsül) genellikle hastada kalmaktadır. BPH tanısı konan hastaların TUR-P spesmenlerinde insidental prostat kanseri saptanabilir. Bu olgular, saptanan tümörün hacmi, rezeke edilen spesimenin hacminin %5' inden az olduğunda T1a, daha fazla olduğunda ise T1b olarak sınıflandırılır. T1a tümörlerde, izlem iyi bir alternatif iken, T1b tümörlerde, bir cerrahi girişim planlanması söz konusudur (75). Rezeksiyon spesmenindeki genellikle tümör hacmi doğru bir evreleme için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, TUR-P sonrası radikal prostatektomi yapılan olguların spesmenlerinin incelendiği durumlarda, %20 olguda belirgin hacimde kanser saptanırken, %80 hastada minimal kanser saptandığı ya da rezidüel tümöre rastlanmadığı bildirilmiştir (75).

2.2.6 Evreleme

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975'te modifiye edilmiştir. Prostat kanseri

evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) 1975 yılında 'American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting' (AJCC) tarafından adapte edilmiştir. AJCC ve 'International Union Against Cancer (UICC) 1992 yılında prostat kanseri için yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. Bu sistem 1997 ve 2002'de modifiye edilmiştir. TNM sistemi sadece adenokanserler için geçerlidir.

Tablo 1: Prostat Adenokarsinomlarının Klinik TNM Evrelendirilmesi

TNM SINIFLAMASI
T: Tümörün prostat ve çevresindeki alanda yaygınlığı
N: Tümörün lenf dokularına yayılması
M: Tümörün uzak organlara yayılması
* Tx Prostattaki tümörün değerlendirilememesi
* T0 Prostatta tümör bulunmaması
* T1 Parmakla muayene ve görüntüleme yöntemleriyle prostatta tümör saptanamayan hastalar
T1a Kapalı prostat ameliyatı sırasında çıkarılan dokularda <%5 oranda raslantısal tümör saptanması
T1b Kapalı prostat ameliyatı sırasında çıkarılan dokularda >%5 oranda raslantısal tümör saptanması
T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tümör saptanması
* T2 Prostat bezinde sınırlı tümör, parmakla yapılan muayenede prostatta nodül bulunması
T2a Tek bir prostat lobunu tutan tümör
T2b Her iki prostat lobunu tutan tümör
* T3 Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a Kapsül dışına tek veya iki taraflı uzanım
T3b Veziküla seminalis tutulumu
* T4 Veziküla seminalisler dışında diğer komşu organlara yayılım gösteren tümör
* Nx Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
* N0 Bölgesel lenf bezi yayılımı olmaması
* N1 Bölgesel lenf bezi yayılımı bulunması
* Mx Uzak organ yayılımının değerlendirilememesi
* M0 Uzak organ yayılımı olmaması
* M1 Uzak organ yayılımı olması
M1a Bölgesel olmayan lenf bezine yayılım
M1b Kemiklere yayılım olması
M1c Diğer uzak organlara yayılım bulunması

2.2.6.1 T Evrelemesi

Tümörün lokal evresinin değerlendirilmesinde primer olarak tedavinin şekillendirilmesi açısından tümörün intrakapsüler (T1-2) ya da ekstraprostatik (T3-4) olduğunun belirlenmesi önemlidir. PRM ile tümörün prostat dışına uzanmasını her zaman saptamayabilir, buna yönelik yapılan bir çalışmada hastaların % 50'den az kısmında pozitif PRM muayene ile patolojik evre arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür(76). Ancak küratif tedavi seçeneği olan olgularda daha kapsamlı T-evrelemesi yapılmasına yönelik araştırma yapılması önerilmektedir. PSA'nın hem malign hem de benign prostatik dokulardan üretilmesinden dolayı, serum PSA konsantrasyonu ile klinik ve patolojik tümör evresi arasında direk bir ilişki bulunmamaktadır(77). Serum PSA, prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve klinik T-evresinin kombinasyonunun son patolojik evreyi belirlemede bireysel parametrelerden daha yararlı olduğu kanıtlanmıştır(78). PSA'nın moleküler formlarının T-evreyi tahmin etmede kullanılması tartışmalı bir konu olup rutin ölçümleri önerilmemektedir(79). Prostatı görüntülemek için en sık kullanılan yöntem TRUS'dur. Geniş çok merkezli bir çalışmada TRUS'un organ sınırlı hastalığı saptamada PRM'ye anlamlı bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir(80). Bu bulgu TRUS'un PRM'ye göre anlamlı bir üstünlüğünün saptanmadığı bir başka büyük çalışma ile desteklenmiştir(81). TRUS ve PRM kombinasyonunun T3a prostat kanserini bu iki yöntemi tek başına çalışılmasına oranla daha isabetli saptadığı gösterilmiştir(82). 3 boyutlu TRUS'un 2 boyutlu TRUS'a göre evrelemede daha isabetli olduğu idda edilmiştir(83). 3 boyutlu TRUS'a güçlü renkli Doppler ve kontrast madde özellikleri eklendiğinde kanseri saptamada duyarlılığın arttığı görülmüştür(84).

Seminal vezikül invazyonu lokal nüks ve tedavide oluşacak başarısızlığın göstergesidir. Seminal vezikül biyopsileri operasyon öncesi evrelemenin tespitinde doğruluğu artırmak için kullanılabilir(85). Klinik evresi T2a ve daha büyük olan ve serum PSA düzeyi 10 ng/ml'den fazla olan hastaların seminal vezikül biyopsisi için aday olabileceği belirlenmiştir(86). Prostat biyopsi örneklerindeki kanser yüzdesinin ve tümör tutulumu olan biyopsi örnek sayısının; pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu ve organa sınırlı olmayan hastalığın en güçlü belirleyici olduğu görülmüştür(87).

Hem BT hem MR ile günümüzde artık yüksek standartlarda görüntüleme yapılmaktaysa da her iki yöntem de lokal tümör invazyonu değerlendirilmesinde kullanımı yaygın hale getirilmesi için yeterince güvenilir değildir(88). Prostatik zonal anatomiye daha iyi göstermesi ve moleküler değişikliği göstermesi nedeniyle endorektal MR daha isabetli lokal evreleme yapabilmektedir(89). Eksternal coil kullanımı ile kıyaslandığında endorektal MR ile tümör lokalizasyonu daha iyi görülebilmektedir(90). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada endorektal MR ile radikal cerrahi öncesi nörovasküler demetin korunması ya da korunmaması konusunda karar vermede yardımcı olabileceği gösterilmiştir(91). 11C-kolin pozitron emisyon tomografi ile hastaların yaklaşık %70 gibi bir kısmında lokal tümör evresini (pT2 ve Pt3a-4) tanımlayabildiği gösterilmiştir(92).

2.2.6.2 N Evrelemesi

N-evrelemesi yalnızca bulguların direk olarak özellikle küratif tedavi planlanılan hastalardaki tedavi kararını etkileyecek durumlarda yapılmalıdır. Yüksek PSA değerleri, T2b-T3 hastalık, kötü tümör differansiyonu ve perinöral tümör invazyonunun yüksek ihtimalle eşzamanlı lenf nodu metastazı birlikteliği ile ilişkilidir(93). N-evrelemesi yapılması için sadece PSA değerinin ölçülmesi yeterli değildir. PSA seviyesi <20 ng/ml, <evre T2a ve gleason skoru <6 olan hastalarda potansiyel küratif tedavi öncesi N-evrelemesi yapılmasına gerek yoktur. Herhangi bir korda Gleason 4 skoru baskın ise ya da üçten fazla korda Gleason 4 paterni izlenen hastalarda nodal metastaz riskinin %20-45 arasında olduğu gösterilmiştir(94). Güncel literatüre göre BT ve MR'ın pelvik lenf nodu metastazını saptamada benzer etkinliği var gibi gözükse de BT'nin biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir(95). Oval nodların kısa aksa 1 cm, yuvarlak nodların 0.8 cm eşik değer olarak belirtilmiş ve lenf nodu metastazı tanısında kriter olarak kullanılabilmesi önerilmiştir(96). N-evreleme için altın standart işlem sırasında yapılan lenfadenomektomidir. Yapılan son çalışmalarda bazen kanserin primer metastaz yaptığı alanın obturator fossa olmadığı buraya sınırlı yapılan lenfadenomektomilerde %50 oranında lenf nodu metastazının atlanabileceği belirtilmiştir(97).

2.2.6.3 M Evrelemesi

Prostat kanseri nedeniyle ölen hastaların yaklaşık % 85 gibi bir kısmında iskelet sistemi tutulumu vardır. Kemik metastaz varlığı hastalığın prognozunu direk olarak etkilemektedir. Serum alkalin fosfatazdaki yükselme etkilenen hastaların %70'lik gibi bir kısmında kemik metastazına işaret edebilmektedir ve eş zamanlı PSA yüksekliği saptanması tanı oranını %98'lere çıkartmaktadır(98). Kemik sintigrafisi halen kemik metastazı saptamada en duyarlı yöntemdir. Kemiğin yanısıra prostat kanseri herhangi bir organa metastaz yapabilir fakat en sık uzak lenf nodları, akciğer, karaciğer, beyin ve deriye metastaz yapar. PSA>100 ng/ml olan hastalarda PSA'nın uzak organ metastazının indikatörü olduğu gösterilmiş ve %100 prediktif değeri vardır(99). PSA seviyesi <20 ng /ml olan hastalarda rutin kemik taraması önerilmemektedir(100).

2.2.7 Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.2.7.1 Aktif İzlem

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyunca prostat kanserinden ölüm olasılığı yaklaşık olarak %3 olarak hesaplanmış ve özellikle son iki dekada uygulanan PSA taramaları ve erken tanı sayesinde prostat kanseri mortalitesinin yaklaşık 1/3 oranında azaldığı gösterilmiştir (101). Ancak yapılan çalışmalarda prostat kanseri nedeni bir ölümü engellemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ise 48 olarak hesaplanmış ancak artan izlem süresiyle bu sayının giderek azaldığı ve 11 yıllık izlemde 37 olduğu saptanmıştır (102). Yine de bu veriler önemli bir grup hastaya fazla tedavi uygulandığını göstermektedir. Bu gözlemler prostat kanseri tanısı alan hastaların daha ayrıntılı sınıflandırılması gerekliliğini göstermiş ve düşük riskli hastalarda tedavisiz izlem seçeneklerini gündeme getirmiştir. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği beraberinde dikkatli hasta seçimi gerekliliğini de getirmektedir. Aktif tedavinin kür şansını kaybetmeden ertelenebileceği hasta grubunu belirlemek için değişik kriterler öne sürülmüş olmakla beraber, bu konuda en yaygın kullanılan tanım Epstein ve ark. tarafından sağlanmıştır (103) Buna göre klinik olarak önemsiz prostat kanserinin kriterleri şunlardır; klinik evre T1c hastalık, PSA dansitesinin <0.15 ng/ml, Gleason pattern 4 ya da 5 olması, 3 den az biyopsi korunda tümör olması, pozitif kor başına tümör varlığının %50'den daha az olması.

Aktif izlem yaklaşımı ile ilgili ilave bazı potansiyel sorunlar bulunmaktadır. Örneğin hasta seçimi sırasında belki de en önemli verileri sağlayan prostat iğne biyopsisinin tekniği ve yeterliliği tartışma konusudur. Hasta seçimi sırasındaki diğer önemli kriter de serum total PSA ve PSA türevlerinin değerleridir. Yayınlanan aktif izlem serilerinde başlangıçta ve takiplerde genellikle total PSA kullanılması yeterli görülürken, daha yakın tarihli çalışmalarda PSA dansitesi de kullanılmaya başlanmıştır. PSA dansitesinin sınır değeri bu çalışmalarda 0,15-0,2 ng/mL olarak belirlenmişse de, yakın tarihli 2 çalışmanın sonuçları PSA dansitesi sınır değerinin 0,08 ng/mL'ye çekilmesi gerektiğini ve bu değer üzerindeki PSA dansite değerlerinin izlem biyopsilerinde hastalığın progresyonu açısından anlamlı olabileceğini göstermektedir (104). Tüm aktif izlem protokollerinde hastalıkta progresyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla hastalar periyodik olarak PSA ve parmakla rektal muayene (PRM) ile değerlendirilmekte ve her 1-2 yılda bir prostat biyopsisi yapılmaktadır (105).

