

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN  
HASTALARDA BİYOKİMYASAL PROGRESYONUN  
ÖNGÖRÜLMESİNE YARDIMCI OLABİLECEK RİSK  
GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Serdar MADENDERE**

EDİRNE - 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. İrfan Hüseyin ATAKAN, Prof. Dr. Hakkı Mete ÇEK, Prof. Dr. Uğur KUYUMCUOğLU, Prof. Dr. Tevfik AKTOZ, Prof. Dr. Ali Serdar GÖZEN, Dr. Öğretim Üyesi Hakan AKDERE, Dr. Öğretim Üyesi Ersan ARDA'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. Uğur KUYUMCUOğLU ve Prof. Dr. Vuslat Y. ÇALOđLU'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında vefatı ile üzücü bir şekilde aramızdan ayrılan değerli hocam Kaan ÖZDEDELİ' ye emekleri için müteşekkir olduğumu belirtmek isterim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>PROSTAT ANATOMİSİ</b> .....	2
<b>PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ</b> .....	3
<b>PROSTAT KANSERİ</b> .....	4
<b>PROSTAT KANSERLERİNDE TANI</b> .....	7
<b>PROSTAT KANSERLERİNDE EVRELEME</b> .....	15
<b>PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ</b> .....	18
<b>RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI BİYOKİMYASAL REKÜRRENS</b> .....	20
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	23
<b>BULGULAR</b> .....	25
<b>TARTIŞMA</b> .....	37
<b>SONUÇLAR</b> .....	45
<b>ÖZET</b> .....	47
<b>SUMMARY</b> .....	49
<b>KAYNAKLAR</b> .....	51
<b>EKLER</b>	

## KISALTMALAR

<b>ADT</b>	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
<b>ASAP</b>	: Atypic Small Aciner Proliferation
<b>BKR</b>	: Biyoksimyasal Rekürrens
<b>BPH</b>	: Benign Prostat Hiperplazisi
<b>EAU</b>	: Avrupa Üroloji Derneği
<b>EPY</b>	: Ekstraprostatik Yayılım
<b>GS</b>	: Gleason Skoru
<b>HT</b>	: Hormonoterapi
<b>ISUP</b>	: International Society of Urological Pathology
<b>mp MRI</b>	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PCA3</b>	: Prostat Kanseri Antijeni 3
<b>PIN</b>	: Prostatik İntraepitelial Neoplazi
<b>PRM</b>	: Parmakla Rektal Muayene
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>PSAD</b>	: PSA Dansitesi
<b>PSA-DT</b>	: PSA İnkilenme Zamanı
<b>PSAV</b>	: PSA Hızı
<b>RP</b>	: Radikal Prostatektomi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SVİ</b>	: Seminal Vezikül İnvazyonu
<b>TRİB</b>	: Transrektal İğne Biyopsisi
<b>TRUS</b>	: Transrektal Ultrasonografi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik olarak tanı konulan prostat kanseri dünya çapında en sık ikinci malignitedir. Ayrıca erkeklerde beşinci en sık ölüme sebep olan malignite olarak bildirilmiştir (1). ABD’de prostat karsinomu erkeklerde en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin %10’undan sorumludur. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (2,3).

Prostat kanserinde preoperatif ve postoperatif prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, patolojik evre (TNM), Gleason derecelendirmesi en önemli prognostik faktörlerdir (4).

Histopatolojik olarak prognozu etkilediği düşünülen parametreler arasında ekstraprostatik yayılım (EPY), cerrahi sınırların pozitifliği, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, seminal veziküllerin tümörle infiltrasyonu (SVİ) bulunmaktadır (5).

Klinik olarak alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve prostat malignitesinden şüphelenilen hastaların saptanmasında preoperatif olarak, radikal prostatektomi (RP) yapılan hastaların takibinde de postoperatif olarak kan PSA ölçümü kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde iki ayrı ölçümde PSA değerinin  $\geq 0.2$  ng/mL üzerinde saptanması biyokimyasal nüks kabul edilmekte ve lokal/sistemik nüks açısından ileri inceleme ve tedavi gerektirmektedir. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de PSA değeri önemlidir (6).

Çalışmamızda RP uygulanan 216 hastanın biyokimyasal nüks durumları ve bununla ilişkili olabilecek histopatolojik ve diğer prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenerek ek tedavi gerekebilecek hastaların önceden tahmin edilip yakın takibe alınması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### PROSTAT ANATOMİSİ

Normal erişkin prostatı koni şeklindedir ve yaklaşık 30 gr ağırlığındadır. Prostatın bazal kısmı mesane boynunun hemen altında, apikal bölgesi ise ürogenital diafragmanın hemen üstünde yer alır. Prostatik üretra, glandın içinde santrale doğru vertikal olarak ilerler ve verumontanum hizasında anteriora doğru bükülür (7). Verumontanum posterior üretral duvardan angulasyon bölgesine doğru kabarıklık oluşturur ve bu alanda ejakulatuvar duktuslar prostatik üretraya açılır (8).

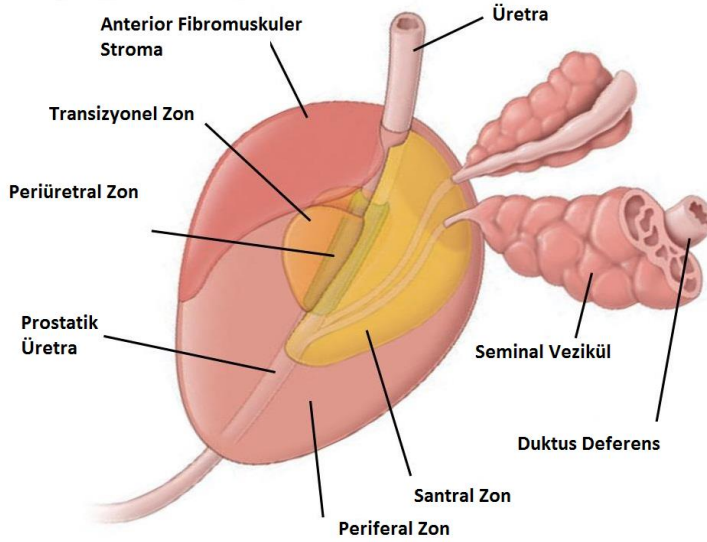
Posterior olarak prostat ve seminal veziküller rektumdan 'Denonvillier fasyası' adı verilen fibröz bağ doku ile ayrılır (7). Prostatın apikal kısmında ürogenital diafragmanın çizgili kasları prostata doğru uzanır.

Prostatın kan akımı internal iliak arterin dalları ile sağlanır. Prostatın venleri kapsül içinde bulunan pleksusa dökülerek internal iliak vene boşalır. Lenfatikleri ise öncelikle internal iliak lenf nodları olmak üzere, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına dökülür. Prostatın inervasyonu, prostata posterolateral taraftan giriş yaparak apekten bazale doğru seyreden nörovasküler demetler ile sağlanır (9).

Mc Neal'in zonal anatomisine göre prostat 3 glandular zondan oluşur: periferik zon, santral zon, transizyonel zon. Non-glanduler doku yani anterior fibromusküler stroma anteromedial olarak yerleşim gösterir (8).

Santral ve periferik zon birlikte dış prostat olarak adlandırılır. Prostatik intraepitelyal neoplazinin en çok görüldüğü alan olan periferik zon prostat volümünün %70'ini, santral zon ise %25'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH)'nin en sık köken aldığı zon olan

transizyonel zon ise prostatın %5'ini oluşturur ve benign prostat hiperplazisinin en sık köken aldığı zondur (9). Prostat zonal anatomisi Şekil 1'de gösterilmiştir (8).



**Şekil 1. Prostat zonal anatomisi**

## **PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ**

Prostat ürogenital sinüsten, seminal veziküller ise Wolfian (mezonefrik) duktustan köken alır (8,9). Bu nedenle prostat dual embriyonik gelişim gösterir (8). Prostat gestasyonun 10. haftasında fetal testosteronun etkisiyle farklılaşır (9). Doğumdan sonra prostatın büyüklüğü 10-12 yaşına kadar sabit kalır ve pubertede androjenin etkisiyle büyümeye başlar, yaklaşık 20 yaşına kadar büyümesi ve maturasyonu devam eder (8,9).

Prostat mikroskopik olarak glandüler epitel ve fibromusküler stromadan meydana gelir. Duktuslar ve glandüler sistem kompleks bir yapı gösterir. Duktuslar prostatik üretraya açılan uzun ve dallanan tubuler yapılardır ve yuvarlak asinüslerle kör olarak sonlanırlar (10). Benign prostatik glanduların luminal yüzleri üç ana hücre ile döşelidir. Bunlar sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücrelerdir (9,10). Sekretuar luminal hücreler küboidal-kolumnar şekilli, küçük yuvarlak nükleusa sahip, belirsiz nükleollü, ince granüler kromatinli, açık-şeffaf sitoplazmalı hücrelerdir ve epitelyal hücrelerin %75'ini oluştururlar (9). Bazal hücreler bazal membran üzerinde yer alan, yassı, uzun şekilli hücrelerdir. Yüksek proliferatif aktiviteye sahiptirler. Nöroendokrin hücreler ise en nadir görülen hücre tipidir (9), duktus ve asinuslar boyunca gelişigüzel dağılım gösterirler.

## **PROSTAT KANSERİ**

### **Epidemiyoloji**

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserler arasında ikinci sıradadır ve hastalık çoğunlukla 50 yaşın üzerindeki bireylerde görülmektedir (11). İnsidans oranı ülkeler arasında 100.000 de 1,9 ile 249 arasında değişiklik göstermektedir (11,12). Otopsi çalışmalarında bildirilen insidental prostat kanseri prevalansı ise %17 ile %44 arasında değişmektedir (13). Klinik olarak prostat spesifik antijen'in (PSA) prostat kanseri taramasında kullanıma girmesi ile beraber hastalığın görülme sıklığında önceleri bir artış izlenmiş olup sonrasında ise görülme sıklığının PSA öncesi döneme yakın seyrettiği görülmüştür (14). Yapılan çalışmalar hastalığın hem insidansında hem de mortalite oranlarında ırklar arasında anlamlı fark olduğunu, fakat tüm ırklarda coğrafik faktörlerin de hastalığın insidansını etkilediğini göstermiştir (15,16). Hastalığın mortalitesi ve tanıdaki evresi de PSA öncesi ve sonrası dönemde farklılık göstermektedir. PSA'nın klinikte kullanılması ile beraber tanı erken evrelerde konulmaktadır ve buna ek olarak tedavi modalitelerindeki ilerlemeler nedeni ile prostat kanserinin mortalitesinde düşüş görülmektedir. 5 yıllık sağkalım oranları çeşitli ülkelerde ve farklı patolojik evrelerde değişmekle beraber %92'ye ulaşan sağkalım oranları bildirilmiştir (17). Günümüzde prostat kanseri tanısı asemptomatik bireylerde çoğunlukla rutin tarama sırasında parmakla rektal muayene (PRM)'de anormal bulgu veya yüksek PSA değerleri nedeniyle yapılan prostat biyopsisi ile konulmaktadır.

### **Etiyoloji**

Prostat kanseri için risk faktörlerinden birisi genetik predispozisyonudur. Baba veya erkek kardeş gibi birinci derece akrabalarında prostat kanseri olan hastalarda risk iki katına çıkar. Ayrıca androjenik hormonlar prostat kanserinin büyümesinde ve prelinik evredeki hastalığın klinik evreye geçmesinde rol oynar. Bunun dışında yaş, oksidatif stres, ırk, diyet (çoklu doymuş yağ asitleri, kırmızı et prostat kanseri riskini arttırırken; lycopene, omega 3 yağ asitleri, soya ve bazı sebzeler riski azaltır) gibi birçok endojen ve eksojen risk faktörleri vardır (18).

### **Patoloji**

Prostat kanserinde en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinomdur (%98). Histopatolojik derecelendirme prostat kanserinde önemli bir prognostik bulgudur. Bu konuda en yaygın kullanılan sistem Gleason derecelendirmesidir (19). Bu sistem mikroskop altında



küçük büyütmede tanınan glandüler paterne dayanan bir sistemdir ve burada sitolojik özellikler gözardı edilir. Bu paternler 1 en iyi, 5 en kötü olacak şekilde sınıflandırılır.

Gleason patern 1 nadir ve tanınması güçtür. Uniform şekil, boyut ve dağılımdaki asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir.

Patern 2, patern 1'e çok benzer, asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir. Patern 3 en sık görülen paterndir. Özelliği asinusların birbirlerinden farklı şekil ve boyutlarda oluşu ve mesafelerle ayrılmasıdır.

Patern 4'ün karakteristik özelliği bezlerin füzyon göstermesidir.

Patern 5'de ise glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları vardır.

En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bu iki sayının toplamı ile Gleason skoru hesaplanır. Gleason skoru 2 ve 10 arasında değişmektedir. Gleason skoru 2-4 iyi diferansiye, 5-7 orta diferansiye ve 8-10 kötü diferansiye prostat kanseri olarak kabul edilir. Gleason skoru bağımsız prognostik değere sahip bir parametredir (20). Bu sınıflandırmada bazı değişiklikler yapılmıştır. Örneğin 2005'te International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından güncellenmiştir. O kongrede bazı önerilen değişiklikler şunlardır:

1. Transrektal iğne biyopsisi (TRİB) patolojisinde Gleason skor 2-4'un kullanılmaması
2. Kötü diferansiye olmuş paternler 3 yerine Gleason patern 4 olarak rapor edilmeli
3. Bütün kribriform paternler patern 4 olarak rapor edilmeli
4. Tersiyer paternin TRİB'de kullanılması kabul görmüşken, radikal prostatektomi spesimeninde kullanılması hala tartışmalıdır.

Bu modifiye sınıflandırma sistemi Epstein tarafından revize edilmiştir ve yayınlanmıştır (21). Ayrıca ISUP tarafından 2014 yılında yeni bir derecelendirme sistemi oluşturulmuştur (Tablo 1). Bu derecelendirme sistemine göre 1 ile 5 arasında gruplandırma yapılmıştır (22, 23). Bu gruplandırmada önemli noktalardan birisi Gleason skor 7 olan hastaların ISUP grade 2 ve 3 şeklinde ikiye ayırmasıdır.

**Tablo 1. International Society of Urological Pathology 2014 Derecelendirme Sistemi**

Gleason Skoru	Grade
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8	4
9-10	5

Prostatik duktuslardan kaynaklanan duktal adenokarsinomlar tüm prostat kanserlerinin %0,4-0,8'ini oluşturur. Agresif tümörlerdir ve Gleason skoru 4+4 gibi değerlendirilmelidirler (24).

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül bir lezyondur. Ayrıca PIN ve prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir. Mikroskopik olarak hiperkromazi, hücrel pleomorfizm ve nükleol belirginliği söz konusudur. Tanımlandığı dönemden beri 3 grupta sınıflanan PIN (PIN1, PIN2, PIN3) günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Eski sınıflamadaki PIN1 şu an düşük dereceli, PIN2 ve PIN3 ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmektedir. Prostat adenokanserlerinin %80-100'ünde PIN odakları vardır (25). Ayrıca PIN tıpkı prostat kanseri gibi prostatın periferik bölgesinde daha fazla görülmektedir (26). Yüksek dereceli PIN sonrası yapılan biyopsilerde prostat kanseri saptanma insidansı yüksektir (27). Zaman aralığı konusunda net bir fikir olmasa da PIN sonrası rebiyopsi yapılması önerilmektedir (28,29). Tüm bu verilere rağmen PIN'in klinik önemi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Delatour ve ark. (30) bir çalışmada prostat biyopsisinde bir lobda tümör olup radikal prostatektomi yapılan hastaların biyopside tutulum olmayan karşı lobu patolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta yüksek dereceli PIN'in istatistiksel olarak anlamlı biçimde prostat kanserini öngörmediği bulunmuştur. Biyopsisi yüksek dereceli PIN olarak rapor edilen hastalarda kanser riskinin %21,5, BPH olarak rapor edilen hastalarda ise bu riskin %23 olduğu bulunmuştur (31).

Atipik küçük asiner proliferasyon (Atypic small aciner proliferation, ASAP) prostat iğne biyopsilerinde rapor edilen bir ifadedir. Yaygın olan fikre karşın aslında prekanseröz bir lezyon değildir. ASAP kendi başına biyolojik bir lezyon olmayıp, yerine göre bir karsinom odağını, kanser ile karışabilecek benign bir lezyonu, PIN odağını ya da yakın kümelenmiş prostat bezlerini temsil edebilen tanımsal bir ifadedir (32). Literatürde prostat iğne biyopsilerinde ASAP oranı %1,5 ile %10 arasında değişmektedir. 15.753 hastalık bir çalışmada ASAP oranı %7 olarak bulunmuştur (32).

### **Klinik Bulgular**

PSA'nın klinik kullanımının yaygınlaşmasından sonra lokalize prostat kanseri tespit etme oranı artmıştır. Prostat kanserli hastaların hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Prostat büyümesi işeme disfonksiyonu semptomlarına yol açabilir. Bu semptomların mesane boynundaki fonksiyonel ya da mekanik obstrüksiyon nedeni ile olduğu düşünülmektedir (33).

Prostat kanserinde görülen hematüri hastaların %15'inden azında görülen bir bulgudur ve prostatik üretranın ve/veya trigonun lokal invazyonu sonucu gelişir (34). Hematospermi prostat kanserli hastalarda görülen nadir bir bulgu olup, hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile bağlantılıdır. Rektal tutulum, prostat kanserinin genellikle geç dönemde ve lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın habercisidir. Denonvillier fasyası rektal invazyonu engelleyen bir bariyerdir. Konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve aralıklı diyare izlenebilir (35,36). İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür (37). Yapılan bir çalışmada en sık kemik metastaz yerleri vertebralar (%74)(en sık lomber ve torasik bölge), kostalar (%70), pelvis (60%), femur (%44) ve omuz (%41) bölgeleri olarak bulunmuştur (37). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir (37). Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon olduğu zaman spinal kord kompresyonu görülebilir. Lenf nodlarına metastaz klinik olarak genellikle sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda pelvik lenf düğümlerinin tutulumu ve iliak venlere bası neticesinde alt ekstremitte ödemi görülebilir. Visseral metastaz sıklıkla akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerde izlenir. İleri evrelerde paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen bir semptom kötü prognoz göstergesidir (38).

## **PROSTAT KANSERLERİNDE TANI**

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) yaşam beklentisi en az 10-15 yıl olan erkeklere prostat kanseri taraması amaçlı PSA ölçümü yapılmasını önermektedir. Bu amaçla 50 yaşından itibaren yılda bir PSA ölçümü önerilmektedir. Prostat kanseri açısından pozitif aile hikayesi mevcut erkeklerde ise 45 yaşından itibaren yılda bir PSA ölçümü önerilmektedir (39).

Prostat kanseri tanısı koymak için PSA, PRM ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yaygın olarak kullanılmaktadır. Yükselen PSA ve/veya PRM bulgularına göre yapılan biyopsiler sonucunda prostat kanseri tanısı konulur.

Hastalar, tanı konulurken T, N ve M evrelemesi yönünden değerlendirilir.

T evrelemesi yönünden tanı;

- Parmakla rektal muayene (PRM)
- Prostat spesifik antijen (PSA),
- Prostat kanser antijeni 3 (PCA3)/Select Mdx,
- İlave serum testleri

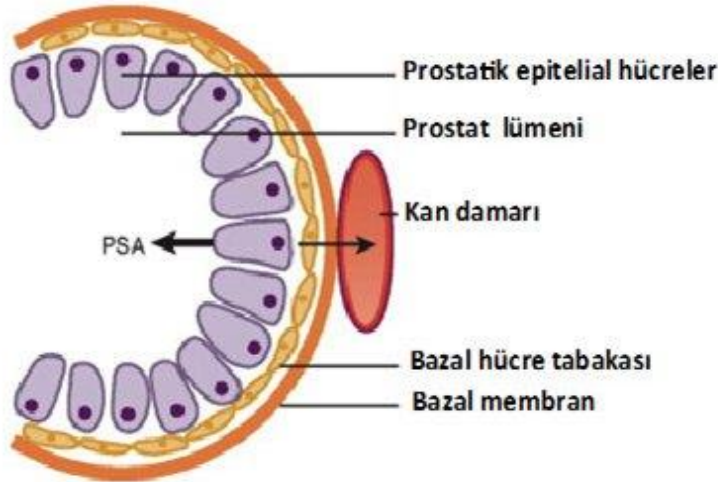
- Prostat biyopsisi
- Transrektal ultrasonografi (TRUS)
- Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp MRI) yardımıyla gerçekleştirilir.

### **Parmakla Rektal Muayene (PRM)**

Serum PSA değerine göre biyopsi kararı verilen hastalardaki tümör saptanma oranları sadece anormal PRM bulgularına göre biyopsi kararı verilenlere göre daha fazladır. Ancak her iki tanı metodunun da anormal olduğu hastalarda tümör saptanma olasılığı sadece serum PSA değerine göre yapılanlara kıyasla daha fazladır (40). Bu yüzden klinisyenler her iki yöntemi beraber kullanmaktadır.

### **Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

Temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında kallikrein ailesinden bir glikoproteindir (41) (Şekil 2).



**Şekil 2. PSA'nın salınımı**

Prostat spesifik antijen (PSA) ilk kez 1980'de serumda saptanmış ve daha sonra klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (42). Kimotripsin benzeri serin proteaz aktivitesi gösterir (43). PSA organa spesifik olduğu, kansere spesifik olmadığı için benign hastalıklarda da yükselebilir. PSA BPH ve malignite dışında yıllık 0,04 ng/ml artış gösterir. Bu artış BPH varlığında ise 0,07 ile 0,27 arasında değişmektedir (44). Total PSA'nın yarılanma ömrü 2,6 gündür (45). Ürologlar arasında PSA'nın normal değerinin olmadığı, her hastanın ayrı değerlendirilmesi gerektiği bilinir. Genel kabul gören PSA sınır değeri 2,5 ng/ml olarak kabul

edilerek biyopsi kararları verilmeye başlanmıştır (46). Eşik PSA değerinin aşağı çekilmiş olması gereksiz biyopsi sayısını ve klinik anlamsız prostat kanseri saptama oranlarını arttırmaktadır (46). PSA'nın duyarlılığı seçilen eşik değeri ve yaşa göre değişir. Ayrıca PSA prostatit, prostatik irritasyon, ejakulasyon sonrası, kabızlık gibi durumlarda da yükselmektedir (47).

EAU kılavuzlarında gösterilen Tablo 2'de palpe edilemeyen ancak klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamak için uygun bir PSA eşik değerinden önce düşük PSA seviyelerinde Gleason skoru (GS) 7 ve üzerinde (ya da ISUP grade 2 ve üzerinde) prostat kanseri oluşum yüzdelerini göstermektedir (48).

**Tablo 2. Düşük Prostat Spesifik Antijen değerlerine göre prostat kanseri riski**

PSA değeri(ng/ml)	Prostat Kanseri Riski(%)	7 ve üzeri GS riski (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,2
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

**PSA:** Prostat Spesifik Antijen, **GS:** Gleason skoru

**Yaşa özgü PSA:** Bir çalışmada BPH'lı hastalarda ortalama yıllık serum PSA artışı 0.1-0.5 ng/ml, ve BPH dokusunda artışı ortalama 1.8 ml/yıl bulunmuştur (49). Serum PSA değeri ve prostat volümü arasında yaşa bağımlı logaritmik doğrusal bir bağlantı vardır. İlk olarak Oesterling ve ark (50) tarafından ortaya atılan yaşa özgü PSA kavramı PSA'nın tanıdaki etkinliğini arttırmaya yönelik yöntemlerden biridir. Bir çalışmada yaşa özgü PSA aralığı kullanılarak genç yaşta hastalarda kanser tanısı duyarlılığın arttığı, yaşlı hastalarda ise klinik olarak önemsiz kanser tanısından kaçınmada özgüllüğün arttığı bildirilmiştir. Oesterling ve ark. (50) tarafından ortaya konulan yaşa özgü PSA referans aralıkları şu şekildedir; 50 yaş altında 0-2.5 ng/mL, 50-59 yaş grubu için 0-3.5 ng/mL, 60-69 yaş için 0-4.5 ng/mL ve 70-79 yaş için 0-6.5 ng/mL (50). Catalona ve ark. (51) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 70-79 yaş grubunda yaşa özgü PSA aralığı kullanıldığında biyopsi sayısında %44 azalma sağlanmakta, ancak organa sınırlı kanserlerin %47'si atlanmaktadır. Bu atlanan hastaların %90'ının orta ve kötü diferansiye, diğer bir ifade ile klinik önemi olan tümörlü hastalar olduğu ve yaşam beklentisi 10 yıl ve fazla olan 70-72 yaş arasındaki hastaların tedavi edilmezlerse kanserden

etkilenebilecekleri ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar yaşa özgü PSA'nın tarama ve tanı için şu anda güvenli olmadığını göstermektedir.