Yapılan çalışmaların sonuçları umut verici olmakla beraber, izlem sürelerinin henüz çok sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Prostat Kanseri Taraması için Randomize Avrupa Çalışması (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC) verilerinin analizinde aktif izlem yapılan hastaların %30'una, ortanca olarak 40 aylık süre sonrasında tedavi uygulandığı bildirilmiştir (106). Johns Hopkins çalışmasında ortanca 23 aylık izlem sonrasında hastaların %31'inde kontrol biyopsisinde derece progresyonu ile karakterize hastalık progresyonu bildirilmiştir (107). Kaliforniya Üniversitesi San Francisco çalışmasında takip edilen 500'un üzerindeki aktif izlem hastasının %24'üne ortanca 3 yıl sonrasında tedavi uygulandığı ve tedavi endikasyonunun kontrol biyopsilerinde derece progresyonu ve Gleason skorlarında artış olduğu bildirilmiştir. Görüldüğü üzere, aktif izlem protokolüne alınan hastaların yaklaşık olarak %25-30'unda ortalama olarak 3 yıl içerisinde bir nedenle küratif tedavi verilmesi gerekmektedir

Mevcut literatürdeki çalışmaların genel, kansere özgü ve progresyonsuz sağkalım verileri incelendiğinde sonuçların genel olarak benzerlik gösterdikleri ve aktif izlem yaklaşımı için farklı kriterler uygulanan bu serilerin özellikle prostat kanserine özgü sağkalım açısından %97-100 arasında başarı oranına sahip olduğu görülmektedir. Uygun kriterlere sahip 5023 hastadan yalnızca 731 tanesinin randomize edilebildiği PIVOT çalışmasında 10 yıllık ortalama izlemde düşük risk

grubundaki hastalarda prostat kanserine bağı mortalitenin düşük olduğunu (%3.4) ve radikal prostatektominin “watchful waiting” e bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (108). Bu çalışma bir aktif izlem çalışması olmamasına rağmen, küratif amaç taşımayan “watchful waiting” yaklaşımıyla bile düşük risk grubu hastalarda sağkalımın aktif tedavi kolundan farklı olmadığını göstermektedir.

2.2.7.2 Radyoterapi (RT)

Lokalize prostat kanserinde uygulanan tedavi yöntemlerden birisi de radyoterapidir. Eksternal radyoterapi (ERT) prostat kanserli hastalarda primer tedavi modalitelerinden biridir. Yirminci yüzyılın başlarında kullanılmaya başlanan bu tedavi yöntemi, 1960'lardan sonra yüksek yan etki insidansın sahip orta voltaj aygıtların yerine megavoltaj aygıtlarının geliştirilmesi ile daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir. Önceleri palyatif amaçlı kullanılmaktayken 1980'li yıllardan sonra lokal prostat kanseri tedavisinde küratif amaçlı kullanılmaya başlanmıştır(109). Günümüzde konvansiyonel ERT dışında; üç boyutlu konformal RT, Intensity Modulated RT, Image-guided radyoterapi ve stereotaktik vücut terapisi gibi modern RT teknikleri ile daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmektedir.

2.2.7.2.1 Konvansiyonel Eksternal RT

Konvansiyonel eksternal RT tipik olarak "4-alan kutu" tekniği kullanılarak yapılmaktadır. Dört alan anterior ve posteriordan olmak üzere prostat, seminal veziküller ve reyonel lenf nodlarını kapsayacak şekilde dizayn edilir. Bu teknikle 5 hafta boyunca toplam 45-50 Gy doz uygulanır ve doz en fazla 70 Gy'e kadar yükseltilebilir. Lokalize prostat kanserinde konvansiyonel eksternal RT uygulamalarının uzun dönem genel ve hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %53-79 ve %27-96 arasında bildirilmektedir(110). Lokalize prostat kanserinde konvansiyonel eksternal RT'den sonra 5, 10, ve 15 yıllık nedene özgü sağkalım oranları çeşitli çalışmalarda sırasıyla %82-100, %64-100 ve %60-82 olarak bildirilmektedir(110).

2.2.7.2.2 Üç boyutlu Konformal RT (3D-CRT)

Gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde 3 boyutlu tedavi planlama sistemlerinin birleştirilmesi ile çoklu alanların kullanılarak tümör dokusuna maksimum doz verilerek normal dokuların en az oranda etkilenmeleri sağlanmıştır ve bu

sebepten dolayı konvansiyonel RT 'nin yerini almıştır. Bu teknik ile prostata daha yüksek dozlarda radyasyon uygulama imkanı verirken çevre dokularda oluşabilecek komplikasyonları da azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada 3D-CRT ile tedavi gören hastalarda üç yıl sonunda evre T1c, T2a-T2b, T2c, T3 hastalarda sırasıyla %97, %86, %60, %43 biyokimyasal relapssız sağ kalım bildirmişler ve 3D-CRT ile 5 yıl sonunda ortalama %30 daha iyi biyokimyasal kontrol sağlandığını göstermişlerdir(111).

2.2.7.2.3 Doz yoğunluğu ayarlanmış RT (IMRT)

IMRT'de ışın profillerinin şiddeti ayarlanabilmekte ve irregüler şekilli volümlere optimize edilmiş RT uygulanabilmektedir. Bu yöntemle çevre dokular daha iyi korunmakta ve morbiditeyi artırmadan doz yükseltilmesi sağlanabilmektedir. Bu yöntem ancak sayılı merkezlerde uygulanabilmektedir.

2.2.7.2.4 Yan Etkiler

RT'nin oluşturduğu yan etkiler genel olarak gastrointestinal, genitoüriner ve seksüel yan etkiler olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Tedavi sonrası ilk 3 ayda ortaya çıkan yan etkiler akut, daha sonra çıkan yan etkiler ise kronik yan etki olarak tanımlanmaktadır. Gastrointestinal sistemde en sık görülen akut enterit tablosudur. Geç dönemde proktit, kronik diyare ve ince bağırsak obstrüksiyonu görülebilir. Genitoüriner sistemde akut dönemde sistit, hemorajik sistit ve obstrüksiyon görülebilmekte iken geç dönemde mesane kapasitesi azalması ve mesane boynu kontraktürü gibi yan etkiler görülebilmektedir. RT sonrası penil korporal yapılardaki vasküler sistemlerin bozulması ve nörovasküler demette oluşan radyasyon hasarı sonucu erektil disfonksiyon görülebilmektedir.

2.2.7.2.5 Takip ve Nüks

RT uygulanan hastalarda hastalığın lokal kontrolü genellikle rektal muayenede tümörün küçülmesi, kontrol biyopsiler ve serum PSA takibi ile değerlendirilmektedir. RT sonrası normal prostat dokusu yerinde kaldığı için ve normal prostat hücrelerinin PSA üretimine devam edeceğinden PSA düzeyinin radikal prostatektomi sonrası seviyelere inmesi beklenmemektedir. Amerikan Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneğinin 2006 yılındaki toplantısında PSA nüksünü tekrar revize etmişlerdir ve

nadir PSA (RT sonrası ölçülen en düşük PSA düzeyi)'nin 2 ng/ml veya daha fazla artmasını lokal rekürrens olarak bildirmişlerdir.

2.2.7.3 Radikal Retropubik Prostatektomi

Radikal prostatektomi tüm prostat dokusunun seminal veziküllerle birlikte çıkarılmasıdır. Rutinde retropubik ve transperineal olarak uygulanmaktadır. Radikal prostatektomi ilk defa 20. yüzyıl başlarında Young tarafından perineal yolla uygulanmıştır (112). Memmelaar ve Millin ise ilk defa retropubik radikal prostatektomi tanımlamışlardır (113). Walsh ve arkadaşlarının 1980'lerin başlarında dorsal venöz kompleks ve nörovasküler demet anatomisini tanımlamasından sonra operasyon daha az kan kaybıyla ve daha yüksek kontinans ve potens oranlarıyla uygulanmaya başlamıştır. T3N0M0'a kadar tüm evrelerde, 10 yıllık yaşam beklentisi olan her hastaya radikal prostatektomi yapılabilmektedir (114). Komorbid durumların değerlendirilmesi, operasyonun faydalarını ve relatif risklerini hesaplamada önemlidir. Çünkü uzun yaşam komorbid faktörlerin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Komorbid faktörlerin varlığı intraoperatif ve perioperatif morbiditeyi belirgin olarak etkilediği gibi perioperatif mortalite ve morbidite 75 yaş üzerinde de oldukça artmaktadır. Bu açıdan bakıldığında diyabet, koroner arter hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif pulmoner hastalık ve obezite gibi risk faktörlerini belirlemek önemlidir.

Prostat biyopsisi sonrası radikal prostatektominin zamanlaması cerraha göre değişmekle beraber genellikle biyopsi sonrası 6-8 haftalık bir sürenin geçmesi biyopsi sonrası enflamasyonun azalması ve bu şekilde nörovasküler bundle (NVB) korunmasını kolaylaştırması bakımından tavsiye edilmektedir (11). Operasyonun en önemli avantajı hastanın kansersiz olarak yaşamını sürdürebilmesi ve rekürrenslerin kolaylıkla tesbit edilip tedavi edilebilmesidir. Patolojik değerlendirme neticesinde rekürrens riski doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. Başlıca komplikasyonlar olan inkontinans ve erektil disfonksiyon eskisinden daha seyrek görülmektedir. Postoperatif ağrı ve hastanede kalış süresi oldukça kısalmıştır. Fatal komplikasyonlar düşük olsa bile oluşabilmektedir. Ereksiyon ve işeme kontrolünün kaybı genellikle geçici olmasına rağmen belirgin bir dezavantajdır ve hastaların normal aktivitelerini sınırlamaktadırlar. Teknik gelişmeler ile üriner inkontinans riskinde belirgin azalma, erektil fonksiyonların geri dönüşünde daha yüksek iyileşme ve daha az kan kaybı

tespit edilmiştir (116). Aynı şekilde kısa hastanede kalış süresi ve pozitif cerrahi sınırdaki azalma söz konusudur. Prostatektomi spesmenlerinde cerrahi sınırlar milimetre cinsinden ölçülmesine rağmen pozitif cerrahi sınır belirgin olarak artmış rekürrens riski göstermektedir (117).

Perineal yaklaşıma göre retropubik yaklaşım bir takım avantajlara sahiptir. Anatomi ürologlar için daha aşındır, daha az rektal hasar oluşmaktadır. Ayrıca pelvik lenfadenektomi önemli bir avantajdır ve geniş ekspozyon avantajı söz konusudur. Geniş operasyon sahası sayesinde NVB'lar daha rahat korunabilmekte ve daha düşük oranda pozitif cerrahi sınır görülmektedir (118). Perineal operasyonda dorsal ven kompleksi ve anterior fibromusküler stroma genellikle bırakılır. Bu yüzden pozitif anterior sınır riski vardır. Kavernoza sinirler apikal ve bazalde prostata çok yakındır ve bu bölgelerde apikal ve baziler pediküller kapsülü penetre etmektedirler. Korunmaları kontinans ve potens üzerine etkisi olmadığından seminal veziküller tam olarak çıkarılmalıdır. Çünkü kontinansa olan küçük katkısı yanında pozitif cerrahi sınır riski taşımaktadır (118). Radikal prostatektominin amacı öncelik sırasına göre; kanserin komplet eksizyonu, üriner kontrolün korunması ve erektil fonksiyonun mümkün olduğunca en erken dönemde geri kazanılmasının sağlanmasıdır. Bu amaca ulaşabilmek için dikkatli cerrahi planlama gerekir.

2.2.7.3.1 Erken Komplikasyonlar

Operasyon süresi, transfüzyon oranı, yoğun bakım gereği, hastanede kalış süresi, majör ve minör komplikasyonlar ve mortalite oranları zamanla azalmıştır. Modern serilerde mortalite oranları %0.16-0.66 olup ileri yaş ve komorbidite ile artmaktadır (119). Rektal yaralanma %'den az hastada oluşmaktadır ve geçirilmiş pelvik radyasyon, rektal cerrahi ve prostatın transüretal rezeksiyonu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Rektal yaralanma çoğunlukla primer olarak tamir edilebilmekte ve nadiren kolostomiye ihtiyaç duyulmaktadır (118).

Tablo 2. Radikal Prostatektomi Komplikasyonları Görülme Sıklığı

Komplikasyonlar	%	Komplikasyonlar	%
Perioperatif ölümler	0-2,1	Lenfösel	1,0-3,0
Majör kanama	1,0-11,5	İdrar kaçağı, fistül	0,3-15,4
Rektal yaralanma	0-5,4	Mesane boynu obstrüksiyonu	0,5-14,6
Üreteral yaralanma	0,2	Eretil disfonksiyon	29-100
Myokard enfarktüsü	0,6	Hafif stres inkontinans	4,0-50
Pulmoner emboli	0,8-7,7	Şiddetli stres inkontinans	0-15,4
Derin Ven Trombozu	0,5-8,3	Üreteral Obstrüksiyon	0-0,7
Sepsis	0,3	Üretra darlığı	2,0-9,0
Yara enfeksiyonu	1,6	Kataterin erken çıkması	0,6

2.2.7.3.2 Geç Komplikasyonlar

Üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon radikal prostatektominin en önemli uzun dönem komplikasyonlarıdır. Eretil disfonksiyon hemen hemen tüm olgularda görülmektedir. Radikal prostatektomi sonrası 1 yıldan uzun süren inkontinans % 7.7'dir (120). Komplet kontinans %92-95 oranındadır. Murphy ve ark. (121) preoperatif dönemde kontinansı olan 1796 erkekten, %19'unun hergün ped kullanmakta olduğu, %3,6'sında ise postoperatif total inkontinans geliştiği gösterilmiştir. Artifiyel üriner sfinkter gerektiren şiddetli stres inkontinans ise %1'den az oranda bildirilmiştir (122). Sinir koruyucu teknik, yaş ve üretra darlığı oluşması postoperatif üriner inkontinans gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (122).