**PSA dansitesi (PSAD):** Prostat kanseri tanısında kullanılan PSA türevlerinin en eskisi olan PSAD, ilk kez 1992 yılında Benson ve ark. (52) tarafından tanımlanmıştır. Kanser dokusunun BPH dokusundan daha fazla PSA salgılayacağı fikrinden yola çıkılmıştır. Amaç PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesidir. PSAD değeri serum PSA düzeyinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile elde edilir. Benson ve arkadaşları çalışmasında prostat kanserinin BPH'dan ayırımında PSAD için üst sınır değeri 0.15 ( $> 0.15$  iğne biyopsi endikasyonu) olarak önerilmiştir.

Normal prostat epitelinin gram başına ortalama 0,1 ng/mL, BPH dokusunun 0.3 ng/mL, kanser epitelini ise 3.5 ng/mL PSA salgıladığı gösterilmiştir (52). Catalona ve ark. (53) PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PSAD için 0.15 ng/ml sınır alınarak yapılan biyopsilerde, kanser yakalamama oranının %50'ye kadar çıkabileceğini bildirmişlerdir. Bu da PSAD'nın kullanımını sınırlamaktadır.

**PSA hızı (PSA velositesi-PSAV) ve PSA ikilenme zamanı (PSA doubling time PSA-DT):** Prostat spesifik antijen hızının tayini PSA'nın kanser tanısındaki özgülüğünü artırmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. İlk olarak Carter ve ark. (54) tarafından yapılan bir çalışmada, en az 2 yıl içerisinde, en az 3 PSA bakılarak hesaplanan PSA daki artışın 0.75 ng/mL/yıl ve üzerinde olması %95 özgüllük ve %72 duyarlılıkla prostat kanserini düşündürür.

Smith ve ark. (55) yaptığı prospektif tarama çalışmasında, PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan hastalarda PSA'daki artışın 0.75 ng/mL/yıl üst sınır değeri alındığında prostat kanseri tanısı konulmasında duyarlılık %79, özgüllük %66 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PSA  $> 4$  ng/mL olan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %63 ve %62'dir. Bu sonuç PSAV'nin, daha çok PSA değeri 4 ng/mL altında olan hastalarda yararlı olacağını düşündürmektedir. Ancak 2006 yılında yapılan çalışmalarda PSA  $< 4$  ng/ml olan hastalarda yıllık normal artışın 0,4 ng/ml/yıl olması gerektiği Loeb ve ark. (56) tarafından ortaya konmuştur. Prostat Kanseri tarama ile ilgili randomize bir Avrupa çalışmasında (ERSPC), düşük PSA değerlerinde erken evre prostat kanserini saptamak için PSAV'nin yeterli bir tarama aracı olmadığı gösterilmiştir (57).

PSAV'den en iyi şekilde yararlanmak için 12-18 ay arasında en az 3 ölçüm yapılması önerilmektedir (58).

PSA-DT serum PSA'sının zaman içindeki üstel artışını ölçer. Bu değer lokal nükslerde önemli bir belirteç olarak kullanılır (59).

PSA'nın kansere özgü olmaması, hesaplama zorluğu ve zaman içinde ve farklı yöntemlerle ölçülmesine bağlı değişiklikler PSAV'nin ve PSA-DT'nin kullanımını sınırlamaktadır (60).

**Serbest PSA (s PSA) ve serbest/total PSA (s/t PSA) Oranları:** Serbest PSA oranı, tetkikin kolay yapılması nedeni ile prostat kanseri tanısında çok kullanılmaktadır. Serumda t PSA'nın %5 kadarı serbest halde bulunur. s/t PSA serum PSA değerinin normal olduğu kişilerde kanser saptama duyarlılığını arttırmak için PSA değerinin 4-10 ng/mL olduğu durumlarda ise özgüllüğü arttırmak, gereksiz biyopsilerden kaçınmak amacıyla kullanılmaktadır.

Ortalama s/t PSA BPH'lı ve prostat hacmi >40 ml hastalarda %19, prostat kanserli ve prostat hacmi 40 mL'den fazla olan hastalarda %16, prostat kanserli ve prostat hacmi 40 mL'nin altında olan hastalarda ise %9 olarak rapor edilmiştir (61). Yine Catalona ve ark. (62) başka bir çalışmada eşik değer olarak %25 kabul edildiğinde, serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış ve %95 kanser saptama oranı elde edilmiştir. Partin ve ark. (63) tarafından yapılan bir diğer çalışmada yine PSA aralığı 4-10 ng/ml olan olgularda gereksiz biyopsiden kaçınma oranının %29 olduğu gösterilmiştir.

Pearson ve ark. (64) yaptığı çalışmada, kanser tespit edilmeden birkaç yıl önce serumları alınan hastaların s/t PSA oranı %22 iken, kanser tanısı sırasında bu oranın %15'e düştüğü bildirilmiştir. Kanser, klinik olarak belirginleştikçe, s PSA oranı düşmektedir.

### **Prostat Kanseri Antijeni 3 (PCA3)/Select Mdx**

Prostat kanseri antijeni 3 (PCA3) kodlanmayan bir mRNA'dır (65). PCA3, RNA'nın kanser hücrelerinin sitoplazmasında, yüksek dereceli PIN'de ve bazı normal hücrelerde bulunurken stromal hücrelerde bulunmamıştır (66). Prostat kanserli olgularda %10'dan az tümör volümü olan PCA3 mRNA'nın 11 kat yüksek oranda ekspresyon gösterdiği, %10'dan fazla tümör volümü gösterenlerde ise 66 kat fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (67). PCA3'ün sadece vücut sıvılarında gösterilmesi de idrar örneğinde de çalışılabileceğini akla getirmiştir (67). Bu testin PSA yüksekliği veya rektal muayene anormallığı nedeniyle daha önce prostat biyopsisi yapılarak, benign olarak raporlanan, fakat hala yüksek serum PSA değerleri gösteren hastalarda ikinci biyopsi kararı verilirken kullanılması önerilmektedir (68). Çeşitli eşik değerleri kullanılsa da "Food and Drug Administration" Şubat 2012'de bu değeri 25 olarak belirlemiştir (69). Haase ve ark. (70) 2007 yılında Avrupa Üroloji Kongresi'nde sundukları ve 2008 yılında yayınladıkları çalışmada eşik değerini 35 olarak almışlar ve duyarlılık ve

özgüllüğü en iyi yansıtan değer olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada PCA3 skoru <35 olanlarda biyopside tümör saptanma oranı %16, PCA3 skoru  $\geq$ 35 olanlarda ise %41 yani 2,5 kat fazla bulunmuştur.

Select MDX testi de benzer şekilde idrardan m RNA biyobelirteç izolasyonuna dayanmaktadır. HOXC6 ve DLX1 m RNA seviyeleri hem biyopside prostat kanseri varlığını hem de yüksek riskli kanser varlığını değerlendirmek için kullanılır (71).

### **İlave Serum Testleri**

PSA izoformu p2PSA ve 4 kallikrein (4K) skor testleri PSA değeri 2-10 ng/ml olan hastalarda gereksiz prostat biyopsisi sayısını azaltmak amaçlı olası prostat kanserinin saptanması amaçlı kullanılmaktadırlar (72).

### **Prostat Biyopsisi**

Prostat biyopsisi transrektal ya da transperineal olarak yapılır. İlk kez yapılacak olan bir prostat biyopsisi için iki kesin endikasyon vardır. Bunlar;

- Prostat muayenesinde sert nodül ya da asimetri gibi şekilsel anomali varlığı (genellikle daha agresif histoloji ile ilişkilidir) (Gleason  $\geq$  7).
- Yüksek serum PSA değeri

Patolojik PRM bulgusu varlığında prostat biyopsisi yapılması konusunda evrensel bir görüş birliği varken hangi PSA değerinde biyopsi gerektiği konusu halen tartışmalıdır. 2003'de yayımlanan "Prostate Cancer Prevention Trial" çalışmasından elde edilen verilere göre herhangi bir yaş aralığında prostat kanserini ekarte etmek için güvenli bir PSA eşik değeri olmadığı gösterilmiştir (73).

**Tekrar biyopsiler:** EAU kılavuzları re-biyopsi endikasyonları şunlardır:

- Artan ve /veya inatçı yüksek PSA
- Şüpheli PRM (% 5-30 kanser riski)
- ASAP saptanması (%40 kanser riski)
- Yoğun (çok odakta) prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) varlığı (%30 kanser riski)
- HGPN'e yakın atipik yapılar (PINATYP)
- Soliter bulgu olarak intraduktal karsinom
- Pozitif Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRI) bulguları



İkinci biyopsinin zamanlamasında hastanın klinik durumu ve ilk biyopsilerin patolojisi belirleyicidir. Kanser şüphesi çok yüksek ancak biyopsi negatif ise, bir sonraki biyopsinin 6 hafta sonra güvenle yapılabileceği bildirilmiştir (73).

**Satürasyon biyopsisi:** Literatürde satürasyon biyopsileri için önerilen odak sayısı 20 kordan fazladır. Satürasyon biyopsilerinde kanser saptama oranı %30-%43 arasındadır (74).

**Transizyonel zon biyopsisi:** Güncel bilgiler ışığında ilk biyopside transizyonel zon örnekleme yapılmaması fakat tekrarlayan biyopsilerde mutlaka yapılması önerilmektedir.

Prostat biyopsisi yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyon hematospermi, ikinci sıklıkta ise hematüri varlığıdır. Prostat biyopsi komplikasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir (75).

**Tablo 3. Prostat biyopsisi komplikasyonları**

<b>Komplikasyonlar</b>	<b>Etkilenen hasta yüzdesi</b>
Hematospermi	37,4
Hematüri>1 gün	14,5
Rektal kanama<2 gün	2,2
Prostatit	1,0
Ateş>38.5C	0,8
Epididimit	0,7
Rektal kanama>2 gün +/- cerrahi müdahale	0,7
Üriner retansiyon	0,2
Hastane yatışı gerektiren diğer komplikasyonlar	0,3

### **Transrektal Ultrasonografi (TRUS)**

TRUS prostat kanserinin tanısında güvenilir değildir. TRUS'un tanıda sistematik biyopsilerin yerini alacağına dair herhangi bir kanıt yoktur (76).

### **Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp MRI)**

Son yıllarda kullanımını giderek artan mp MRI sayesinde prostat kanserleri oldukça küçük boyutta olsa bile saptanmaktadır. T2 ağırlıklı görüntüleme lokal evreleme için en faydalı methodur. T3 evrenin tespitinde mp MRI düşük duyarlılık iyi bir özgüllük gösterir (77). MpMRI mikroskobik ekstraprostatik yayılımı tespit edemeyebilir. Periprostatik yağ içine doğru ekstansiyonun alanı arttıkça duyarlılığı artmaktadır. Fokal (mikroskobik) ekstraprostatik ekstansiyon için düşük derecedeki duyarlılıkları nedeniyle mp MRI düşük riskli hastalarda lokal evreleme için tavsiye edilmez (78). Özellikle negatif biyopsilere rağmen, prostat kanseri klinik şüphesi devam ediyorsa tekrar biyopsiden önce multiparametrik MRI çekilmesi önerilmektedir. EAU klavuzlarına göre multiparametrik MRI'nin sinir koruyucu cerrahi yapılacak hastaların seçim kararında kullanılması tavsiye edilmektedir (Derece B).

2015 yılında American College of Radiology (ACR), MRI görüntülerine göre prostat kanseri olasılıklarını içeren PI-RADS sınıflamasını oluşturmuştur (78).

Bu sınıflamaya göre:

- PI-RADS 1: Klinik anlamlı kanser ihtimali yok
- PI-RADS 2: Klinik anlamlı kanser ihtimali düşük
- PI-RADS 3: Klinik anlamlı kanser ihtimali orta
- PI-RADS 4: Klinik anlamlı kanser ihtimali yüksek
- PI-RADS 5: Klinik anlamlı kanser ihtimali çok yüksek şeklindedir.

### **N Evrelemesi Yönünden Tanı**

**Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI):** PSA >20 ng/mL, Gleason skoru 8-10 arasında olan hastalarda lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için BT kullanılabilir (79). Lokal yayılımı değerlendirmek açısından doğruluk oranı düşüktür. BT nin ektrakapsüler yayılımın değerlendirilmesinde duyarlılığı %55-75, seminal vezikül invazyonunun (SVI) değerlendirilmesinde ise duyarlılığı %19-36'dır (80).

Diffüzyon ağırlıklı MRI normal büyüklükteki lenf nodlarında metastazı saptayabilir ancak negatif diffüzyon ağırlıklı MRI lenf nodu metastaz varlığını ekarte edemez (81).

**Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT):** Lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde 11C veya 18F-Choline PET-BT'nin özgüllüğü iyidir fakat duyarlılığı düşüktür (%10-73) (82,83). 609 hastayı içeren bir meta-analizde pelvik lenf nodu metastazları için Choline PET-BT yapılmasında duyarlılık %62 özgüllük %92 bulunmuştur (84).

Yine son yıllarda ülkemizde de kullanıma giren Ga-68 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET-BT'nin prostat kanserinde lenf nodu metastazlarını belirlemede oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. Herlemann ve ark. (85) cerrahi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET-BT'nin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki rolünü araştırdıkları 20'si primer, 14'ü ise sekonder lenfatik disseksiyon yapılan hasta grubunda histopatoloji ile yapılan değerlendirmede Ga-68 PSMA PET-BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri %84 ve %82 olarak bulunmuştur.

### **M Evrelemesi Yönünden Tanı**

**Kemik sintigrafisi:** 99 mTc kemik sintigrafisi prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarını tespit etmek için kullanılan en duyarlı ve en yaygın metodlardan biridir (86). Kemik radyografisinde metastazın görülebilmesi için kemiğin en az %50'sinin metastatik

tutulumu olması gerekirken, sintigrafide %10'luk bir tutulum tanı için yeterlidir (87). Serum PSA değeri 20 ng/mL'nin altında olan hastalarda kemik metastazı olasılığı %0.8'dir (88). Her ne kadar PSA'nın kemik metastazlarını öngörmeye çok kuvvetli bir parametre olmadığı bilinse de serum PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında olanlarda kemik metastazı olasılığının çok düşük olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla asemptomatik ve PSA değeri düşük olan hastalarda kemik sintigrafisinin yapılmaması önerilir. Fakat yüksek GS'li hastalarda kemik sintigrafisi önerilmektedir (88). Kemik sintigrafisinde tespit edilen metastazların yeri ve sayısı, prognoz açısından da önemli bir göstergedir. Metastaz sayısı 6'dan az ve vertebra ile sınırlı hastalarda hormonal tedaviye daha iyi yanıt alınır (89).

Semptomatik hastalarda PSA seviyeleri, GS ve klinik evreden bağımsız olarak kemik sintigrafisi yapılmalıdır (90).

**18F-sodyum florür PET, PET/CT, kolin PET/CT ve manyetik rezonans görüntüleme:** 18F-sodyum florür PET veya PET/CT kemik metastazlarını saptamada kemik sintigrafisine benzer özgüllük ve kemik sintigrafisinden yüksek duyarlılık gösterir. Bununla birlikte kolin PET/CT'den farklı olarak lenf nodu metastazlarını saptamaz (91).

Yapılan bir meta analizde MRI'nin kemik metastazlarını saptamada kolin PET/CT'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada kemik metastazlarını saptamada en yüksek özgüllüğe kolin PET/CT'nin sahip olduğu gösterilmiştir (92).

**Tablo 4. Kemik metastazlarının tespitinde değişik görüntüleme yöntemlerine göre duyarlılık ve özgüllük oranları**

Görüntüleme Yöntemi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Güvenlik Aralığı
Kemik Sintigrafisi	78	85	95% (0.73-0.83)
Choline PET/CT	91	99	95% (0.83-0.96)
MRI	97	95	95% (0.91-0.99)

**PET/CT:** Pozitron emisyon tomografisi, **MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme

**Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/CT:** Prospektif çok merkezli bir çalışmada primer evreleme için değerlendirilen 108 hastada PSMA PET/CT tetkiki sonrasında sırasıyla hastaların %25 ve %6'sında ek lenf nodu ve kemik/visseral metastazlar tespit edildi (93).

## **PROSTAT KANSERLERİNDE EVRELEME**

Prostat kanserinin tedavisinde evrelendirme çok önemlidir. Organa sınırlı lokalize hastalıkta radikal tedavi yöntemleri tercih edilirken, organ dışına çıkmış tümörlerde tedavi

yaklaşımı çok daha farklıdır. Klinik evrelemede PRM, TRUS eşliğinde biyopsi, PSA ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanır.

Günümüzde UICC (Union International en Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. UICC sınıflaması sadece adenokarsinomları içerir. AJCC sınıflandırması prostatın sarkomlarını ya da değişici epitel karsinomlarını kapsamayıp, adenokarsinom ve çeşitli diğer histolojik tipleri içerir.

Prostat kanserinde patolojik evrelendirme (pTNM) ve klinik evrelendirme (cTNM) aynı şekilde değerlendirilir (94).

2017 TNM Sistemi;

- Primer Tümör (T)
- TX Primer tümör değerlendirilemez
- T0 Primer tümörün kanıtı yok
- T1 Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör
- T1a Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
- T1b Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
- T1c Yüksek PSA seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
- T2 Tümör prostat içinde sınırlı ve palpe edilebilir
- T2a Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var
- T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her 2 lobda yok
- T2c Her iki lobda da tümör invazyonu var
- T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör
- T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı) mikroskopik mesane boynu tutulumunu da içermekte
- T3b Tümör seminal vezikül/vezikülleri tutmuş
- T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: Eksternal sfinkter, rektum levator kaslar ve/veya pelvik duvar
- Bölgesel Lenf Nodları (N)
- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
- N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

- Uzak Metastaz(M)
- MX Uzak metastaz değerlendirilemez
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var
- M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var
- M1b Kemik metastazı var
- M1c Diğer alan metastazı var

Parmakla rektal muayene, prostat kanserinin lokal yayılımını değerlendirmek için rutin olarak yapılmalıdır. Evrelemede PRM'nin kullanımı ilk defa Whittmore tarafından tarif edilmiş (94), 1975 yılında Jewett, tümörün PRM'de lokal yayılımına göre ilk sınıflamasını yapmıştır (95). PRM, yapan kişiye bağlı bir bulgu olduğu için evrelemede hata oluşabilir. Partin ve ark. (96) tarafından yapılan, 565 hastayı içeren çalışmada, PRM ve radikal prostatektomi (RP) tek bir ürolog tarafından yapılmış ve patolojik değerlendirmeye göre PRM'nin lokalize hastalığı tespit etme oranı araştırılmıştır. PRM sonrası lokalize (T2) olarak tanımlanan hastaların RP spesimenlerinin patolojik incelemesi sonucu %52'si organa sınırlı, %31'i kapsüle penetre, %17'si seminal veziküle invaze veya lenf nod tutulumu pozitif olarak bulunmuştur (96). Aynı seride PRM ile ekstraprostatik yayılım (T3) tahmin edilen 36 hastanın patolojik incelemesi %19 organa sınırlı, %36 kapsüle penetre, %45 seminal veziküle invaze olarak rapor edilmiştir. Yani PRM'nin organa sınırlı hastalığı tahmin etmedeki duyarlılığı %52, özgüllüğü ise %81 olarak bulunmuştur (96).

Parmakla rektal muayene ile tespit edilen prostat kanseri genellikle büyük hacimli (ortalama 3 cc) ve ilerlemiştir (2/3'si ekstrakapsüler) . Sadece PSA yüksekliği nedeniyle tanı konulan prostat kanseri (cT1c) ise sıklıkla düşük hacimli (ortalama 1 cc) ve organa sınırlıdır (%70) (96).

Serum PSA değerinin klinik ve patolojik evre ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmişse de, hasta bazında PSA tek başına evreleme amaçlı yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (96). RP serilerinde, patolojik evre ve serum PSA ilişkisine bakıldığında, organa sınırlı hastalık olma olasılığı PSA değeri 4 ng/ml'den düşük olan hastalarda %70-80, PSA değeri 4-10 ng/mL olan hastalarda %50, PSA değeri 10 ng/mL'den yüksek olan hastalarda ise %30 olarak bulunmuştur (96,97).

TRUS eşliğinde yapılan iğne biyopsisi prostat kanserinin tanısında en önemli basamağı oluşturur. Fakat lokal evreleme açısından PRM ile TRUS arasında belirgin bir fark yoktur (98).

Sadece seçilmiş hasta gruplarında nörovasküler demet veya SVİ TRUS eşliğinde direkt biyopsi ile tespit edilebilir.

Prostat kanserinde lokal yayılımı belirlemek için çeşitli nomogramlar üretilmiştir. Bunlardan en çok kullanılan Partin nomogramıdır (96). Bu nomogram yaş, serum PSA değeri, biyopsideki GS ve PRM ile belirlenen klinik evre verilerini kullanarak patolojik evreyi ‘organa sınırlı’, ‘kapsül tutulumu’, ‘seminal vezikül tutulumu’, ve ‘lenf nod tutulumu’ gruplarına ayırarak tanımlamaktadır. EAU prostat kanserini PSA, GS ve evreye göre düşük, orta ve yüksek risk risk sınıflarına ayırmıştır. Bu gruplar Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için Avrupa Üroloji Derneği’nin biyokimyasal rekürrens risk grupları**

<b>Düşük Risk</b>	<b>Orta Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>
PSA 10 ng/ml altında ve Gleason skoru 7’nin altında (ISUP Evre 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 (ISUP Evre 2/3)veya cT2b	PSA 20 ng/ml üzerinde veya Gleason skoru 7’nin üzerinde (ISUP Evre 4/5) veya cT2c	Herhangi bir PSA ve Gleason skoru cT3-4 veya cN+
Lokalize	Lokalize	Lokalize	Lokal İleri Evre

**PSA:**Prostat spesifik antijen, **ISUP:**International Society of Urological Pathology

## **PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ**

### **Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi**

Lokalize prostat kanseri tanısı konulduktan sonra, ürolog hastayla görüşüp olası tedavi alternatiflerini, kür oranlarını, komplikasyonları ,takip sürecini geniş bir şekilde anlatıp, hastanın beklentilerine göre kendisi için en doğru kararı vermesine olanak sağlamalı ve bunu düşünmesi için hastaya yeterince zaman vermelidir.

Lokalize hastalıkta 10 yıldan fazla ömür beklentisi halinde definitif tedavi düşünülmelidir.

Günümüzde lokalize prostat kanserinin altın standart tedavisi RP’dir. Diğer tedavi seçenekleri aktif izlem ve radyoterapidir.

### **Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve İzleyerek Bekleme**

Prostat kanseri taramalarının aktif şekilde yapılması ve PSA’nın klinik kullanıma girmesiyle hastalığa erken tanı konulması mümkün olmuştur. Tedavi seçeneklerinin maliyetleri ve yan etkileri, hastalığın bazı alt gruplarının nispeten yavaş seyri ile beraber düşünüldüğünde prostat kanserinde girişimsel tedavi dışında takip protokolleri de klinik kullanıma sunulmuştur. Aktif izlem ve izleyerek gözlem iki farklı hasta grubu için planlanmış takip seçenekleridir. Aktif

izlem özellikle genç yaşta, düşük riskli tümöre sahip hastalarda tedavinin yan etkilerini de düşünerek tekrar biyopsiler ve PSA ölçümleriyle hastayı takip ederek tedaviyi en doğru zamanda yapmaya çalışmaktır. İzleyerek bekleme ise doğal yaşam süresinde muhtemelen prostat kanserine bağlı bir sağlık problemi yaşamayacak bireylerde radikal tedavi seçeneğini tamamen kaldıran ve sadece gelişmesi durumunda komplikasyonlara müdahale eden bir yaklaşımdır.

Aktif izlem için EAU tarafından önerilen ölçütler şunlardır (99,100):

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

İzleyerek bekleme ise radikal tedavi uygulanmayacak olan, beklenen yaşam süresi kısa olan hastalarda uygulanabilecek bir seçenektir. Hastalarda şikâyetler gelişene dek ek bir takibe gerek yoktur. Bu hastaların bir kısmı prostat kanserine bağlı şikâyetler gelişmeden doğal yollardan hayatlarını kaybederler (101). İzleyerek gözlem bu hasta grubunda tedavinin getireceği gereksiz yan etkilerden ve risklerden hastayı korumayı amaçlamıştır.

### **Prostat Kanserinin Tedavisinde Radikal Prostatektomi**

Prostat kanserinin cerrahi tedavisi RP'dir. İlk tanımlandığı dönemlerde sıklıkla perineal yaklaşımla yapılan bu operasyon zamanla açık retropubik, laparoskopik ve günümüzde yaygın olarak robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) olarak uygulanmaktadır. Beklenen yaşam süresi yüksek hastalarda yapılan RP sonucu en iyi onkolojik sonuçlar ve kabul edilebilir hayat kalitesi izlenmektedir. Sonuç olarak RP, tüm risk gruplarında beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerindeki hastalara önerilen tedavi seçeneğidir (99,100).

### **Prostat Kanserinin Tedavisinde Radyoterapi**

Radyoterapi (RT) cerrahi tedavi ve aktif izlem dışında bir seçenek olarak tüm risk gruplarındaki metastatik olmayan hastalarda uygulanabilir. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalara RT ile beraber hormonoterapi (HT) de verilmektedir. RT'nin uzun dönem sonuçları günümüzde cerrahi ile kıyaslanabilecek durumdadır (102).