Fonksiyonel üretra uzunluğunun korunması kontinansın sağlanmasında en önemli faktör durumundadır. 1990 yılında, prostatektomi sırasında üretranın retraksiyonunu önlemek, anastomotik sütürleri üretranın küçük ve dorsal ven kompleksini saran lateral pelvik fasyanın büyük bir alanının içinden yerleştirmek ve tam olarak stomatize olmuş bir mesane boynu oluşturmak üzere teknik geliştirilmiştir. Bu değişiklik kontinans oranlarını 2 yıl içinde %82'den %95'e yükseltmiş ve kontinansın geri kazanılma ortalama süresini 5.6 aydan 1.5 aya düşürmüştür (123). Kateter çekildikten sonra herhangi bir düzeyde idrar kaçağı olan hastalar pelvik taban egzersizleri (Kegel) yapmaları yönünde teşvik edilmelidir. Kontinansın spontan düzelme 1 yıl içinde sıklıkla görülmektedir ve 2 yıl içinde de oluşabilmektedir (122). İnkontinans için invaziv tedavi yöntemlerinin 1 yıl kadar ertelenmesi en ideal yoldur. Kalıcı inkontinansı olan hastalarda etyolojide mesane boynu kontraktürü araştırılmalıdır (118).

Seksüel potensin korunması mümkündür ve yaş, operasyon öncesi erektil fonksiyon durumu ve sinir koruyucu cerrahi ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda radikal prostatektomi sonrası yeterli potensin geri dönüş ihtimali daha azdır ve tek taraflı koruma bilaterale göre belirgin olarak daha az efektifdir. Catalonia ve ark.'nın (124), radikal prostatektomi izleyen minimum 18 aylık dönemde 1870 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada iki taraflı damar-sinir paketi korunduğunda potensin %68, tek taraflı korunduğunda ise %47 korunduğunu bildirmişlerdir. Kim ve arkadaşları bir ya da iki damar-sinir paketinin rezeksiyonu gerektiğinde sural sinirden interpozisyon greflerini bir ya da her iki damar-sinir paketinin yerine koymak için bir teknik geliştirilmişlerdir (125). Bilateral damar sinir paketi rezeksiyonu ve bilateral sinir grefti yerleştirilmesi uygulanan 12 hastanın %33'ünde medikal yardım almadan vajinal penetrasyonu sağlayacak spontan ereksiyon gözlenirken, %42'sinde vajinal penetrasyon için yetersiz spontan ereksiyon olduğu ve bunların ikisinde de sildenafil sitrat ile yeterli ereksiyon sağlandığı tespit edilmiştir. Eretil fonksiyonun maksimum olarak geri kazanılmasının cerrahi operasyondan 14-18 ay sonra ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Erken postoperatif dönemde sildenafil sitrat'ın postoperatif kavernoöz doku skarlaşmasını önlediği ve radikal prostatektomi sonrası spontan erektil fonksiyonda düzelme sağladığı düşünülmektedir(126). Prostatın transüretal rezeksiyonu, aşırı intraoperatif kanama ve anostomoz bölgesinde idrar

ekstravasyonu darlık gelişimine katkıda bulunabilir. Darlık durumlarında basit dilatasyon genellikle etkisiz olup, çoğu vakada internal üretrotomi gereklidir.

2.2.7.4 Laparoskopik Radikal Prostatektomi (LRP)

Laparoskopi, açık cerrahiye göre düşük morbiditesi ve hızlı iyileşme süreci ile ürologların arasında giderek artan miktarda uygulama alanı bulmuş ve hastalar tarafından da tercih edilen bir cerrahi teknik halini almıştır. Bu büyük avantajının yanında olası komplikasyonları en aza indirmek için uzun bir öğrenim sürecine ihtiyaç duymaktadır. LRP, 1997'de ilk olarak Schuessler ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. 1999 yılında, Avrupa'daki diğer bir merkezden (Heilbronn, Almanya) farklı bir yaklaşımla, transperitoneal asendan laparoskopik disseksiyon ile klasik anatomik retropubik RP'nin laparoskopik arenaya taşınmasını sağlayan LRP tekniği tarif edilmiş ve 100 vakadan oluşan bir seri ile "Heilbronn tekniği" olarak isimlendirilmiştir (127). Temel olarak bu teknik, diğer tekniğe göre, asendan bölümü ile ayrılmakta olup, erken dönemde uretranın ayrılmasını, takiben posterolateral disseksiyonu ve ikinci dönem olarak mesane boynunun insizyonu ardından veziküla seminalisler ve duktus deferenslerin ayrılmasını içermektedir (128).

LRP için en uygun adaylar; klinik lokalize (evre T1 ve T2) prostat kanseri bulunan, PSA düzeyi 10 ng/ml altında ve 70 yaşından genç veya beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerinde olan hastalardır (129). LRP için açık cerrahide de geçerli olan 4 kesin kontrendikasyon vardır. Bunlar; düzeltilmemiş koagülopatiler, batın ön duvarı enfeksiyonları, ileus, generalize peritonit olgularıdır. LRP'de kesin kontrendikasyon olmasalar da teknik olarak zorluk yaratabilecek durumlar da vardır. Aşırı obez hastalarda (vücut kitle indeksi (BMI) > 30 kg/m²) trokarların yerleştirilmesi ve genel olarak Retzius boşluğuna giriş, teknik olarak daha zor olabilmektedir. Zamanla teknik gelişim ve güvenilirliğinin gösterilmesiyle LRP artık sadece operatif sonuçlarıyla değil aynı zamanda onkolojik ve fonksiyonel etkinliği ile de (130) cerrahlar kadar hastalar tarafından da tercih edilen bir tedavi seçeneği halini almıştır.

LRP, transperitoneal veya ekstraperitoneal yolla uygulanabileceği gibi asendan veya desendan gibi iki değişik teknikte de uygulanabilir. LRP'de cerrahların artan tecrübeleriyle birlikte komplikasyon oranları da düşmüştür. Geniş serili yapılan

çalışmalarda %4 (%1-6.1) intraoperatif komplikasyon izlenmiştir. Bunlar rektal yaralanma (%1.5), ileal veya sigmoid yaralanma (%1), epigastrik damar yaralanması (%0.27), mesane yaralanması (%0.81), üreter yaralanması (%0.36) ve eksternal iliak ven yaralanmasıdır (%0.09). Erken postoperatif komplikasyonlar %20 vakada tespit edilmiştir. Bunlar ise anastomotik kaçak (%10.3), hemorajik komplikasyonlar (%2.8), üriner retansiyon (%2.35) ve ileustur (%1.4). Anastomotik darlık, flebit/embolizm/trombozsis, üriner sistem enfeksiyonu, nörolojik komplikasyonlar, fistül, trokar hernisi görülme sıklığı ise %1'in altında tespit edilmiştir (131).

LRP sonrası hastalar açık RP'ye göre daha erken dönemde normal aktivitelerine ve işlerine dönebilmektedir ancak bunun ekonomik getirisi hesaplanmamıştır (132). Literatürde LRP sonrası cerrahi sınır pozitifliği oranı tümörün patolojik evresine göre değişmekle birlikte %2.1-60 arasında rapor edilmekte ve bunların da yaklaşık yarısı apikal bölgede tespit edilmektedir (133). Buna karşın, açık RP serilerinde bu oran %5.3-67.7 arasında bildirilmektedir (134). Literatürde hastaların RP sonrası yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör olarak üriner inkontinans bildirilmekte ve bunu erektil disfonksiyon takip etmektedir (135). Laparoskopik ile açık cerrahi arasında, operasyondan 3 ay veya 12 ay sonra kontinans oranları açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. Literatürde LRP sonrası üriner kontinans açık serilerdekine benzer oranlarda, sırasıyla %81-98 ve %77-96 olarak bildirilmektedir (133). Birçok yayında RP sonrası ereksiyonun başlaması geç dönemlerde olabilmektedir, bundan ötürü ereksiyonun değerlendirilmesi için postoperatif en az 18 ay beklenmesi önerilmektedir. Unilateral olarak nörovasküler demetin korunduğu olgularda LRP sonrası ise %53.8–58.8 olarak bildirilmiş; nörovasküler demet bilateral olarak korunduğunda ise bu oranlar sırasıyla %31.9–86 ve %40–59 olarak bildirilmiştir (136).

2.2.7.5 Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

Günümüzde robotik cerrahinin en fazla uygulandığı ve en iyi sonuçlarının alındığı ürolojik ameliyat'ın radikal prostatektomi ameliyatı olduğunu söylemek mümkündür. İlk robot yardımcı radikal prostatektomi (RYRP) operasyonu Mayıs 2000'de Binder ve Kramer tarafından Frankfurt'ta yapılmıştır (137). Radikal prostatektomi ameliyatı ayrıntılı disseksiyon ve sütür atma zorlukları bulunan teknik olarak güç bir ameliyattır. Yedi derece hareket kabiliyeti olan enstrümanlar da Vinci

robotik sistemin radikal prostatektomi ameliyatındaki en önemli avantajını oluşturmaktadır. Kendi eksenini etrafında 540 derece dönebilen enstrümanlar, kemik pelvis gibi erkeklerde dar ve kısıtlı bir alanda hareket etme kabiliyetini oldukça kolaylaştırmaktadır. Bu sayede nörovasküler demetin korunacağı ameliyatlarda ince ve ayrıntılı diseksiyon kolaylıkla yapılabilmektedir. Ayrıca robotun 3 boyutlu görüntüsü ve hareketleri filtre etmesi bu diseksiyon işlemini oldukça kolaylaştırmaktadır. Yine bu dar alanda oldukça zor olan üretra ile mesanenin anastomozu, enstrümanların hareket kabiliyeti sayesinde rahatça uygulanabilmekte ve anastomoz su sızdırmaz bir şekilde yapılabilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında 2648 hastaya RYRP operasyonu yapılmış, bu sayı her yıl artarak, 2007 yılında ise 55.000 hastaya ulaşılmıştır. Bu rakam 2007 yılında robot ile yapılan tüm radikal prostatektomi operasyonların %65'ini, günümüzde ise yaklaşık olarak %80'ini oluşturmaktadır.

2.2.7.5.1 Operasyona hazırlık ve hasta pozisyonu

Robotik prostatektomi için genelde biyopsiden sonra 4-6 hafta geçmesi tercih edilmektedir. Ayrıca asetilsalisilik asit veya diğer antiagreganların önceden kesilmesi gerekmektedir. Barsak temizliği için bir gün önceden berrak diyet verilmesi ve laksatif kullanılması yeterlidir. Antibiyotik profilaksisi yapılmalı ve ayrıca kompresyon çorapları giydirilmelidir. Emboli profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi merkezlerin seçimine bağlı olup standart bir uygulama değildir. Anesteziye başladıktan sonra nazogastrik tüp yerleştirilip, üretral yoldan foley kateter konulmalıdır. Hastaya pozisyon verilirken brakial basıyı önlemek için kollara ve omuza köpük yastıklarla destek yapılmalıdır. Bacaklar hafif fleksiyona alınıp abduksiyon halinde tutulmalıdır. Bu şekilde robot hastanın bacakların arasından hastaya yaklaştırılabilmektedir. Ayrıca her iki kol hastaya yapışık halde, asistanların hareket alanının dışında kalmalıdır. Sonraki aşamada portlar yerleştirilip, Trendelenburg pozisyonu verilir ve robot hastaya yaklaştırılıp portlara tespit edilir.

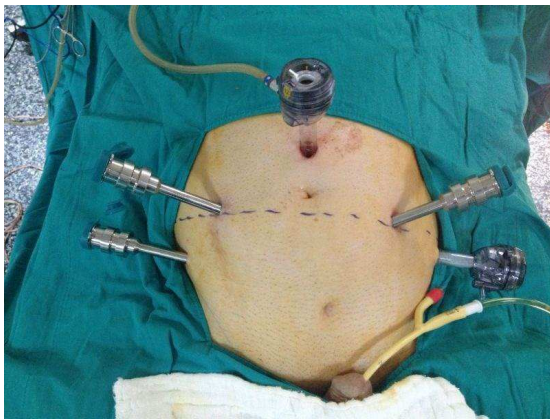
2.2.7.5.2 Cerrahi Teknik

Robot yardımlı radikal prostatektomi(RYRP) operasyonu - transperitoneal veya ekstraperitoneal yoldan yapılabilmektedir. Her iki yaklaşımın da kendisine özgü

avantajları bulunmakla beraber, en sık olarak transperitoneal yaklaşım tercih edilmektedir.