## **Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi**

Kastre düzeyde serum testosteron düzeyi elde edilmesine rağmen birer hafta arayla bakılan 3 ardışık PSA değerinde nadir seviyenin  $>50\%$ 'si kadar artışı veya PSA $>2$  ng/ml olması kastrasyona dirençli prostat kanseri olarak tanımlanır (103). Günümüzde kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde docataxel, abirateron, enzalutamid ve cabazitaxel kullanılmaktadır (104).

## **Tedaviden Sonra Yükselen PSA**

Lokalize prostat kanserinde, lokal definitif tedaviden sonra PSA düzeylerindeki herhangi bir artış, rekürren hastalığı belirleyen en erken ve güvenilir belirteçtir. Bu durumda biyokimyasal rekürrens (BKR) söz konusudur. Prostat kanserinin erken tanısındaki ve lokal definitif tedavilerdeki gelişmelere rağmen, hastaların 1/3'ünde BKR görülmektedir. BKR, definitif lokal tedavilerden sonra PSA'nın yüksek kalması ya da beklenen düşüşten sonra tekrar yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. Klinik ve patolojik faktörlerin analizi BKR'nin olasılığını ve şeklini öngörmede yol gösterici olabilir.

## **RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI BİYOKİMYASAL REKÜRRENS**

Radikal prostatektomi sonrası PSA'nın 0.1 ng/ml'nin altına düşmesi, ölçülemez düzey ve kür olarak kabul edilmektedir (105,106). Lokalize hastalıkta RP sonrası PSA'nın ölçülemez düzeye inmemesi, iki nedenle olabilir:

1. Hastada rezidüel tümör dokusu varlığı
2. Apeks bölgesinde veya mesane boynunda benign prostat dokusu varlığı

Ancak rezidüel 'benign' dokuların PSA'yı  $>0.2$  ng/ml'ye çıkarmadığı da gösterilmiştir. Fakat yüksek kalan PSA değerini rekürrens varlığı içinde düşünmek yanlış olur. Diğer taraftan da PSA'nın ölçülmez düzeylere inmesi hastanın kür olduğu anlamına da gelmez. PSA nüksünü tanımlayabilmek için çeşitli eşik değerler belirlenmiştir. Bu anlamda  $> 0.1$  ng/ml,  $> 0.2$  ng/ml,  $>0.4$  ng/ml, ve  $0.5$  ng/ml değerleri üzerinde çalışılmıştır. Freedland ve ark. (107) ameliyat sonrası PSA değerinin  $> 0.2$  ng/ml olması durumunda 3 yılda ek PSA yükselmesinin hastaların tamamında olacağını göstermiş ve bu nedenle eşik değerin  $>0.2$  ng/ml olması gerektiğini vurgulamışlardır. EAU kılavuzunda da, RP sonrası ardışık 3 serum PSA düzeyinin  $>0.2$  ng/ml olmasının, rezidüel veya rekürren hastalık anlamına geldiği belirtilmiştir (108).

2019 EAU kılavuzlarına göre RP'den sonra olası metastazları ön gören eşik PSA değeri 0,4 ng/ml olarak kabul edilmiştir (109).



RTOG-ASTRO Phoenix Konsensus Konferansı primer RT tedavisinden sonra hormonal tedavi uygulanan ya da uygulanmayan hastalarda PSA başarısızlığını PSA'nın nadir değerden 2 ng/ml ve üzerinede olması şeklinde tanımlamaktadır (110).

### **Radikal Prostatektomi Sonrası Rekürrensi Öngören Faktörler**

Biyokimyasal rekürrens açısından riskli kabul edilen ameliyat öncesi kriterler vardır. Bunlar; ekstrakapsüler yayılım, pozitif cerrahi sınır, yüksek PSA, yüksek GS, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu tutulumudur. Bir çalışmada RP yapılan hastaların 5 yıllık PSA rekürrensi; VS tutulumu olanlarda %68, pozitif cerrahi sınır olanlarda %26, ve organa sınır hastalıkta %9 olarak bulunmuştur (111). Partin ve ark. (112) bir çalışmalarında ameliyat öncesi PSA düzeyleri <4, 4-10, 10-20, ve >20 ng/ml olan hastalardaki patolojik organa sınırlılık oranlarını sırasıyla; %64, %50, %35 ve %16 olarak bulmuşlardır. GS ile patolojik evre arasındaki ilişki araştırılmıştır. GS ≤6, 7 ve ≥8 olanlarda organa sınırlılık oranı sırasıyla; %55, %29 ve %17 olarak bulunmuştur. Simon ve ark. (113) çalışmalarında, cerrahi sınır pozitif olan hastalarda BKR %19 iken, negatif olanlarda %7 olarak bulunmuştur.

Biyokimyasal rekürrens olmuşsa bunun klinik hastalığa dönüşme süresi, eğer dönüşecekse, 6-48 ay arasında olmaktadır. Ancak özellikle lokal hastalıkta bazen tedavinin erken yapılması gerekebilir. Bu nedenle nüksün lokal veya metastatik olduğunu anlamaya çalışılmalıdır ki, bunun için görüntüleme yöntemleri ve biyopsi incelemeleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bazı ameliyat öncesi parametreler ile ameliyat sonrası seyir önemlidir. Pound ve ark. (114) BKR olan hastaların yaklaşık üçte birinin lokal hastalık belirtileri gösterdiğini; %70'nin ise, tek başına ya da lokal nüksle birlikte uzak metastaz olduğunu rapor etmişlerdir.

Radikal Prostatektomiden sonra BKR gelişen tüm hastalarda klinik rekürrens gelişmeyecektir (115).

Büyük sayıda hastayı içeren iki çalışmada RP yapılan ve BKR gelişen hastaların %23-34'ünde klinik rekürrens gelişmiş ve neticede %6'sı prostat kanseri nedeniyle kaybedilmiştir.

Radikal Prostatektomi sonrası sadece PSA rekürrensi varlığında metastaz ve pozitif cerrahi sınır için risk faktörlerini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. 3 aydan az PSA-DT, SVİ, spesmen GS 8-10 olması veya PSA rekürrensine kadar geçen zamanın 3 yıldan az olması metastaz ve pozitif cerrahi sınır için yüksek risk faktörleridir. Tersine PSA rekürrensine kadar geçen süre 3 yıldan fazla ise, spesmen GS<7 ise, organ sınırlı hastalık veya sınırlı ekstrakapsüler yayılım varsa ve PSA-DT>12 ay ise metastaz ve pozitif cerrahi sınır riski düşüktür (116).

Radyoterapi sonrası PSA rekürrensi varlığında, PSA-DT 3 aydan düşük ise biyokimyasal progresyona kadar geçen süre 3 yıldan az ise, biyopside GS 8-10 ise veya klinik evre T3b-T4 ise metastaz veya pozitif cerrahi sınır riski yüksektir. Tersine PSA-DT >15 ay, biyopsi GS <7, klinik evre <T3a ve BKR'e kadar geçen süre >3 yıl ise metastaz ve pozitif cerrahi sınır riski düşüktür (117).

### **Rekürrensi Belirlemede Muayene ve İnceleme Yöntemleri**

Parmakla rektal muayene, anastomoz alanı biyopsisi ve TRUS, BT ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri, rekürrens alanının ve yayılım derecesinin tayininde çok değerli incelemeler değilse de; çoğu zaman tanının bu yaklaşımlardan bazılarıyla desteklenmesi gerekir. PRM, bu anlamda, en kolay olan ve değişik derecelerde pozitif bulgu veren bir testtir. Öbek ve ark. (118) anormal PRM bulgularının ancak ölçülebilir PSA düzeyinde mümkün olduğunu göstermişlerdir. PRM'nin ancak PSA yükselmesi durumunda yapılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmuştur. Bir çalışmada PRM'nin TRUS'tan daha az duyarlı ancak daha özgül olduğu gösterilmiştir (119). BKR'si olan hastalarda PRM ile birlikte TRUS'un da yapılması çoğu kez gereklidir. TRUS'un en önemli katkısı anastomoz hattı biyopsisine kılavuzluk etmesidir. Prostatik fossanın normal bulunduğu TRUS bulgularında %20 pozitif biyopsi oranı bulunurken, şüpheli lezyon olanlarda bu alan %62 bulunmuştur (120). Anastomoz hattı biyopsisi PSA yükselmesi olan ve/veya PRM-TRUS bulguları negatif olan hastalara yapılması gerekirken, negatif bir biyopsi lokal rekürrensi, pozitif biyopsi de uzak metastazı ekarte etmez.

Biyokimyasal rekürrensi olan hastalarda rekürrensin yerini net olarak ve zamanında gösteren görüntüleme yöntemi yoktur. Cher ve ark. (121) PSA 40-50 ng/ml'ye ulaşana kadar pozitif kemik sintigrafisi olasılığının <%5 olduğunu söylemişlerdir. Bugün hasta asemptomatik ve PSA < 20 ng/ml ise sintigrafi yapmak gereksiz fikri yaygın olsa da, temel değerlendirme amacıyla yapılması da yanlış değildir. BT ancak PSA > 20 ng/ml olduğunda yapılmalıdır (122). MRI ve MR spektroskopisi nodal ve kemik metastazlarını iyi gösterse de, bunlar erken PSA rekürrenslerinde yol gösterici olamayabilirler.

Bütün bu karmaşık ve pahalı yöntemlerin BKR hakkında sağlıklı fikir vermemeleri nedeniyle, tanı ve lokalizasyon anlamında halen PSA seyri ve öngörülse faktörlerin kullanımı devam etmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 08.05.2007 ile 16.08.2017 tarihleri arasında başvuran, anormal PRM bulgusu ve/veya serum PSA yüksekliği nedeniyle yapılan TRUS eşliğinde biyopside prostat adenokarsinomu tanısı alan sonrasında RP uygulanan 216 hasta etik kurul onayı (Ek-I) alınarak çalışmaya dahil edildi.

Araştırma sırasında bu hastaların; yaş, serum total PSA, biyopsi patoloji raporu, RP patoloji raporu, HT ve RT tedavi süreleri ve tipleri not edildi.

Olguların yaşı, ameliyat öncesi biyopsi sonuçları, ameliyat tarihi, ameliyat sonrası takip durumları, takip süreleri, son kontrol tarihleri, yaşayıp yaşamadıklarına dair son veriler, Üroloji ve Radyasyon Onkolojisi poliklinik kayıtları ve Ölüm Bildirim Sistemi incelendi. Olgulara ait preoperatif ve postoperatif serum PSA değerleri, PSA değerlerinde nüks saptanan hastalarda ameliyattan nükse kadar geçen süre, hastalara uygulanan tedavi protokolleri incelendi ve kayıt altına alındı

Hastalar PSA ve GS değerlerinden yararlanılarak, D'Amico sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli grupta olacak şekilde 3 gruba ayrıldı,

Prostat biyopsisi işlemi öncesinde hastalara, işlem ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verildi. Tüm hastalardan onam formu alındı. Biyopsi öncesinde hastalara bağırsak temizliği için lavman uygulandı. Biyopsi sol lateral dekübitus diz-dirsek pozisyonunda, 18 Gauge 30 cm otomatik biyopsi iğnesi kullanılarak alındı. Tüm hastalara aynı protokol uygulandı ve hiçbir hastada intravenöz sedasyon ve narkotik analjezik ihtiyacı olmadı. Hastalardan biyopsi; 6-36 kadran olarak planlandı; sırasıyla sağ taban lateral, sağ taban orta, sağ orta lateral, sağ orta orta, sağ apex lateral, sağ apex orta, sol taban lateral, sol taban orta, sol orta lateral, sol orta orta, sol apex lateral, sol apex orta olacak şekilde alındı. Alınan parçalar

önceden hazırlanmış ve içerisine %10 formol koyulmuş ve ayrı ayrı numaralandırılmış şişelere koyuldu.

Çalışmaya alınan hastaların cerrahi işlemleri genel anestezi altında gerçekleştirildi ve elde edilen dokular kesin tanı için patoloji laboratuvarına gönderildi ve TNM evrelemesine göre prostat kanseri tümör evrelemesi yapıldı. TNM tümör evreleme sistemine göre lokal ve lokal ileri evrede olanlar bir grup, metastatik evre diğer bir grup şeklinde oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi.

Bu parametrelere ulaşım hastane merkezi web ağı ENLIL üzerinden patoloji sonuçlarına ulaşım ve dosya taraması ile sağlandı.

Genel sağ kalım tanı anından ölüme ya da son izlem süresine kadar geçen süre, nüksüz sağkalım ise postoperatif dönemde iki ayrı ölçümde PSA değerinin  $\geq 0.2$  ng/ml üzerinde saptanmasıyla biyokimyasal nüks gösteren hastaların nüksüne ya da ölümüne kadar geçen süre olarak ifade edildi. Tüm veriler istatistiksel analiz için sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Saptanan histopatolojik özellikler ve elde edilen klinik ve prognostik veriler karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 for Windows (IBM, Chicago, IL, USA Lisans No:Z125-3301-14) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, kategorik verilerin karşılaştırılmasında parametrik değerler arasındaki ilişkiyi incelemeye chi-square testi, parametrik olmayan iki grubun karşılaştırılmasında Fisher exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni etkileme oranı için lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağ kalım olasılıklarının hesaplanmasında Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında incelendi.  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı,  $p > 0,05$  istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya tanısal PSA (taPSA) değeri >1 ng/dl üzerinde olan prostat kanseri nedeniyle opere edilen 216 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların taPSA değerleri ortalama  $12,0 \pm 15,29$  ng/dl olarak bulunurken, en düşük değer 1 ng/dl, en büyük değer ise 150 ng/dl olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların preoperatif prostat biyopsisi sonrası patolojide incelenen Gleason skorlarının dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

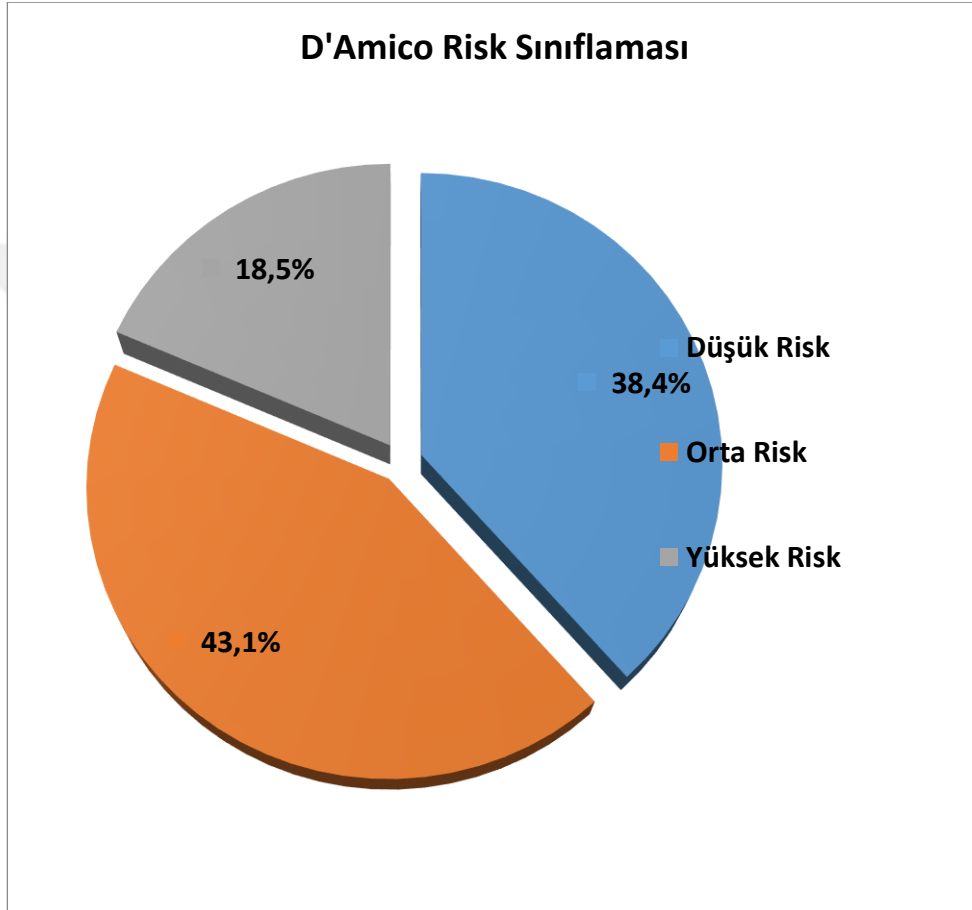
**Tablo 6. Tanısal Gleason skorlarının dağılımı**

Gleason Skoru	Gleason 1 (n=194)		Gleason 2 (n=194)		Toplam Gleason Skoru (n=212)	
	n	%	n	%	n	%
0						
1						
2	17	% 8,76	9	% 4,6		
3	129	% 66,49	126	% 64,9		
4	42	% 21,65	49	% 25,3	3	% 1,42
5	6	% 3,09	10	% 5,2	21	% 9,91
6					103	% 48,58
7					55	% 25,94
8					18	% 8,49
9					9	% 4,25
10					3	% 1,42

n: Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların D'amico risk sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde: %38,4 (n=83)'ünün Düşük Risk Grubunda, %43,1 (n=93)'inin Orta Risk Grubunda ve % 18,5 (n=40)'inin ise Yüksek Risk Grubunda olduğu bulundu (Şekil 3).

Çalışmaya alınan hastaların %50,9 (n=110)'unun D'amico risk sınıflamasına göre lokalize grupta, %49,1 (n=106)'inin ise lokal ileri grupta olduğu bulundu.



**Şekil 3. D'amico risk sınıflamasına göre hastaların dağılımları**

Çalışmaya alınan hastaların prostat biyopsileri sonrasında patoloji incelemesinde %40,3 (n=87) hastanın perinöral invazyonlarının sorgulandığı ve bu hastaların %34,5 (n=30)'sinde perinöral invazyon varlığı tespit edildi.

Bioopsi sonuçlarındaki kadran sayılarının ve pozitiflik oranı değerlerinin dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Biyopsi materyalinde kadran sayılarının ve pozitiflik oranlarının dağılımı**

	<b>n</b>	<b>Ort ±SS</b>	<b>Minimum-Maksimum</b>
<b>Kadran Sayısı</b>	165	12,2±3,61	6-36
<b>Kadran Sayısındaki Pozitiflik</b>	165	4,2±2,93	1-15
<b>Kadran Pozitifliği Yüzdesi (%)</b>	165	35,3±23,2	5-100
<b>En Küçük Yüzde</b>	159	21,1±17,7	1-80
<b>En Büyük Yüzde</b>	159	60,2±28,8	2-100

**Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **n:** Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların prostat kanseri tanısı sonrası ortalama 74,2±121,4 günde operasyona alındığı bulundu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların cerrahi sonrası PSA (csPSA) değerleri ortalama 0,33±1,5 ng/dl olarak bulunurken, en düşük değer 0 ng/dl, en büyük değer de 15,7 ng/dl olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların cerrahi sonrası Gleason skorlarının dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Cerrahi sonrası doku örneğindeki Gleason skorlarının dağılımı**

<b>Gleason Skoru</b>	<b>Gleason 1 (n=216)</b>		<b>Gleason 2 (n=216)</b>		<b>Toplam Gleason Skoru (n=216)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	1	%0,5	1	%0,5	1	%0,5
<b>1</b>						
<b>2</b>	15	%6,9	10	%4,6		
<b>3</b>	138	%63,9	106	%49,1		
<b>4</b>	51	%23,6	74	%34,3		
<b>5</b>	11	%5,1	25	%11,6	24	%11,1
<b>6</b>					72	%33,3
<b>7</b>					71	%32,9
<b>8</b>					22	%10,2
<b>9</b>					23	%10,6
<b>10</b>					3	%1,4

**n:** Hasta sayısı

Çalışmaya katılan hastaların RP sonrası patolojileri incelendiğinde hastaların %73,6 (n=159)'sında perinöral invazyon varlığı tespit edildi.

Cerrahi öncesi prostat biyopsi patolojisinde perinöral invazyon varlığı sorgulanan 87 hastanın cerrahi sonrası perinöral invazyon varlıkları sorgulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu bulundu (p=0,002). Cerrahi öncesi tanısal perinöral invazyon varlığı tespit edilen (n=30) olguların %93,3 (n=28)'ünde cerrahi sonrası patolojilerinde de perinöral invazyon varlığı tespit edilirken, cerrahi öncesi tanısal perinöral invazyon görülmeyen (n=57) olguların ise %63,2 (n=36)'ünde cerrahi sonrası patolojilerinde de perinöral invazyon varlığı tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 9. Cerrahi öncesi ve sonrası doku örneklerindeki perinöral invazyon varlığının karşılaştırılması**

		Cerrahi Öncesi Perinöral İnvazyon Varlığı (n=87)				p*
		Var (n=30)		Yok (n=57)		
		n	%	n	%	
Cerrahi Sonrası Perinöral İnvazyon Varlığı (n=87)	Var (n=64)	28	93,3%	36	63,2%	0,002
	Yok (n=23)	2	6,7%	21	36,8%	

\* Kikare test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, n:Hasta sayısı

Çalışmaya katılan 216 hastanın tamamına RP uygulanmış olup 215 hastanın patolojisi adenokarsinom olarak bulunurken 1 hastada malignite saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastaların cerrahi sonrası gelen patolojilerindeki TNM evrelemesi dağılımları Tablo 10'da gösterilmiştir.



**Tablo 10. Tümör Nod Metastaz evrelemesi dağılımları**

		<b>n</b> <b>(n=216)</b>	<b>%</b>
<b>T</b>	<b>1c</b>	7	% 3,24
	<b>2a</b>	5	% 2,31
	<b>2b</b>	2	% 0,93
	<b>2c</b>	92	% 42,59
	<b>3a</b>	73	% 33,80
	<b>3b</b>	36	% 16,7
	<b>4a</b>	1	% 0,46
<b>N</b>	<b>N0</b>	211	% 97,69
	<b>N1</b>	5	% 2,31
<b>M</b>	<b>M0</b>	216	% 100
	<b>M1</b>	0	% 0

**T:** Tümör, **N:** Lenf nodu, **M:** Metastaz. **n:**Hasta sayısı

Çalışmaya katılan hastaların RP sonrası patolojileri incelendiğinde hastaların %16,7 (n=36)'sinde seminal vezikül invazyonu varlığı, %51,4 (n=111)'inde ise cerrahi sınır pozitifliği tespit edildi.

Operasyon sonrasında hastaların %44,9 (n=97)'una ortalama 65,8±2,73 Gy dozunda radyoterapi uygulandığı, %38 (n=82)'ine de hormon tedavisi uygulandığı bulundu (Tablo 11).

**Tablo 11. Cerrahi sonrası Radyoterapi ve Hormon tedavisi dağılımı**

<b>Radyoterapi Amacı</b>	n=97	%
Postoperatif	61	% 62,9
Kurtarma	36	% 37,1
<b>Hormon Tedavisi</b>		
Löprolid asetat	16	% 7,41
Goserelin asetat	15	% 6,94
Löprolid asetat veya Goserelin asetat ile beraber Bikalutamid	51	% 23,61

n: Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların cerrahi ve medikal tedavileri sonrası progresyonları incelendiğinde %21,8 (n=47)'inde progresyon olduğu, %78,2 (n=169)'inde ise progresyonun olmadığı bulundu. Progresyon görülen hastaların %97,8 (n=46)'inde biyokimyasal progresyon, %10,6 (n=5)'sında ise klinik progresyon olduğu bulundu. Bu hastaların %8,5 (n=4)'ünde ise hem klinik hem de biyokimyasal progresyon tespit edildi (Tablo 12).

**Tablo 12. Hastaların progresyon dağılımı**

	n	%
<b>Progresyon Görülmeyen</b>	<b>169</b>	<b>%78,2</b>
<b>Progresyon Görülen</b>	<b>47</b>	<b>%21,8</b>
<i>Biyokimyasal</i>	46	%97,8
<i>Klinik</i>	5	%10,6
<i>Klinik + biyokimyasal progresyon</i>	4	%8,5

Çalışmaya katılan ve progresyon tespit edilen hastalara progresyon tespiti sonrasında uygulanan tedavilerin dağılımları Tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo 13. Hastaların progresyon sonrası tedavi dağılımı**

<b>Progresyon sonrası tedavi (n=47)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>HT (Löprolid asetat veya Goserelin asetat )</b>	11	%23,4
<b>RT</b>	7	%14,9
<b>HT+RT</b>	29	%61,7

**HT:**Hormonoterapi, **RT:**Radyoterapi, **n:**Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların %21,3 (n=46)'ünde nüks PSA değeri tespit edilirken nüks PSA değerinin ortalama  $6,26 \pm 15,78$  ng/dl olduğu bulundu.

Progresyon sonrası tekrar tedavi alan 47 hastanın progresyon tedavisi sonrası PSA değeri ortalaması  $3,84 \pm 14,85$  ng/dl bulundu.

Progresyon tedavisi sonrası 47 hastanın %93,6 (n=44)'sının PSA değerinin 0,2 ng/dl'nin altına düştüğü, % 6,4 (n=3)'ünün ise PSA değerinin 0,2 ng/dl üzerinde kaldığı tespit edildi.

Çalışmaya katılan hastalarda tanı sonrası  $686,62 \pm 833,52$  günde, cerrahi sonrası ise  $589,8 \pm 831,12$  günde progresyon geliştiği bulundu.