2.2.7.5.2.1 Portların yerleştirilmesi

Umbilikusun hemen kranialinden Veress iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulup (bazı olgularda Hasson tekniği ile açık olarak) trokar yerleştirilerek, kamera ile intraperitoneal bölge görüntülenir. İnsüflasyon basıncı 15-16 mm Hg'de tutulur. Umbilikusa yakın yerleştirilen 12 mm trokardan girilen kamera kullanılarak diğer trokarlar doğrudan laparoskopik görüş altında yerleştirilir. Dört kollu daVinci robot sisteminde radikal prostatektomi için genellikle 6 trokar kullanılmaktadır: 1 kamera portu, 3 robotik port ve 2 asistan portu. Tüm robotik trokarlar arasındaki mesafenin yaklaşık 8 – 10 cm olması gereklidir. Bu mesafe robot kollarının maksimum hareket kolaylığını sağlar ve çarpışmalarını önler. Ayrıca aletlerin çalışma alanına serbestçe ulaşılabilmesi için trokar giriş yerleri ile simfizis pubis arasındaki mesafenin 20 cm'i geçmemesi önerilir. Robotun dördüncü kolunun portu hastanın sol veya sağ alt kadrana yerleştirilebilir. Bu kol cerrah konsolundan kontrol edilir ve genellikle doku retraksiyonu için kullanılır. Bu düzende alt kadrana, anterior superior iliak krista ile pararektal robot portu arasına asistans için 12 mm künt trokar yerleştirilir. Kamera ile sol robotik port arası mesafede ve yaklaşık 8 cm kraniale doğru da ikinci asistan portu olarak 5 mm trokar yerleştirilir. Ameliyat masasında yer alan asistan tarafından bu portlar aspirasyon, retraksiyon, suture transferi ve kesilmesi veya klip uygulamaları için kullanılır. Görüntüleme için açılı (30°) veya düz (0°) lens kullanılabilir ve ameliyatın çeşitli safhalarında değiştirilebilir.



Resim 1. Robot yardımlı radikal prostatektomide portların yerleşimi

2.2.7.5.2.2 Retzius Boşluğunun Oluşturulması ve Prostatın Ortaya Çıkarılması

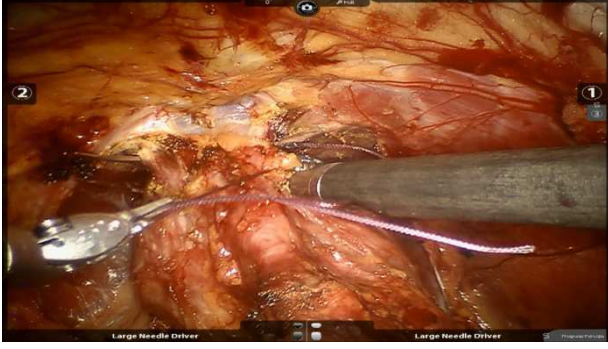
Her iki medial umbilikal ligamanın hemen lateralinden aşağıya doğru periton insizyonu yapılır ve uzatılır. Daha sonra her iki yandaki bu insizyonlar mümkün olduğunca umbilikusa doğru orta hatta birleştirilerek urakus kesilir. Yağ içeren gözenekli doku planında yapılan diseksiyon ile mesane anterior abdominal duvardan ayrılır. Künt diseksiyon ile Retzius boşluğu ortaya çıkarılır. Prostatın anterior yüzeyindeki yağ dokuları keskin disseksiyon ve elektrokoter ile temizlenirken ortaya çıkan dorsal venöz pleksusun yüzeysel dalları bipolar koter ile koterize edilebilir. Endopelvik fasya ve puboprostatik ligamanlar kesildiğinde prostatın apikal ve lateral kısımlarına uzanan levator kas lifleri görülür. Bu lifler dikkatli bir şekilde ve künt disseksiyon ile prostat yüzeyinden ayrılarak prostat-üretra bileşkesi ortaya çıkarılır.



Resim 2. Retzius boşluğunun ortaya konulup prostatın ortaya çıkarılması

2.2.7.5.2.3 Derin Dorsal Ven Pleksusunun Bağlanması

Derin dorsal venöz pleksus (DVP), poliglaktin 2-0 suture kullanılarak bağlanır. İğne DVP altından horizontal biçimde geçirilirken üretranın anteriorunda kalınmalıdır. DVP'nin kalınlığına bağlı olarak suture iğnesine şekil verilebilir. Bu suture geçirilirken üretral Foley kateter ileri-geri hareket ettirilerek de kontrol sağlanabilir. DVP sutureunun mümkün olduğunca pubise yakın ve prostat apeksinden uzak bağlanmasına gayret edilmelidir. Böylece DVP'nin kesilmesi sırasında apikal prostat dokusunun içerisine girilme riski azalır.



Resim 3. DVP'nin bağlanması

2.2.7.5.2.4 Mesane Boynunun Disseksiyonu ve Kesilmesi

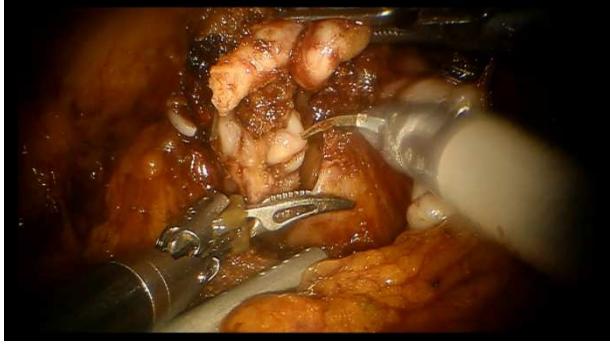
Mesane ile prostatın birbirinden ayrılması, radikal prostatektominin önemli aşamalarından biridir. Bu aşamada mesane ve prostatın bütünlüğü bozulmamalıdır. Prostat-mesane bileşkesinden yağ dokuları temizlendikten sonra 30° optik kullanılarak mesane boynu tam orta hattan kesilmeye başlanır. Kesme işlemi sırasında detrüssör liflerinin görülmesi ve bu görüntü takip edilerek devam edilmesi gerekir. Mesane boynu açıldığında foley sonda robot kolu tarafından alınıp traksiyona alınır ve mesane boynunun kalan kısmı olan lateralleri kesilir. Prostat bazal kısmı ile detrüssörün en dıştaki liflerinin birleşme hattı ortaya konduktan sonra burası da kesilerek prostat mesaneden tamamıyla ayrılır. Bu plandan disseksiyona devam edilince duktus deferenslerin ampulla kısımları ve seminal veziküller ortaya konulur.



Resim 4. Mesane boynunun disseksiyonu ve kesilmesi.

2.2.7.5.2.5 Seminal Veziküllerin Disseksiyonu ve Prostat ve Rektum Arasındaki Planın Oluşturulması

Orta hatta duktus deferensler tanımlandıktan sonra kesilir ve onların kılavuzluğunda seminal veziküller disseke edilir. Seminal veziküllerin uç ve yan kısımlarında sinirlere yakın komşuluk nedeniyle koterizasyondan kaçınılmalıdır. Duktus deferens ve seminal veziküllerin disseksiyonundan sonra prostat ile rektum arasında plana girilir. Denonvillier fasyası kesilip rektum önündeki yağlı dokular görünür hale getirilir. Bu alandan prostat apeksine doğru ilerlenir.

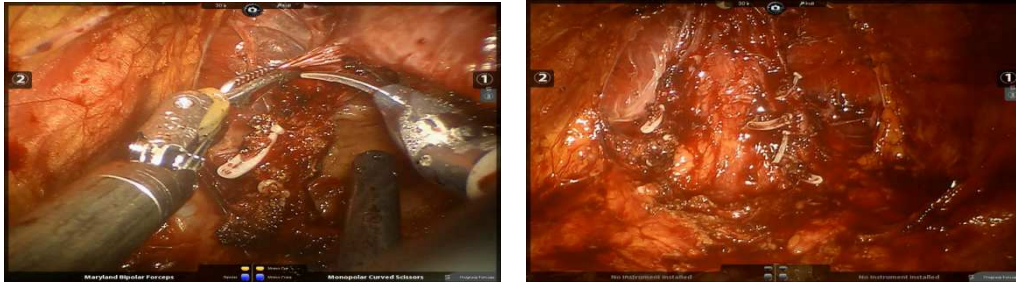


Resim 5. Duktus deferens ve seminal veziküllerin disseksiyonu.

2.2.7.5.2.6 Lateral Pediküllerin Kontrolü ve Nörovasküler Demetin Disseksiyonu

Posterior disseksiyon tamamlandığında lateral prostatik vasküler pediküller her iki tarafta sütun biçiminde yapılar olarak ortaya çıkar. Vasküler pediküllerin kontrol edilmesi için çok sayıda teknik önerilmiştir. Ancak hemen herkes bu aşamada termal enerji kullanımını minimumda tutma konusunda hemfikirdir. Bu amaçla pediküllerin kontrolünde hemostatik polimer klipler (Hem-o-Lok®), bulldog klemp veya sütur bağlama yöntemleri uygulanabilmektedir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, vasküler pediküller kesildikten sonra nörovasküler demetin prostattan tümüyle ayrılması sırasında termal enerji kullanılmasından ve nörovasküler demetin ezilmesi ve aşırı traksiyonundan kaçınılmalıdır. Posterolateralde kalan bağlantılar da prostatın yüzeyinden keskin ve küt disseksiyon ile ayrılarak nörovasküler demet distal yönde apekse kadar serbestleştirilmelidir. Cerrahi sınır pozitifliğinin önlenmesi için nörovasküler demetin serbestleştirilmesi sırasında intrafasyal aralığa girmekten kaçınılabilir. Nörovasküler demet, prostatı saran iki ayrı fasyal yapı arasında, yani

prostatik fasya ile levator fasya arasında diseke edilir. Maryland bipolar forseps kullanılarak nörovasküler demet stabilize edilirken, monopolar makas bir disektor gibi kullanılarak her iki fasya arasında bir alan oluşturularak genişletilir. Bu interfasyal plan prostatın posterolateral kısmına doğru ilerletilerek nörovasküler demet ile daha önceden kesilmiş olan Denonvillier fasyası ucu arasında bir oluk meydana getirilir. Seminal veziküllerin karşı tarafa doğru traksiyonu ile prostatik pedikülün kalan son bağlantıları yukarı doğru çekilir ve hazırlanan oluktan konulan bir Hem-o-lok klip ile kontrol edilir. Kavernoöz sinirlerin çoğunluğunu koruyabilmek amacıyla diseksiyon prostatik fasyaya yakın kalarak sürdürülür.



Resim 6. Nörovasküler demetin diseksiyonu.

2.2.7.5.2.7 Dorsal Ven Kompleksi ve Üretranın Kesilmesi

DVP, kanama kontrolü için konulmuş olan süturun hemen proksimalinden kesilir. Bu aşamada prostatik apekse yanlışlıkla girilmesine dikkat edilmelidir. Önceden yerleştirilen süturun yeterli hemostaz sağlamadığı görülürse venöz sinuslar kendi üzerine tekrar sütüre edilerek kanama engellenebilir. Üretral foley kateter bir miktar geri çekilerek prostatik apeks ile üretra sınırı tanımlanır. Böylelikle yeterli üretra bırakılarak anterior yüzü makas kullanılarak kesilir. Bu aşamada üretranın posterolateral tarafında seyreden nörovasküler demetler korunmalıdır. Üretranın posterior kısmı kesilirken de prostatik apeksin posterior sınırı açıkça belirlenmelidir. Aksi takdirde, posterior prostatik apeksin üretranın arkasına doğru uzandığı durumlarda prostat kesilerek iyatrojenik cerrahi sınır pozitifliğine neden olunabilir. Prostat ile rektum arasındaki plan daha önceden serbestleştirilmiş olduğu için, üretra kesildikten sonra genellikle başka diseksiyona gerek olmaz ve prostatektomi spesimeni serbest kalır.

Spesimen laparoskopik torba içerisine konarak karın üst kadrın boşluğunda muhafaza edilir ve torbanın ağzını sıkıştıran bağın ucu 12 mm porttan çıkarılarak klemp ile askıya alındıktan sonra anostomoz aşamasına geçilir.