Çalışmaya katılan hastalarda progresyon varlığına göre cerrahi sonrası T evrelemelerinin dağılımlarının karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir. Hastalar progresyon durumuna göre sınıflandırıldığında, progresyon durumu ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

pT1-2 olan grupta ortalama sağkalım süresi 103,6 ay (medyan 126,6 ay) iken, pT3-4 olan grupta ortalama sağkalım süresi 77,3 ay (medyan 87,6 ay) idi. Postoperatif T evresinin pT1-2 olmasının pT3-4 olmasına kıyasla sağ kalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0.004$ ). pT3-4 hastaların ekstrakapsüler invazyon gösteren olması nedeniyle aynı veriler ekstrakapsüler invazyon için de geçerliydi. Ekstrakapsüler invazyon olmamasının ekstrakapsüler invazyon varlığına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0.004$ ).

**Tablo 14. Progresyon varlığına göre cerrahi sonrası tümör evrelemelerinin dağılımlarının karşılaştırılması**

		Progresyon Görülmeyen (n=169)		Progresyon Görülen (n=47)		p
		n	%	n	%	
Tümör evresi	1c	7	% 4,1	0	% 0	0,088
	2a	3	% 41,8	2	% 4,3	
	2b	2	% 1,2	0	% 0	
	2c	79	% 46,7	13	% 27,7	
	3a	52	% 30,8	21	% 44,7	
	3b	25	% 14,8	11	% 23,4	
	4a	1	% 0,6	0	% 0	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, n:Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastalarda cerrahi sonrası toplam Gleason skorlarının progresyon varlığı ile karşılaştırılması Tablo 15’te gösterilmiştir. Progresyon varlığına göre istatistiksel olarak karşılaştırılan cerrahi sonrası toplam Gleason skorlarının dağılımları arasında anlamlı farkın olduğu, progresyon görülen hastalarda progresyon görülmeyen hastalara göre Gleason skorlarının daha yüksek olduğu şeklinde bulundu (p=0,006).

Total Gleason skoru 168 (%77.8) hastada  $\leq 7$  iken, 48 (%22.2) hastada  $\geq 8$  idi. Total Gleason skoru  $\leq 7$  olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 94 ay (medyan 94,5 ay) iken,  $\geq 8$  olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 68,6 ay (medyan 79 ay) idi. Total Gleason skorunun  $\leq 7$  olmasının,  $\geq 8$  olmasına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi (p=0.001).

**Tablo 15. Progresyon varlığına göre cerrahi sonrası Gleason skorlarının dağılımlarının karşılaştırılması**

		Progresyon Görülmeyen (n=169)		Progresyon Görülen (n=47)		p
		n	%	n	%	
<b>Gleason skoru</b>	<b>5</b>	20	% 11,8	4	% 8,5	0,006
	<b>6</b>	65	% 38,5	8	% 17	
	<b>7</b>	56	% 33,1	15	% 31,9	
	<b>8</b>	14	% 8,3	8	% 17	
	<b>9</b>	13	% 7,7	10	% 21,3	
	<b>10</b>	1	% 0,6	2	% 4,3	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, n:Hasta sayısı

Çalışmaya katılan hastalarda progresyon varlığına göre cerrahi sonrası seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır ve perinöral invazyon pozitifliklerinin karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir. Progresyon varlığına göre istatistiksel olarak karşılaştırılan cerrahi sonrası seminal vezikül invazyonu ve perinöral invazyon pozitiflikleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaz iken, cerrahi sınır pozitifliğinin progresyon görülen grupta anlamlı derece de daha yüksek olduğu bulundu (p=0,001).

**Tablo 16. Progresyon varlığına göre cerrahi sonrası seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır ve perinöral invazyon pozitifliklerinin karşılaştırılması**

		Progresyon Görülmeyen (n=169)		Progresyon Görülen (n=47)		p
		n	%	n	%	
Seminal Vezikül İnvazyonu Varlığı	Pozitif	25	% 14,8	11	% 23,4	0,162
	Negatif	144	% 85,2	36	% 76,6	
Cerrahi Sınır	Pozitif	75	% 44,4	36	% 76,6	0,001
	Negatif	94	% 55,6	11	% 23,4	
Perinöral İnvazyon	Pozitif	120	% 71	39	% 83	0,100
	Negatif	49	% 29	8	% 17	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, n:Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların mortalite, morbidite bakımından son durumlarına bakıldığında hastaların %20,8 (n=45)'inin öldüğü, %1,4 (n=3)'ünün ise hayatta fakat halen hastalıklı olduğu ve % 77,8 (n=168)'inin ise sağlıklı olduğu bulundu.

Tüm hastalar için ortalama sağ kalım süresi 87,7 ay idi (medyan 90,5 ay). Postoperatif ilk tPSA değeri <0.2 ng/dl olan grupta ortalama sağ kalım süresi 99,2 ay (medyan 94,5 ay) iken, tPSA değeri ≥0.2 ng/dl olan grupta ortalama sağ kalım süresi 36,3 ay (medyan 17,3 ay) idi. Cerrahi tedavi sonrası ölçülen ilk tPSA değerinin <0.2 ng/dl olmasının, ilk tPSA değerinin ≥0.2 ng/dl olmasına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak sağkalımı iyi yönde etkilediği gözlemlendi (p<0,001).

Çalışmaya alınan hastalarda mortaliteye göre cerrahi sonrası seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon pozitifliklerinin karşılaştırılması Tablo 17'de gösterilmiştir. Mortaliteye göre istatistiksel olarak karşılaştırılan cerrahi sonrası perinöral invazyon pozitiflikleri

bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaz iken, seminal vezikül invazyonu pozitifliğinin ölen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,014$ ).

Seminal vezikül invazyonu gözlenmeyen hastalarda ortalama sağ kalım süresi 94,2 ay (medyan 94,5 ay) iken, seminal vezikül invazyonu gözlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 70,1 ay (medyan 82,5 ay) idi. Seminal vezikül invazyonu olmamasının, seminal vezikül invazyonu mevcudiyetine kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0.014$ ).

Perinöral invazyon saptanmayan hasta grubunda ortalama sağ kalım süresi 101,3 ay (medyan 126,6 ay) iken, perinöral invazyon saptanan grupta ortalama sağkalım süresi 83,7 ay (medyan 87,6 ay) idi. Sağ kalım ile perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 17. Mortalitetlerine göre cerrahi sonrası seminal vezikül invazyonu ve perinöral invazyon pozitifliklerinin karşılaştırılması**

		Hayatta (n=171)		Ölü (n=45)		p
		n	%	n	%	
Seminal Vezikül İnvazyonu Varlığı	Pozitif	23	% 13,5	13	% 28,9	0,014
	Negatif	148	% 86,5	32	% 71,1	
Perinöral İnvazyon	Pozitif	124	% 72,5	35	% 77,8	0,477
	Negatif	47	% 27,5	10	% 22,2	

$p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı, n:Hasta sayısı

Cerrahi sınırı negatif olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 85,4 ay (medyan 107,3 ay) iken, cerrahi sınır pozitifliği gözlenen hastalarda ortalama sağ kalım süresi 77,8 ay (medyan 87,6 ay) idi. Negatif cerrahi sınır elde edilmesinin, cerrahi sınır pozitifliğine kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0.005$ ).

Çalışmaya alınan hastaların D'Amico risk sınıflamasına göre progresyon varlıklarının ve mortalite dağılımlarının karşılaştırılması Tablo 18'de gösterilmiştir. D'Amico risk sınıflamasına göre progresyon varlıklarının ve mortalite dağılımlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; progresyon varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı fark olduğu bulunurken ( $p=0,005$ ), mortalite bakımından D'Amico risk sınıflamasına göre anlamlı farkın olmadığı bulundu.

**Tablo 18. D'Amico risk sınıflamasına göre Progresyon varlıklarının ve mortalite dağılımlarının karşılaştırılması**

		D'Amico Risk Sınıflaması						p
		Düşük (n=83)		Orta (n=93)		Yüksek (n=40)		
		n	%	n	%	n	%	
Progresyon	Yok (n=169)	73	43,2	69	48,8	27	16	0,005
	Var (n=47)	10	21,3	24	51,1	13	27,7	
Mortalite	Hayatta (n=171)	67	39,2	73	42,7	31	18,1	0,653
	Ölü (n=45)	16	35,6	20	44,4	9	20	

$p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı, n:Hasta sayısı

Çalışmamızda kullanılan veriler Ek-2'de CD ile verilmiştir.



## TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu, erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta mortalite sebebi olan kanserdir (123). Amerika Birleşik Devletleri 2018 yılı kanser istatistiği verilerine göre prostat kanseri erkeklerde yeni tanı konulan her 5 kanserden 1'ini oluşturmaktadır. 2007-2013 arasındaki sağkalım oranlarına bakıldığında, tüm kanserler içinde %99 ile prostat kanseri sağkalım oranı en yüksek olan kanser olarak saptanmıştır. 2019 yılında beklenen yeni olgu sayısı 164,690 iken, beklenen prostat kanserinden ölüm sayısı 29,430'dur. Prostat kanserinin saptanma oranı ve buna bağlı olarak da insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Bunun nedeninin de PSA taramalarının artması olduğu söylenmektedir (123).

Ülkemizde ise, erkeklerde akciğer ve solunum yolu kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Sağlık bakanlığı 2015 verilerine göre Türkiye'de prostat kanserinin yıllık insidansı 100.000'de 33,1'dir (124). Prostat kanserinin larenks ve meme kanserleri ile birlikte diğer kanserlere göre daha erken tanı aldığı ancak diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre ileri evre prostat kanseri tanılı olguların çoğunlukta olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin PSA'nın bir tarama testi olarak kullanımının azlığı, erkeklerin rektal muayene konusunda toplumsal önyargılara sahip olması ve özellikle erkeklere yönelik bilinçlendirme çalışmalarının yetersizliğinden kaynaklandığı belirtilmiştir (125).

Tanı anında hastaların yaklaşık % 85'i lokal hastalık evresinde iken % 15'i lokal ileri evre hastalığa sahiptir (126). Çalışmamızda ise hastaların %50,9 u lokalize , %49,1'i ise lokal ileri prostat kanseri gösteriyordu.

Çalışmamızda 212 hastanın prostat biyopsisi sonrası Gleason skorlarına ulaşıldı. Biyopsilerin bir kısmı hastanemizde uygulanırken, bir kısmı ise başka sağlık birimlerinde yapılarak sonuçları ile tarafımıza referans edildi. Prostat biyopsisi sonrası dış merkezden

hastanemize yönlendirilen 4 hastada prostat biyopsisi patoloji raporuna ulaşamadı. 212 hastanın 194'ünde raporlama Gleason 1,2 ve toplam Gleason skoru şeklinde belirtilirken, 18 hastada ise yalnızca toplam Gleason skoru olarak rapor edilmişti.

Çalışmamız 2007 ve 2017 yılları arasındaki hastaları kapsamaktadır. Prostat biyopsi patoloji raporları incelendiğinde 3 hastanın toplam Gleason skoru 4 iken, 21 hastanın ise toplam Gleason skoru 5 olarak bulundu. Son sınıflama olan WHO 2016 sınıflaması bu konuda 2014 yılında toplantısı yapılan WHO-ISUP ile konsensus yaklaşımını içermektedir. Bu güncellemeye göre 2-5 Gleason skorlarının; patologlar arası uyumsuzluk, yapılan çalışmalarla tanı konma yüzdesinin çok az olması ve biyopsi tanıları ve radikal spesmen tanıları arasındaki farklılık gibi nedenlerden dolayı artık kullanılmaması gerektiği savunulmuştur. Çalışmamızda belirtilen total Gleason 4-5 skorlarının bu konsensus öncesinde raporlandığı görülmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların prostat biyopsileri sonrasında patoloji incelemesinde %40,3 (n=87) hastanın perinöral invazyonlarının sorgulandığı ve bu hastaların %34,5 (n=30)'sinde perinöral invazyon varlığı tespit edildi. Hastaların %59,7'sinde PNI ile ilgili bilgi bulunmamasının nedeni buna ilişkin patolojik inceleme yapılmaması olarak yorumlandı.

Cerrahi öncesi prostat biyopsi patolojisinde perinöral invazyon varlığı araştırılan 87 hastanın cerrahi sonrası perinöral invazyon varlıkları sorgulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu bulundu (p=0,002). Cerrahi öncesi tanısal perinöral invazyon varlığı tespit edilen (n=30) olguların %93,3 (n=28)'ünde cerrahi sonrası patolojilerinde de perinöral invazyon varlığı tespit edilirken, cerrahi öncesi tanısal perinöral invazyon olmadığı belirtilen (n=57) olguların ise %63,2 (n=36)'ünde cerrahi sonrası patolojilerinde de perinöral invazyon varlığı tespit edildi. Bu durum cerrahi sonrası spesmenin prostat biyopsi materyaline kıyasla bütün olarak incelenmesi ve nöral yapıların detaylı olarak incelenmesi ile ilişkili olduğu şeklinde değerlendirildi.