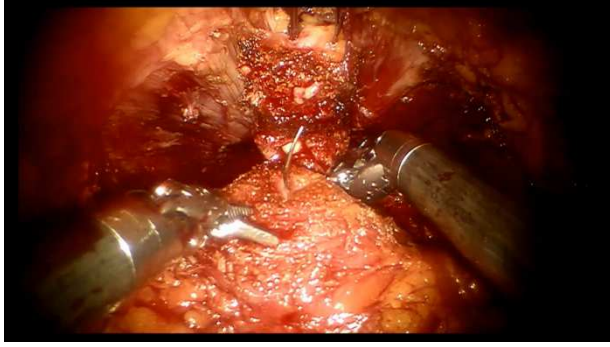


Resim 7. Üretranın kesilmesi

2.2.7.5.2.8 Vezikoüretal Anostomoz

Başarılı bir vezikoüretal anostomozun öncelikli aşaması Denonvillier fasyasının mesane ve üretra posteriorunda kalan kesik uçlarının bir katman oluşturacak şekilde güvenli biçimde yaklaştırılması ve stabilize edilmesi, böylelikle de anostomoz hattında gerilimin azaltılmasıdır. Bu aynı zamanda mesane ve üretra mukozalarının düzgün biçimde karşılıklı gelmesini de kolaylaştırır. Bu tür rekonstruksiyon 2006'da Rocco sütünun tarif edilmesi ile daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir (138). Erken post-operatif kontinans başarısına katkısı tartışmalı olmakla birlikte anostomozun gerilimsiz olmasına yardımcı olması ve hemostaz sağlanması açısından yararı olduğu konusunda görüş birliği vardır. Mesane duvarı posteriorunda Denonvillier fasyasının kesik kenarından geçirilen 20 cm uzunlukta, 3-0 emilebilir monofilaman suture üretral güdüğün altında kalan Denonvillier fasyası kesik ucundan gecirilir. Bu suturen çekilerek bağlanması ile mesane boynu ile üretra birbirine yaklaştırılır. Van Velthoven ve arkadaşlarının 2003'te tanımladığı özgün yöntemde anostomoz tek düğümlü sürekli suturele yapılmaktadır (139). Bu suture, SH ve ya RB-1 iğneli iki adet 18 cm uzunluktaki monokril suturelerin arka uçları birbirine düğümlenerek hazırlanır. Van Velthoven tarafından tarif edilen yöntemde her iki suture de geçildikten sonra solda ve sağda mesane tarafından geçen kısımları yavaşça çekilerek mesane posterioru ve üretra birbirine yakınlaştırılır ve suture gerginleştirilir.

Bu yöntemin yararı mesane boynu ve üretra birbirine yaklaştırılırken gerilimin yaklaşık 10 suture noktasına yayılmasıdır. Ayrıca, sadece tek düğüm ile sızdırmaz bir anastomoz yapılabilen daha basit bir yöntem olduğu söylenebilir. Bu yöntem ile yapılan vezikoüretal anastomozda önceden hazırlanmış Van Velthoven suture yerine posteriorda saat 6 hizasından başlayarak her iki yöne doğru ilerletilen iki adet V-Lock suture de kullanılabilir. Bu suturen özelliği milimetrik çıkıntıları sayesinde bir defa yerine oturtulduğunda geri kaymamasıdır. Sağ tarafta saat 5 hizasında mesaneden başlayıp uretradan geçen 2 suture ve sol tarafta saat 7 hizasında aynı şekilde konulan 2 suture geçişinden sonra, bunlar yavaşça laterale doğru çekilerek mesane ve uretranın birbirine yaklaşması ve suturelerin yerine oturması sağlanır. Daha sonra sol taraftaki suture kontinü olarak saat 12 hizasına kadar getirilir. Aynı işlem sağ tarafta yapılır ve saat 12 hizasında 2 suture birbirine bağlanır. Bu aşamayı düğüm atmadan bırakan cerrahlar da vardır. Anastomotik sutureler geçirilirken foley kateter yol gösterici olarak kullanılır. Anastomoz sona erdikten sonra yeni bir 18 F uretral kateter rahatlıkla geçirilir ve balonu 10-15 ml distile su ile şişirilir. Vezikoüretal anastomoz yapıldıktan sonra mesane 150- 200 ml kadar izotonik sıvı ile doldurularak mesane irriga edilir ve sızıntı testi yapılır.



Resim 8. Vezikoüretal anastomozun yapılması.

2.2.7.5.3 Komplikasyonlar

Robot yardımcı radikal prostatektomide ameliyat masası aşırı trendelenburg pozisyonunda olmasından dolayı sürekli aynı pozisyonda kalan hastada; akciğer ve kalp fonksiyonları ile ilgili sorunlar, kafa içi basıncının artması, ödem ve göz içi komplikasyonlardan kaçınmak için anestezi ekibi tarafından hastanın yakın takibi

önemlidir. Yine hastanın beden ağırlığı omuzlara ve hastayı sabitleyen bantlara yansımaya bağlı olarak bu alanlarda basıya bağlı sinir hasarları görülebilmektedir. Bu nedenle bası bölgelerine jel yastıkların konması önemlidir.

Ameliyat sırasında rektum, mesane ve iliak damarların yaralanmaları gözlenebilmektedir. Ameliyat sırasında kanamalar en sık dorsal ven kompleksi, lateral pediküller ve port yerlerinden olmaktadır. Bu nedenle ameliyat sonunda karın içi basınç düşürülmeli ve kanama kontrolü yapılmalıdır. Yine batın duvarında oluşabilecek ve genellikle ameliyat sonrası farkedilen kanamalar açısından dikkatli olunmalıdır.

2.2.7.5.4 Onkolojik Sonuçlar

Robot yardımcı prostatektomide dokunma hissinin olmaması nedeniyle cerrahi sınır pozitifliğinin daha fazla olabileceğinden korkulmuştur. Robotik radikal prostatektomi operasyonu nispeten yeni yapılmakta olan bir operasyondur, ancak robotik radikal prostatektomi operasyonu hızla gelişmekte ve yeni cerrahi teknikler rapor edilmektedir. İlk dönemlerde rapor edilen cerrahi sınır pozitifliklerinin yerine son dönemlerde yerini oldukça düşük cerrahi sınır pozitiflikleri rapor edilmeye başlanmıştır (140). Erken çalışmalarda %2'den %59'a varan geniş yelpazede cerrahi sınır pozitiflikleri bildirilmiştir(141). Patel ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sınır pozitifliği T2, T3a, T3b ve T4 tümörlerde sırasıyla %5.7, %29, %20 ve %33 olduğu ve bu cerrahi sınır pozitifliklerinin %23'ü apekte, %14.5'i mesane boynunda, %36.7'si posterolateralde ve %26'sının multifokal olduğu bildirilmektedir(142). Guillonau ve arkadaşlarının 1000 vakalık laparoskopik radikal prostatektomi çalışmasında ise cerrahi sınır pozitifliği pT2 tümörlerde %15.5, pT3 tümörlerde %31.1, 36. ayda PSA rekürrensünün %9.5 olduğu bildirilmektedir(143).

2.2.7.5.5 Fonksiyonel Sonuçlar

Son yıllarda robotik radikal prostatektomi operasyonlarından sonra yüksek idrar kontrol oranları rapor edilmektedir. Robotik cerrahideki üç boyutlu görüntü yardımı ile prostat apeksinin daha iyi diseksiyonu yapılabilmektedir. Sonuçta hem üretral sfinkter daha iyi korunmakta hemde daha uzun bir fonksiyonel üretra elde edilebilmektedir. Nispeten yeni uygulanmaya başlanan anterior ve posterior rekonstrüksiyonlar ile daha iyi kontinans oranları elde edildiği bildirilmektedir. Patel ve

arkadaşlarının çalışmasında kontinans oranlarının 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla % 47, %78, %89, %92 ve %98 olduğu bildirilmiştir(142). Badani ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 12. ayda %93'ünde kontinan olduğu bildirilmiştir(144). Ahlerig ve arkadaşları, 140 hastanın analizinde 3. ayda hastaların %76'sının kontinan olduğunu belirtmiştir(145).

Radikal prostatektomi operasyonlarından sonra erektil disfoksiyon, nörovasküler demete direk travma, elektrokoter kullanımına bağlı termal hasar veya sinirlerin traksiyonuna bağlı neuropraksi neticesinde oluşabilmektedir. Hastanın yaşı, operasyon öncesi cinsel fonksiyon durumu ve cerrahi teknik, hastanın operasyon sonrasındaki erektil durumunu belirleyen temel faktörlerdir. Robotik cerrahinin gelişimi ile birlikte prostatın anatomisi daha iyi tanımlanmış, prostat bezinin çevresindeki nörovasküler yapıların ve fasyaların anatomisi daha iyi anlaşılmıştır. Menon ve arkadaşlarının serisinde hastaların ameliyattan 12 ay sonra %70'inde ereksiyonun olduğu ve bu hastaların da %50'sinin ereksiyon artırıcı ilaç kullandığını belirtmişlerdir(146). Shah ve arkadaşlarının serisinde minimum 3 aylık takipte hastaların %87.7'sinde normal ereksiyonun olduğu öne sürülmüştür(147). Badani 2766 hastalık serisinde potensi koit yapabilme olarak belirlediklerinde 12. ayda %79.2 hastanın potent olduğunu belirtmektedir(144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında evre 1 prostat kanseri tanısı ile hastaların onamları dahilinde radikal prostatektomi yapılan 537 hasta dahil edildi. Daha önce radyoterapi veya hormonoterapi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar açık retropubik radikal prostatektomi (ARRP 387 hasta) ve robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP 150 hasta) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların yaş, kilo, operasyon öncesi psa ve biyopsi sonuçları, yatış süresi, operasyon sırasında veya sonrası kan ürünü transfüze edilip edilmediği, üretral kateterizasyon süreleri, prostat ağırlıkları, operasyon sonrası spesmen gleason skoru, cerrahi sınır durumu ve cerrahi sınır lokalizasyonu kaydedildi. Poliklinik takipleri ve telefonla görüşme yolu ile de hastaların operasyon sonrası takipte biyokimyasal rekürrens, mesane boynu darlığı, idrar kaçırma durumları kaydedildi. Operasyonun yapıldığı tarihten, taburcu olunan güne kadar geçen günler hastanede kalış süresi olarak kabul edildi. Evreleme için D'Amico risk sınıflamasına göre hastaların tüm vücut bilgisayarlı tomografileri ve kemik sintigrafileri incelendi. Biyokimyasal rekürrens Avrupa Üroloji Kılavuzlarında kabul edilen PSA değerinin arka arkaya iki defa yapılan ölçümde 0,2 ng/dl üzerinde olması olarak kabul edildi. Mesane boynu darlığı endoskopik bakıda tespit edilip müdahale gerektirecek kadar daralmış anastomoz hattı olması olarak değerlendirildi. Hastaların kontinans durumları ise sübjektif değerlendirmelerinin sonuçları olarak değerlendirildi. Hastaların operasyon sonrası ereksiyon durumu, açık radikal prostatektomi operasyonlarında sinir koruyucu tekniğin kullanılmaması ve hastaların operasyon öncesi IIEF skorları olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamacağı için değerlendirilmeye alınmadı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde Ki-kare, Mann-Whitney U, Wilcoxon yöntemleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında prostat kanseri tanısı ile açık retropubik radikal prostatektomi (ARRP) operasyonu yapılan 387 hasta ile robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) operasyonu yapılan 150 hasta olmak üzere toplam 537 hasta dahil edildi. Hastaların ARRP grubunda ortalama yaşı 62.9 (46-76); RYRP grubunda ise ortalama yaş 61.1 (42-76) olarak tespit edildi. Hastaların ARRP grubunda vücut ağırlık aralığı 49-116 kg, ortalama ağırlık 79.4; RYRP grubunda ise vücut ağırlık aralığı 50-118 kg, ortalama ağırlık 80.9 kg olduğu görüldü. ARRP grubunda operasyon öncesi serum total PSA değeri aralığı 1.82-102.1 ng/dl, ortalama PSA 10.6; RYRP grubunda ise serum total PSA aralığı 0.9-58 ng/dl, ortalama PSA 9.03 olarak ölçüldü. Ortalama prostat ağırlığı ARRP grubunda 54.6 gr (18-340), RYRP grubunda ise 48.9 gr (16-113) olduğu görüldü. Her iki grup arasında yaş ve psa değerleri arasında anlamlı fark izlenirken, vücut ağırlıkları ve prostat ağırlıkları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Sonuçların karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastaların patolojik evre ve Gleason Skorları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların yaş, psa, vücut ağırlığı, prostat ağırlığı ve klinik Gleason skoru açısından karşılaştırılması.

	ARRP	RYRP	P Değeri
Ortalama Yaş	62.9 (46-76)	61.1 (42-76)	0.03
Ortalama PSA (ng/dl)	10.6 (1.8-101.1)	9.03 (0.9-58)	0.007
Ortalama Vücut Ağırlığı (kg)	79.4 (46-116)	80.9 (50-118)	0.235
Ortalama Prostat Ağırlığı (gr)	54.6 (18-340)	48.9 (16-113)	0.073
Klinik Gleason Skoru n %			
≤6	146 (%38)	68 (%45)	0.173
7	205 (%53)	74 (%49)	
≥8	36 (%9)	8 (%6)	

Perioperatif komplikasyon açısından, RYRP grupta hiçbir hastada açık operasyona geçiş olmadı ve hiçbir vakada mortalite izlenmedi. Postoperatif izlemde RYRP grupta beş hastada izlemde gerileyen subkutan amfizem, üç hastada kateterizasyon süresinin uzatılmasıyla ile giderilen uzamış drenaj, 2 hastada pleksus brakialis basısına bağlı radial paralizi, 1 hastada perkütan drenaj gerektiren semptomatik lenfösel ve 1 hastada da pelvik hematoma görüldü.

Tablo 4. Hastaların Patolojik Evre ve Patoloji Gleason Skorları

	ARRP	RYRP
Patoloji Gleason Skoru, n %		
≤6	61 (%16)	27 (%18)
7	286 (%74)	118 (%79)
≥8	40 (%10)	5 (%3)
Patolojik Evre		
pT2	238 (%61)	105 (%70)
pT3a	88 (%23)	29 (%19)
pT3b	61 (%16)	16 (%11)

Ortalama hastanede kalış süresinin ARRP grubunda 6.57 gün (2-25), RYRP grubunda ise 4.24 (1-19) gün olduğu görüldü. Ortalama kateterizasyon sürelerinin ise ARRP grubunda 14.2 gün (7-30), RYRP grubunda 12.3 gün (7-39) olduğu görüldü. Operasyon sırasında veya sonraki dönemde takipte ARRP grubundaki 387 hastanın 105'inin kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olduğu görülürken, RYRP grubunda 150 hastanın 8'inin kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olduğu görüldü. RYRP grubunda kan transfüzyon oranı, ortalama hastanede kalış süresi ve ortalama kateterizasyon süresi açısından ARRP grubuna göre anlamlı derecede fark olduğu görüldü. Sonuçların karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Grupların hastanede kalış süresi, kateterizasyon süresi ve kan transfüzyon ihtiyacı açısından karşılaştırılması.

	ARRP	RYRP	P Değeri
Ortalama Hastanede Kalış Süresi	6.5 (2-25)	4.2 (1-19)	<0.05
Ortalama Kateterizasyon Süresi	14.2 (7-30)	12.3 (7-39)	<0.05
Kan Transfüzyon İhtiyacı (%)	105/387 (%27)	8/150 (%5.3)	<0.05

Cerrahi sınır pozitifliği organa sınırlı hastalık alt grubu değerlendirildiğinde; cerrahi sınır pozitifliği ARRP grubu için %16,3, RYRP grubu için ise bu oran %20 olarak tespit edildi (p=0.412). Organa sınırlı olmayan hastalık alt grubu değerlendirildiğinde ARRP grubunda % 40.9 olan pozitif cerrahi sınır oranının, RYRP grubunda %68.8 olduğu görüldü. Hastaların cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. Grupların cerrahi sınır pozitifliği lokasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Grupların cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırılması

	ARRP	RYRP	P Değeri
Patolojik Evre			
pT2	39/238 (% 16.3)	21/105 (%20)	0.412
pT3	61/149 (% 40.9)	31/45 (%68.8)	0.05

Tablo 7. Grupların cerrahi sınır pozitifliği lokasyonları

CS lokasyonu	ARRP n=100	RYRP n=52	P değeri
Apikal	10 (%10)	14 (%26.9)	0.006
Posterolateral	34 (%34)	18 (%34.6)	0.939
Bazal	8 (%8)	2 (%3.8)	0.327
Anterior	13 (%13)	2 (%3.8)	0.072
Multifokal	35 (%35)	16 (%30.7)	0.274

Takipte ARRP grubundaki 387 hastanın 264'inin, RYRP grubundaki ise 150 hastanın 126'sının bilgilerine ulaşılabildi. Ortalama takip süresi RP grubunda 30.6 (3-64) ay, RYRP grubunda ise 11.3 (1-24) ay olarak hesaplandı.

İki grup anastomoz darlıkları açısından karşılaştırıldığında ARRP grubundaki 264 hastanın takibinde 79 (%29.9) hastada cerrahi müdahale gerektirecek anastomoz darlığı geliştiği görülürken, RYRP grubunda 126 hastanın 5'inde (%3.9) cerrahi müdahale gerektirecek anastomoz darlığı geliştiği görüldü. RYRP grubunda anastomoz darlığı gelişme oranının, ARRP grubuna göre anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p<0.05$)

Biyokimyasal rekürrens açısından her iki grup karşılaştırıldığında ARRP grubundaki 264 hastanın ortalama 30.6 ay takip süresince 53'ünde takipte biyokimyasal rekürrens geliştiği görülürken, RYRP grubundaki 126 hastanın ortalama 11.3 ay takip süresince 8'inde biyokimyasal rekürrens olduğu görüldü.

ARRP grubunda takipte 264 hastanın 219'unda (%81.5) kontinansın sağlandığı görülürken, RYRP grubundaki 126 hastanın 108'ünde (%85.8) kontinansın sağlandığı görüldü. Kontinans oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.184$). RYRP grubundaki inkontinans izlenen 18 hastanın 9'unun takip süresinin 12 ay ve altında olduğu görüldü. Kontinans oranları takip süresi 12 ay ve üzerinde olan hastalarda; ARRP grubunda %81.7, RYRP grubunda ise % 92.4 olduğu ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde radikal prostatektomi ameliyatı retropubik veya perineal yaklaşımla açık cerrahi ile, konvansiyonel ve robot yardımlı olarak laparoskopik yöntemler ile yapılabilmektedir. Açık cerrahi girişimlerin yüksek cerrahi başarı oranlarına rağmen insizyonel morbiditesi, artmış intraoperatif kan kaybı ve uzamış iyileşme süreleri minimal invaziv teknikleri gündeme getirmiştir (148). Robotik cerrahinin ortaya çıkışı minimal invaziv laparoskopik girişimlerin yüksek hassasiyetle yapılmasını sağlarken, teknik olarak uygulanabilirliğini artırmış ve bu sayede de laparoskopik yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Radikal prostatektomi gibi oldukça standardize edilmiş bir ameliyat için cerrahi robot kullanımı laparoskopik tekniklerin uygulanmasını ergonomik olarak kolaylaştırmıştır ve sonuç olarak bu yöntemin öğrenme eğrisi kısalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde radikal prostatektomi ameliyatlarının %70'ten fazlası artık robotik cerrahi ile yapılmaktadır (149). Söz konusu robot sisteminin devreye girmesi ile kullanılan gelişmiş görüntüleme sistemleri ve çok-eksenli eklemli enstrumanlar sayesinde radikal prostatektomi ameliyatında laparoskopik beceriler pekişmiş, cerrahi manevra olanakları artmıştır.

Prostat kanseri cerrahi tedavisinde birincil hedef onkolojik kontrolün yanında kontinans ve ereksiyonun devamlılığının sağlanmasıdır. Cerrahi sınır pozitifliği, boyanmış rezeksiyon sınırında kanser hücrelerinin varlığı halinde söz konusudur ve biyokimyasal nüks bu hastalarda 4 kat daha fazla görülmektedir (150). Biyokimyasal rekürrens ve cerrahi sınır pozitifliği radikal prostatektomi sonrası kanser kontrolünü gösteren iki önemli parametredir. Geniş ARRП serilerinde, klinik ve patolojik özelliklere bağlı olarak, %8 ile %35 arasında pozitif cerrahi sınır oranları bildirilmiştir (151). ARRП ile kıyaslandığında RYRP daha yeni bir tekniktir ve cerrahi sınır pozitifliği ile ilgili ilk bildirimler yüksektir. Atuş ve arkadaşlarının ilk 100 vakalarında cerrahi sınır pozitifliği zamanla azalan oranlar göstererek %45.4, %21.2 ve %11.7 şeklinde olmuştur (140). Di- Marco ve arkadaşları cerrahi sınır pozitifliğini ARRП için %18.6 ve RYRP için %16.5 olarak bildirmişlerdir (152). Menon ve ark. 2007 yılında 2652 hastalık RYRP serilerinde %13, Patel ve arkadaşları ise 500 hastalık RYRP serilerinde %9.4 cerrahi sınır pozitiflik oranları bildirmişlerdir (146, 153). Literatürde ARRП ile RYRP ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda genellikle her iki grup arasında pozitif cerrahi sınır oranı benzer bulunmuştur. Tewari ve ark. tarafından

yapılan en geniş prospektif çalışmada RYRP ile tedavi edilen hastalarda ARRП ile karşılaştırıldığında daha düşük pozitif cerrahi sınır oranı bulunmuştur (154). Benzer bir sonuç Smith ve ark.'nın retrospektif olarak her bir tekniğin uygulandığı 200'er hastayı gözden geçirdikleri (%15, %35; $p<0.001$) retrospektif bir çalışmada da bulunmuştur (151). Fakat bu analiz sadece pT2 hastalar için yapıldığında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. ARRП ve RYRP olgularında cerrahi sınır pozitifliğini araştıran bir diğer çalışmanın sonucunda oranlar sırasıyla %20 ve %16.7 olarak belirlenmiştir (154). Bir başka çalışmada ise cerrahi sınır pozitifliği ARRП olgularında %16.7 ve RYRP uygulanan hastalarda %21.2 ($p=0.18$) olarak saptanmıştır (155). Bu çalışmanın dikkat çeken noktası, pT2 olgularda teknikler arasında cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına karşın pT3 evresinde açık cerrahinin (%28.8) RYRP uygulamalarına (%40.5) göre daha etkin olmasıdır ($p=0.004$). Patolojik evreye göre cerrahi sınır pozitifliğinin karşılaştırıldığı Badani ve ark. 2766 hastayı içeren RYRP serisinde pT2 evrede %13 ve pT3 evrede %35 pozitif cerrahi sınır oranı tespit etmişlerdir (144). Patel ve ark. ise 1500 hastayı kapsayan RYRP serilerinde pT2 evrede %4 ve pT3 evrede %34 cerrahi sınır pozitifliği tespit etmişlerdir (156). Bu oranlar deneyimli merkezlerde yapılan ARRП serileri ile benzer özelliktedir (157). Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği açısından organa sınırlı hastalık alt grubu değerlendirildiğinde cerrahi sınır pozitifliği ARRП grubu için %16,3 iken RYRP grubu için bu oran %20,0 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup organa sınırlı olmayan hastalık alt grubu açısından değerlendirildiğinde ARRП grubunda %40.9 olan pozitif cerrahi sınır oranı RYRP grubunda % 68.8 olduğu görüldü. Literatüre baktığımızda Atuğ ve arkadaşları öğrenme eğrisi ile onkolojik sonuçları karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk 100 vakalarında cerrahi sınır oranının % 26 olarak bildirmişlerdir. Organa sınırlı grupta bu oran % 18 iken organa sınırlı olmayan grupta pozitif cerrahi sınır oranını % 64 olarak bildirmişlerdir. Zorn ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada pozitif cerrahi sınır oranlarını genel olarak % 20.9, organa sınırlı hastalık alt grubunda % 15.1 ve organa sınırlı olmayan alt grupta ise % 52.1 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer başlangıç çalışmaları ile uyumlu olup geniş serilere göre cerrahi sınır pozitifliğinin fazla olduğu görülmüştür.

Radikal prostatektomi sonrası serum PSA değerinde artış saptanması biyokimyasal ve kanser nüksünün erken bulgusudur. ARRП ile 15 yıla kadar uzayabilen onkolojik kontrol sağlamasına rağmen minimal invaziv yaklaşımlar için yeterli takip verileri yoktur. Bazı çalışmalarda ARRП ile RYRP yi karşılaştıran 5 yıllık

biyokimyasal progresyonsuz yaşam oranları olduğu görülmektedir. Drouin ve arkadaşları 5 yıllık progresyonsuz yaşam oranlarını açık ve robotik cerrahi yaklaşımlar için sırasıyla %87.8 ve %89.6 olarak bildirir iken (p=0.93) (158), Nelson 5 yıllık PSA progresyonsuz oranları açık, laparoskopik ve robotik cerrahi teknikler için sırasıyla %80, %75 ve %91 olarak bildirmiştir (159). RYRP uygulanan hastaların ortanca 22 ay izlendikleri geniş hasta serisinde % 7.2 hastada biyokimyasal rekürrens gözlenmiş ve 5 yıllık PSA nüksü olmadan yaşam oranı %84 olduğu görülmüş (144). Bizim serimizde ARRP grubunda 264 hastanın ortalama 30,5 aylık takibinde 53 hastada (%20) biyokimyasal rekürrens izlenirken bu 53 hastanın 29'unun cerrahi sınır pozitifliği izlenen hasta olduğu görüldü. RYRP grupta ise 126 hastanın ortalama 11,3 aylık takibinde 8 (%6.3) hastada biyokimyasal rekürrens izlendi. RYRP grupta biyokimyasal rekürrens izlenen 8 hastanın 5'inin cerrahi sınır pozitifliği izlenen hasta olduğu görüldü. Çalışmamızda ARRP serisindeki %80 biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım Nelson ve ark çalışması ile uyumlu izlenmiştir. Her ne kadar takip süresi 11,3 ay gibi kısa bir süre olmasına rağmen RYRP serisinde %95'lere varan biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım literatür verileri ile uyum göstermektedir.

Radikal prostatektomide kan kayıplarının çoğu dorsal ven kompleksi ve venöz sinüslerden kaynaklanmaktadır. İdrar ve yıkama sıvıları ile karışan kan, kanama miktarının ölçümünde güçlükler yaşanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kan transfüzyon ihtiyacı ve bunun replasmanı pratikte bize daha çok yardımcıdır. Laparoskopik yöntemlerin avantajları arasında bulunduğu öne sürülen bir diğer özellik de kanama miktarının açık yöntemlere göre daha az olmasıdır. Robot yardımlı radikal prostatektomide 3 boyutlu yüksek çözünürlüklü ve operasyon alanını büyütebilen kameralar yardımı ile kanama alanları daha net olarak görülmekte ve kanamalar daha erken durdurulabilmektedir. Aynı zamanda insuflasyonda kullanılan karbon dioksit pnönotoneumun yarattığı pozitif basınç sayesinde kan damarları ile operasyon sahası arasındaki basınç gradienti azalmakta ve operasyon sırasında daha az venöz ve kapiller kanama olmaktadır. Ayrıca radikal prostatektomi sırasında sık kan kaybına neden olabilen yapılar arasında yer alan dorsal venöz kompleks, robot yardımlı prostatektomide daha rahat ve venöz komplekse zarar vermeden kontrol edilebilmektedir. Ficarra ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde de kan transfüzyonunun ARRP grubunda RYRP grubuna göre 7.5 kat daha fazla olduğu görülmüştür(160). Parsons ve arkadaşlarının 19 çalışmadan 3893 hastayı

değerlendirdiği çalışmada kan transfüzyon oranları RYRP grubunda kan transfüzyon oranları ARRP grubuna göre anlamlı derecede az izlenmiştir (161). Çalışmamızda operasyon sırasında veya sonrasında ARRP grubundaki 387 hastanın 105'inin (%27) kan ürünü transfüzyonun ihtiyacı olduğu görülürken, RYRP grubunda ise 150 hastanın 8'ine (%5.3) kan ürünü transfüzyonu yapıldığı görüldü. RYRP grubunda kan transfüzyonu oranı ARRP grubuna göre literatürdekine benzer şekilde anlamlı derecede az izlendi.

Hastaların yatış süreleri ülkelerin sağlık sistemlerine göre değişiklikler göstermektedir. Hastane masraflarının artmasında önemli bir parametre olan yatış süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmaya çalışılmaktadır. Kan kaybını azaltmanın yanında minimal invaziv cerrahinin postoperatif morbiditeyi ve hastanede kalış süresini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca açık radikal prostatektomi sonrası hastanede kalış süresi de son on yılda önemli ölçüde azalmıştır. Hastaların hastanede kalış süresi; ameliyatın yapılış tekniğinden bağımsız olarak cerrahin deneyim düzeyi, hastaların yaşı, komorbiditeleri ve sosyo-ekonomik düzeyleri gibi başka faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Literatürde bunun ilgili yapılan çalışmalarda baktığımızda hastanede kalış süresi RYRP yapılan gruplarda anlamlı olarak az olduğu izlenirken sadece Nelson ve ark 1003 hasta ile yaptıkları çalışmada hastanede kalış süresi açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (162). 374 ARRP ve 629 RYRP hastası ile yaptıkları çalışmada açık cerrahi grubundaki hastaların ortalama hastanede kalış süresinin 1.23 gün olduğunu ve hastaların %94.3'ünün postoperatif 1. günde taburcu edildikleri gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama hastanede kalış süresi ARRP grubunda 6.57 gün (2-25), RYRP grubunda ise 4.24 (1-19) gün olduğu görüldü. Bu açıdan her iki grup karşılaştırıldığında RYRP grubunda hastanede kalış süresinin ARRP grubuna göre literatürdeki çalışmalara benzer olarak anlamlı oranda az olduğu görülmesine rağmen hastanede ortalama kalış sürelerinin bu konuda yayınlanmış serilerdekinden fazla olduğu görüldü. Bunu da robot yardımcı prostatektomi başlangıç çalışması olması ve hasta takiplerinden kaynaklandığını düşünebiliriz. 150 hastayı ilk 75 ve son 75 hasta olarak alt gruplara ayırdığımızda ilk gruptaki 4.84 gün olan ortalama yatış süresinin ikinci grupta 3.61 güne gerilediğini görmekteyiz.

Radikal prostatektomi sonrası üretral kateterizasyon süresinin ilerleyici bir şekilde kılmasına karşın kateterin çıkartılması için henüz en uygun zaman

belirlenmemiştir. Birçok klinikte üretral kateter çıkartılmadan önce üretravezikal anastomozun sağlamlığını değerlendirmek için rutin postoperatif sistogram yapılmaktadır. Postoperatif erken dönemde kateterin çıkartılması akut üriner retansiyon ve yeniden kateterizasyon riskini artırmaktadır. Bu durumun anastomoz bölgesinde oluşan ödem ve/veya postoperatif ağrı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda radikal prostatektomi sonrası ortalama üretral kateterizasyon sürelerinin RYRP grubunda ARRP grubuna göre anlamlı oranda daha kısa (12.3 vs 14.2) olduğu görüldü. Literatürde Patel ve arkadaşları 200 hastalık ile Menon ve arkadaşları 200 hastalık başlangıç serilerinde ortalama kateterizasyon sürelerini sırasıyla 7.9 ve 7 gün olarak bildirmişlerdir (142, 163). Çalışmamız da başlangıç çalışması olduğu için ortalama kateterizasyon süreleri literatürdeki verilere kıyasla daha uzun olduğu görüldü. Ancak RYRP yapılan 150 hastayı, ilk 75 ve son 75 vaka olarak ele aldığımızda ortalama kateterizasyon sürelerinin 13.6 günden 11.1 güne kadar kısalacağını saptadık. Cerrahi deneyim daha da arttıkça bu sürenin daha da kısalacağını düşünmekteyiz.

Radikal prostatektomi operasyonunun geç dönem komplikasyonlarından birisi de anastomoz darlığıdır. Literatürde anastomoz darlığı gelişimi olasılığı ile ilgili birçok farklı sonuç olmakla birlikte deneyimli merkezlerde bile anastomoz darlıkları % 4-10 oranında görülmüştür (164). Çalışmamızda iki grup anastomoz darlıkları açısından karşılaştırıldığında ARRP grubundaki 264 hastanın takibinde 79 (%29.9) hastada cerrahi müdahale gerektirecek anastomoz darlığı geliştiği görülürken, RYRP grubunda 126 hastanın 5'inde (%3.9) cerrahi müdahale gerektirecek anastomoz darlığı geliştiği görüldü. RYRP grubunda anastomoz darlığı gelişme oranının, RP grubuna göre anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p<0.05$). Krambeck ve arkadaşlarının 294 RYRP ve 588 ARRP hastası ile yaptığı çalışmada anastomoz darlığı ARRP grubunda RYRP grubuna göre daha fazla (%4.6 vs %1.2) görüldüğü gösterilmiş ancak iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiş ($p=0.18$). Ficarra ve ark yaptığı açık, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin karşılaştırıldığı kümülatif analizde laparoskopik yöntemle yapılan radikal prostatektomilerde anastomoz darlığı istatistiksel olarak daha az tespit edilmiş olup laparoskopi ile robot yardımcı yapılan radikal prostatektomiler arasında anastomoz darlığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (160).

Radikal prostatektomi sonrası hastalar için günlük yaşamı etkileyen komplikasyonların en önemlilerinden birisi de idrar inkontinansıdır. Prostatektomi sonrası idrar inkontinansı, can sıkıcı bir durum olmanın ötesinde hastaların günlük yaşamını da olumsuz yönde etkilemektedir. Kontinans, çoğu çalışmada hastaların hiç bir ped kullanmaması ya da güvenlik amaçlı 1 ped kullanması olarak tanımlanmaktadır. Penson ve arkadaşlarının "Prostat Kanseri Sonuçları Çalışmasında" ARRП operasyonu olan 1288 hastada 24 aylık takipte % 90 kontinans oranı bildirmişlerdir (165). Dünyanın en geniş ARRП serilerinden olan 3477 hastayı içeren çalışmada Frota ve arkadaşları % 93 kontinans oranı bildirmişlerdir (166). Benzer olarak 621 hastalık ARRП serisinde, Lepor ve arkadaşları 12. ayında sonunda % 92.4 hastanın kontinans olduğunu bildirmişlerdir (167). Menon ve arkadaşlarının 2652 hasta içeren RYRP serisinde 12. ayın sonunda kontinans oranının %84 olduğunu bildirmişlerdir (146). Novara ve arkadaşları 273 hastada yaptıkları bir çalışmada RYRP sonrası birinci yılda hastaların %90'ının kontinans olduğunu rapor etmişlerdir (168). Ficarra ve arkadaşlarının 51 çalışmanın derlemesini yaptığı bir çalışmada 12 ay sonunda RYRP'nin ARRП'ye (p = 0.006) göre daha iyi kontinans oranlarının olduğu rapor edilmiştir. RYRP'de kontinans sonuçlarının preoperatif hasta özelliklerine, cerrahın deneyimine, cerrahi tekniğe bağlı olduğu görülmüş (169). Ferronha ve ark.'larının yaptığı bir derleme çalışmasında ARRП, RYRP 6 ay ve 1 yıl sonunda kontinans oranları açısından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak iki yaklaşımın için de benzer kontinans oranları olduğunu rapor etmişlerdir (ARRП: %91.6; RYRP: %90.7) (170). Samadi ve arkadaşlarının cerrahi deneyimin sonuçlar üzerine etkisini araştırdıkları 1181 hasta içeren çalışmalarında; ilk 590 vakada 12. ay sonunda % 88 olan kontinans oranının daha sonraki hastalarda % 96'ya arttığını göstermişler (171). Krambeck ve arkadaşlarının 286 RYRP ve 584 ARRП hastasının karşılaştırdıkları çalışmasında 12. ay sonunda kontinans oranlarının sırasıyla %91.8 ve %93.7 (p=0.344) olarak bildirmişler. Bizim çalışmamızda ARRП grubunda kontinans oranı % 81.5, RYRP grubunda ise %85.8 olduğu görüldü. Takip süresi 12 ay ve üzerinde olan hastalarda kontinans oranının RYRP grubunda % 92.4, ARRП grubunda %81.7 olduğu görüldü. Çalışmamızdaki kontinans verilerinin literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Robot yardımcı laparoskopik cerrahi minimal invaziv teknikler içinde dikkatleri en fazla çeken ve en güncel tedavi modelidir. Bu tekniğin üroloji alanında en sık kullanımı lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisi için olan robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomidir. Çalışmamızda lokalize prostat kanseri tedavisi için standart tedavi olan açık radikal prostatektomi ile robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi benzer onkolojik sonuçlar göstermiştir. Fonksiyonel sonuçlarda kontinans açısından robot yardımcı tekniğin daha ön plana çıktığı görülürken, anastomoz darlığı, transfüzyon ihtiyacı, yatış süresi ve kateterizasyon süresi açısından robot yardımcı tekniğin açık tekniğe göre daha üstün olduğu görüldü. Sonuç olarak benzer onkolojik sonuçlar göstermekle birlikte daha iyi fonksiyonel sonuçları ile robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi kısa vadede lokalize prostat kanseri cerrahisi için standart tedavi olma yolunda hızla ilerlemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds):Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
4. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
5. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2012.
6. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001Oct;37(Suppl 8):S4-66.
7. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *Br J Urol Intl* 2002; 90:162-173.
8. Gites RE, Carcinoma of Prostate. *N Eng J Med* 324:236-245, 1991.
9. American Cancer Society: Cancer Facts&Figures 2003. Atlanta GA: American Cancer Society 2003.
10. Carter HB, Piantadosi S, and Isaacs JT: Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer *J Urol* 143: 742-746, 1990.
11. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
12. Montironi R, Scarpelli M, Lopez Beltran A,. Carcinoma of prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch.* 444(6):503-8, 2004.

13. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011 Aug;105(4):481-5.
14. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CK, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and 2 5 alpha reductase expression in the development and progression of prostate cancer.
15. Gronberg H: Prostate Cancer Epidemiology. *Lancet* 361: 859-864, 2003.
16. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Sep;21(9):1531-41.
17. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 101:2371-490, 2004.
18. Azzouni F, Mohler J: Role of 5 alpha reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology* 79(6): 1197-1205, 2012.
19. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. Effect of Dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Eng J med* 362(13):1192-202, 2010.
20. Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem CJ et al. Sexually transmitted infection and prostatic inflammatory cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 175 (5): 1937-1942, 2006.
21. Karan D, Holzbeirelen J, Trasher JB. Macrophage inhibitory cytokine-1: Possible bridge molecule of inflammation and prostate cancer. *Cancer Res* 69 (1): 2-5, 2009.
22. Tavora F, Epstein JI. High grade prostatic intraepithelial neoplasia-like ductal adenocarcinoma of the prostate; A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 32; 1060-67, 2008.
23. Harvei S, Skjorten HS, Robsahm FJ, Berner A, Treli S. Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transitional/central zone a true precursor of

- cancer? A long-term retrospective study in Norway. *Br J Cancer* 78:46-49, 1998.
24. De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, et al. Pathological and molecular aspects of prostate cancer, *Lancet*, 361:955-964, 2003.
 25. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *The American journal of surgical pathology*, 24(4): 477-8, 2000.
 26. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
 27. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
 28. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.
 29. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
 30. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-32.
 31. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38
 32. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-5.
 33. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulinlike growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1046-53.

34. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:940-7.
35. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW. Antiangiogenic activity of prostatespecific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1635-40.
36. Alfthan H, Stenman UH. Pathophysiological importance of various molecular forms of human choriogonadotropin. *Mol Cell Endocrinol* 1996;125:107-20.
37. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology* 1994;43:53-8; discussion 8-9.
38. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-6.
39. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80:1805-7.
40. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
41. Fichtner J, Miller K. [Management of patients with increasing PSA values after curative therapy]. *Urologe A* 2000;39:475-82.
42. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
43. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994;74:1667-73.
44. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-63.

45. Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-6.
46. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:333-8.
47. Yu H, Diamandis EP, Prestigiacomo AF, Stamey TA. Ultrasensitive assay of prostatespecific antigen used for early detection of prostate cancer relapse and estimation of tumor-doubling time after radical prostatectomy. *Clin Chem* 1995;41:430-4.
48. Bjork T, Piironen T, Pettersson K, et al. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48:882-8.
49. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160:2407-11.
50. Lee F, Bahn DK, Siders DB, Greene C. The role of TRUS-guided biopsies for determination of internal and external spread of prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1998;16:129-36.
51. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol* 2002;42:323-8.
52. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 1989;141:1070-5.
53. Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. *Radiology* 1986;158:97-102.

54. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897-906.
55. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897-906.
56. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269:57- 60.
57. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
58. Uzzo RG, Vaughan ED, Jr. Biopsy of lesions of the male genitourinary tract. *Surg Oncol Clin N Am* 1995;4:137-56.
59. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
60. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, Ergen A, Ozen H. The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: results of the 14- core prostate biopsy technique. *Int Urol Nephrol* 2007;39:189-95.
61. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52:1309-22.
62. Philip J, Hanchanale V, Foster CS, Javle P. Importance of peripheral biopsies in maximising the detection of early prostate cancer in repeat 12-core biopsy protocols. *BJU Int* 2006;98:559-62.
63. Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol* 2010;17:432-47.

64. de la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J Urol* 2009;182:1329-36.
65. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005;174:1256-60; discussion 60-1; author reply 61
66. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505.
67. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376-81
68. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who, how and when? A review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103.
69. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dorovitis M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-83.
70. Uzzo RG, Wei JT, Perimutter AP, Byrne JC, Vaughan ED. The influence of prostate size on cancer detection *Urology* 1995;46:831-36.
71. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumegere T, et al. Is one set of sextant biopsies are enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000;38:218-24.
72. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Osterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995 Oct; 154(4):1295-9.
73. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy:

- data on men with more than once follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001 Aug 25(8): 1079-85.
74. Borboroglu PR, Sur PL, Roberts JL et al Repeat biopsy strategy in patients with atypical small aciner proliferation or HGPIN on initial prostate needle biopsy *J Urol* Sep 2001; 166: 866-70.
 75. Brawer MK, Benson MC, Bostwick DG, et al. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin Urol Oncol* 1999;17:206-21.
 76. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec;136(6):1228-30.
 77. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr;143(4):747-52.
 78. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.
 79. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):225-9.
 80. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar;157(3):902-6.
 81. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, et al. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr;85(7):1577-85.

82. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov;98(5):982-5.
83. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):47-50.
84. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):21-30; discussion 30-1
85. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr;51(2):114-20.
86. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1392-6.
87. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002 Feb;167(2 PT 1):516-20.
88. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep;54(3):490-4.
89. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008 Nov;21(6):371-7.
90. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T - comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184-95.

91. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006 Mar;238(3):929-37.
92. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, et al. ¹¹C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1421-6.
93. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov;160(5):1722-6.
94. Haese A, Epstein JI, Huland H, et al. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep;95(5):1016-21.
95. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387-95.
96. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387-95.
97. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.
98. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug;19(4A):2653-5.
99. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992 Mar;69(3): 277-81.

100. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223-7.
101. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 43-66.
102. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366(11):981-90.
103. Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74.
104. San Francisco I, Werner L, Regan MJ, et al. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011; 185: 471–476.
105. Dall’Era MA, Cooperberg MR, Chan JM ve ark. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer.* 2008; 112(8): 1650-9.
106. Roemeling S, Roobol MI, de Vries SH ve ark. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007; 51: 1244-50.
107. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A ve ark. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010; 58: 831-835.
108. Wilt TJ. Prostate cancer prevention versus observation trial (PIVOT): Main results from a randomised trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting in men with clinically localised prostate cancer. AUA Annual Meeting May 2011.

109. Pisansky TM, Lee RW, Lawton AC, Bostwick DG. Prostate Cancer. Cunderson LL, Tepper JE, eds. Clinical Radiation Oncology. 1st edition. New York:Churchill Livingstone, 762-819, 2000.
110. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RS: Radiation Therapy for localized disease. Cancer: 939,1993.
111. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: Interim report of a phase 1 dose-escalation study. J Urol 1994;152: 1792-8.
112. Young H. Radical perineal prostatectomy. Johns Hopkins Hosp Bull 1905; 16:315.
113. Memmelaar J, Miliin T. Total prostatovesiculectomy: retropubic approach. J Urol 1949; 62: 340.
114. Aus G, Abbou CC. Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005; 48: 546.
115. Lepor H. Practical considerations in radical retropubic prostatectomy. Urol Clin N Am 2003; 30: 363.
116. Walsh PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy. In Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. WB Saunders Company. Eighth edition. Vol. 4, pp: 3107-3128, 2002.
117. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002; 167:528.
118. Scardino PT, Abbas F, Adolfson J, et al: Management of localized and regional diseases. In Prostate Cancer. Edited by Denis L, Bartsch G, Khoury S, et al: 3rd international Consultation on Prostate Cancer- Paris, pp: 219-247,2003.
119. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 1994; 152: 1831.

120. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, et al. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: Results of a survey by the American College of Surgeons Committee on Cancer. J Urol 1994; 152: 1817.
121. Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, et al. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. Oncology 1995; 9:379.
122. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factors of urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1996; 156: 1707.
123. Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. Campbell's Urology.(Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 3085,2002.
124. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. J Urol 1998; 160:2428.
125. Kim ED, Scardino PT, Hampel O, et al. Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. J Urol 1999;161:188.0.
126. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. Urology 2000; 55:241.
127. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Stock C, Frede T. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy: technique and results after 100 cases. Eur Urol. 2001;40:54-64.
128. Rassweiler J, Marrero R, Hammady A, Erdogru T, Teber D, Frede T. Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: ascending technique. J Endourol 2004;18:593-600.
129. Steinberg AP and Gill IS: Laparoscopic prostatectomy: A promising option in the treatment of prostate cancer. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2004;71:113-121.

130. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol*. 2002;167:51-56.
131. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. *Int Braz J Urol*. 2009 Mar-Apr;35(2):125-37; discussion 137-9. Review.
132. Thüroff JW. Laparoscopic radical prostatectomy: feasibility studies or the future standard technique? *Current Opinion Urol* 2000;10:363–4
133. Salomon L, Saint F, Anastasiadis AG, Sebe P, Chopin D, Abbou CC. Combined reporting of cancer control and functional results of radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2003;44:656-660.
134. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Eng J Med*. 2002;346:1138-1144.
135. Fowler, F.J., Berry, M.J., Lu-Yao, G., Wasson, J., Roman, A., Wennberg, J.: Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: Results from a Medicare survey. *Urology*. 1995;45:1007-1115.
136. Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R. Urinary continence and erectile function: a prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy. *Eur Urol* 2002;42:338– 43
137. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87:408-10.
138. Rocco F, C. L. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *Journal of Urology* 2006; 175:2201-6
139. Van Velthoven RF, A. T. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis:the single knot method. *Urology* 2003;61(4):699-702.

140. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol*. 2006 May;49(5):866-71
141. Sim HG, Yip SK, Lau WK, Tan JK, Cheng CW. Early experience with robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Asian J Surg* 2004; 27:321-5.
142. Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005; 174:269-72.
143. Guillonneau B, El-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003;169:1261-6
144. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assesment after 2766 procedures. *Cancer* 2007;110:1951-8.
145. Ahlering TE, Eichel L, Edwards RA, Lee DI, Skarecky DW. Robotic radical prostatectomy: a technique to reduce pT2 positive margins. *Urology* 2004;64: 1224-8.
146. Menon M, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, et al. Vattikuti Institute Prostatectomy: comtemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007;57:648-58.
147. Shah K, Thaly R, Patel V. Early retrograde release of the neurovascular bundle during robotic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 177:117.
148. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, Galfano A, Novara G, Mangano A, et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 2008;101:1145-9.
149. Lee DI. Robotic prostatectomy: what we have learned and where we are going. *Yonsei Med J*. 2009;50:177-181.

150. Eastham J, Tokuda Y, Scardino P. Trends in radical prostatectomy. *Intl J Urol*. 2009;16:151–60.
151. Smith JA Jr, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol*. 2007;178(6):2385–90
152. DiMarco DS, Ho KL, Leibovich BC. Early complications and surgical margin status following radical retropubic prostatectomy (RARP) compared to robot-assisted laparoscopic prostatectomy (RALP). *J Urol* 2005;173:277.
153. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int* 2007;99:1109-12.
154. Tewari A, Srivasatava A, Menon M, members of the VIP team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int*. 2003;92:205–10.
155. Doumerc N, Yuen C, Savdie R, et al. Should experienced open prostatic surgeons convert to robotic surgery? The real learning curve for one surgeon over 3 years. *BJU Int* 2010; 106: 378-384.
156. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, Samavedi S. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol*. 2008; 22:2299–2305.
157. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol*. 2004; 171:23–26.
158. Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, et al. Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *World J Urol* 2009;27(5):599–605.
159. Nelson JB. Debate: open radicalprostatectomy vs. laparoscopic vs. robotic. *Urol Oncol*. 2007;25:490–3.

160. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55: 1037–63.
161. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008; 72: 412-416.
162. Nelson B, Kaufman M, Broughton G, et al. Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177: 929-931.
163. Menon M, Tewari A, Vattikuti Institute Prostatectomy Team. Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points. *Urology* 2003;61:15–20
164. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC: Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991;145:998-1002
165. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol.* 2005;173:1701-1705.
166. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol.* 2008;34:259-269.
167. Lepor H, Kaci L, Xue X. Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. *J Urol.* 2004;171:1212-1215.
168. Novara G, Ficarra V, D'elia C, Secco S, Cio_ A, Cavalleri S, Artibani W. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):1028-33.
169. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F,

Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):405-17

170. Ferronha F, Barros F, Santos VV, Ravery V, Delmas V. Is there any evidence of superiority between retropubic, laparoscopic or robot-assisted radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*, 37(2), 146-160, 2011

171. Samadi DB, Muntner P, Nabizada-Pace F, Brajtbord JS, Carlucci J, Lavery HJ. Improvements in robot-assisted prostatectomy: the effect of surgeon experience and technical changes on oncologic ve and functional outcomes. *J Endourol* 2010;24:1105–10.