Çalışmamızda bir hastada prostat iğne biyopsisinde adenokarsinom saptanmış olup bu hastanın RP sonrası patoloji incelemesinde tümör negatif olarak yorumlanmıştır. Bu durum patolojilerle beraber değerlendirildiğinde ön planda tümörün iğne biyopsiler ile ortadan kaldırıldığı düşünüldü.

Aktif şikayet yok iken tarama programları ile tespit edilen veya genellikle alt üriner sistem şikayetleri ile hekime başvurulduğunda yapılan PRM ya da serum PSA ölçümleri sonrasında biyopsi ile tanı konmuş olan prostat kanseri hastalarının tedavisinde günümüzde öncelikle çeşitli seçenekler uygulanmaktadır. Erken evrede tanı konulan düşük riskli prostat kanserlerinin nispeten yavaş seyirli olması ve prostat kanseri tedavisinde uygulanan radikal

prostatektomi / radyoterapi nin yan etkileri nedeniyle genç hastalarda aktif izlem protokolleri önerilmiştir. Aktif izlem, günümüzde özellikle genç hastalarda düşük riskli prostat kanseri saptandığında hastaya radikal prostatektomi ve radyoterapinin yanında sunulabilecek alternatif bir seçimdir. Çeşitli çalışmalarda 6 veya daha düşük Gleason skorlu hastalarda serum PSA değeri 10 ng/ml'nin altında ve klinik evresi T2a veya daha düşük ise düşük riskli olarak sınıflandırılmışlardır. Bu hasta grubunun 10 ila 15 yıl arasındaki takiplerinde prostat kanserine bağlı ölüm oranları %3 civarında bildirilmiştir (127,128). Aktif izlemin de amacı prostat kanserinin cerrahi tedavi veya radyoterapi ile tedavi şansını kaybetmeden bu tedavilerin getirebileceği yan etkilerden hastayı mümkün olduğu kadar koruyabilmektir. Günümüzde halen standart bir aktif izlem protokolü olmamakla beraber bu protokol genellikle genç yaşta tanı konmuş olan düşük riskli prostat kanseri olarak sınıflanan hastalara önerilmektedir ve takipler de kişisel olarak planlanmaktadır. Prostat kanseri tanısı konan hastalara önerilebilecek bir diğer seçenek ise izleyerek gözlemdir. İzleyerek gözlemden amaç hastayı tedavinin yan etkilerinden korumaktır fakat aktif izlemden farklı olarak izleyerek gözlem hastalarında radikal tedavi bu gözlem sırasında planlanmamaktadır. İzleyerek gözlem günümüzde özellikle ileri yaşta tanı konmuş olan hastalara önerilebilir. Doğal yaşam süresinde prostat kanserinden muhtemelen herhangi bir etki görmeyecek hastalar böylece gereksiz yere yapılacak bir tedavinin hem maliyetinden hem de yan etkilerinden korunmuş olacaktır. Özellikle düşük riskli kanserlerin yavaş seyri düşünüldüğünde hastaların bu sayede yaşam kalitesinin artabileceği düşünülmüştür. İzleyerek gözlem protokolünde takip sırasında yapılan tek müdahale hastada komplikasyonların erken tanısı veya komplikasyonların henüz oluşmadan önlenmesidir.

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

Prostat kanserinde cerrahiye alternatif bir diğer tedavi seçeneği de radyoterapidir. Çalışmamızın hasta grubunda prostat kanserinin tedavisinde cerrahi girişim uygulandığı için ana tedavi olarak radyoterapi uygulanan hasta yoktur. Takiplerinde biyokimyasal nüks saptanan bir grup hastada görüntüleme çalışmaları ve klinik takipler sonucunda lokal nüks tespit edilen hastalarda operasyon alanına radyoterapi uygulanmış olmakla beraber biyokimyasal progresyon sonrası tedavi yanıtı ve sonuçları da çalışmamızda yer almıştır.

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

vardır. Retropubik prostatektomi, özellikle dorsal venöz kompleks kontrolünün ve nörovasküler demet anatomisinin cerrahi pratiğe entegrasyonu ile günümüzde açık cerrahideki temel yöntem olmuştur. Laparoskopik radikal prostatektomi üzerine geçmişte başarılı hasta serileri bildirilmiş olmakla beraber robotik cerrahinin yaygınlaşması ve laparoskopik radikal prostatektominin nispeten zorlu öğrenme dönemi nedeniyle günümüzde büyük oranda yerini robot yardımcı laparoskopik cerrahiye bırakmıştır. Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi ise günümüzde prostat kanserinin cerrahi tedavisinde yaygın kullanılan yöntem haline gelmiştir (129). Kliniğimizde yapılan radikal prostatektomi ameliyatlarında açık ve laparoskopik yöntemler uygulanmaktadır. Laparoskopik radikal prostatektomi ile açık cerrahiye onkolojik ve fonksiyonel yönden karşılaştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Elimizdeki bilgiler laparoskopik radikal prostatektominin 10 yıla kadar takip sürelerinde onkolojik ve fonksiyonel yönden açık cerrahiden daha kötü olmadığı yönündedir (130,131). Morbiditenin ise laparoskopik cerrahi lehine daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (132,133). Laparoskopik cerrahide pnömoperitoneal uygulama nedeniyle operasyon sırasındaki kan kaybının daha az olduğu yine çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (132). Laparoskopik cerrahinin sağladığı optik büyütmenin radikal prostatektomi sırasında nörovasküler demeti ve üretral sfinkteri korumaya yönelik katkısı var ise de, bu katkının fonksiyonel sonuçlara etkisi tartışmalıdır (133). Tecrübeli cerrahlar tarafından yayınlanan açık retropubik radikal prostatektomi sonuçları hali hazırda oldukça olumludur. Fakat laparoskopik cerrahinin de uygun takip süresinde onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının en azından açık cerrahi ile eşit olduğu bildirilmektedir. Çalışmamıza alınan hasta grubunda hem laparoskopik hem de açık radikal prostatektomi yapılmış olan hastalar vardır. Hastalar patolojik evrelerine göre sınıflanmış olup, cerrahi yöntemine göre ayırım veya karşılaştırma yapılmamıştır.

Radikal prostatektomi sonrası nüks varlığını değerlendirmede uzun yıllardır PSA değeri kullanılmaktadır. Organa sınırlı hastalıkta RP sonrası PSA değerlerinin saptanamaz değere ulaşması gerekmektedir. Bu değer laboratuvarlarda kullanılan kitler arasında değişiklik gösterebilmektedir. RP sonrası tekrar yükselme eğiliminde olan PSA hastalığın nüks ettiğini göstermektedir (134). Freedland ve ark. (135) yaptığı çalışmada biyokimyasal nüksü göstermede ideal PSA değeri 0,2 ng/ml olarak saptanmıştır. Sonrasında yapılan çok sayıda çalışmada nüksü göstermede cut-off olarak birbirinden farklı değerlerin kullanıldığı görülmüştür. Bunun hasta yönetiminde karışıklıklara yol açtığını belirten EAU bu değeri standardize etmeyi amaçlamış ve yapılan çalışmaları bir araya getirip değerlendirerek, ardı ardına ölçülen iki serum PSA değerinin  $\geq 0,2$  ng/ml olması durumunda biyokimyasal nüks

varlığını kabul etmeyi önermiştir. Serum PSA değerlerinin bu düzey üzerine çıkmasının klinik olarak metastatik hastalığı göstermemekle birlikte hastalık progresyonunu gösterdiği belirtilmiş ve klinik olarak metastatik hastalık saptanması için takip ve ek tetkikler yapılması gerektiği belirtilmiştir (136). Çalışmamızda cerrahi tedavi sonrası ölçülen ilk tPSA değerinin  $<0,2$  ng/dl olmasının, ilk tPSA değerinin  $\geq 0,2$  ng/dl olmasına kıyasla sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). Progresyon görülen hastalarda tedavisi sonrası 47 hastanın %93,6 ( $n=44$ )'sının PSA değerinin  $0,2$  ng/dl'nin altına düştüğü bulunurken, % 6,4 ( $n=3$ )'ünün ise PSA değerinin  $0,2$  ng/dl üzerinde kaldığı tespit edildi.

Cerrahi sınır pozitifliğinin nüksü öngörmeye bir belirleyici olduğu bilinse de kanser spesifik mortalitede artmış riskin anlamlı bir göstergesi olup olmadığı kesin değildir (137). Son yıllarda yapılan ve cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ilişkisini araştıran çalışmaları derleyen bir meta-analizde cerrahi sınır pozitifliğinin nüks oranını arttırdığı ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (138). Patolog tarafından raporlama yapılırken cerrahi sınır pozitif olan yerlerin belirtilmesinin önemi henüz bilinmemekle birlikte, cerrahi sınır pozitif alanların uzunluğunun verilmesi öneriler arasındadır (139).

Çalışmamızda 111 (%51,4) olguda cerrahi sınır pozitifliği saptanmış olup, bunların 36'sında biyokimyasal nüks izlenmiştir. Cerrahi sınır pozitifliği ile biyokimyasal nüks ilişkisi değerlendirildiğinde, hem tek hem çok değişkenli analizlerde anlamlı ilişki saptanmış ve nüksüz sağkalımda da etkisi olduğu izlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Negatif cerrahi sınır elde edilmesinin, cerrahi sınır pozitifliğine kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0.005$ ).

Perinöral invazyon RP olgularının çoğunda görülmektedir ve yapılan çalışmalar perinöral invazyonun önemi konusunda çelişkili sonuçlar göstermiştir. Merrilees ve ark. (140) perinöral invazyon varlığını radikal prostatektomi sonrası sağkalımla ilişkili bulmamışlar, bu nedenle raporlanmasını önermemişlerdir. Diğer bir yandan, Reeves ve ark. (141) 1497 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, perinöral invazyon görülen hastalarda daha yüksek Gleason skoru, daha fazla pT3 hastalık, pozitif cerrahi sınırlar ve daha yüksek tümör volümü görüldüğünü saptamışlar ve perinöral invazyonun raporlarda belirtilmese bile, biyolojik davranışını anlamak için daha fazla çalışmanın yapılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır. Loeb ve ark. (142) çalışmalarında perinöral invazyonun agresif patolojik özellikler için bağımsız ve biyokimyasal nüks için bağımlı bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda perinöral invazyon 159 (%73,6) olguda görülmüş olup, bu olguların 39'unda biyokimyasal nüks izlenmiştir. Çoklu analizlerde perinöral invazyon ile

biyokimyasal nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,100$ ). Aynı zamanda sağkalım ile perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Seminal vezikül invazyonu görülen tümörler pT3b kategorisinde değerlendirilmekte olup, RP sonrası patolojik evre ile birlikte kanser-spesifik sağkalımda en önemli belirleyicilerdendir (143). Erken tanı ve tedavi ile pT3b tümörlerin sayısı azalmakta olsa da, SVİ'nin halen kötü prognostik sonuçlarla ilişkisi olduğu bilinmektedir (144). Buna karşılık, Freedland ve ark. (145) yaptıkları çalışmada SVİ görülen hastaların çoğunluğunda yüksek dereceli hastalık ve kötü prognoz saptanmış olsa da, negatif cerrahi sınırlar ve düşük dereceli hastalık gösteren daha yaşlı gruptaki bazı hastalarda SVİ görülmesine rağmen prognozun daha iyi olduğunu saptamışlar, böylelikle SVİ'nin doğrudan kötü prognozla ilişkisi olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızda SVİ görülen 36(%17,1) olgunun 11'inde biyokimyasal nüks saptanmış olup çoklu analizlerde SVİ ile biyokimyasal nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,162$ ). Ancak SVİ olmamasının, SVİ varlığına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0,014$ ).

Ekstraprostatik yayılım (EPY) tümörün patolojik T evresini 3'e yükselten önemli bir histopatolojik parametredir. EPY görülen tümörler pT3a kategorisinde değerlendirilmektedir (146). Ball ve ark. (147) çalışmalarında EPY'nin biyokimyasal nüks üzerine etkisini araştırmış ve nüksüz sağkalım üzerinde belirgin etkisi olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda EPY'yi fokal ve non-fokal olarak ayırmışlar ve fokal olanların sağkalımının daha kötü olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun üzerine pT3a kategorisinin de ileride ayrılması gerektiğini savunmuşlardır. Benzer kriterlerle yapılan bir başka çalışmada çoklu analizlerde EPY'nin biyokimyasal nüksü göstermede anlamlı bir bağımsız faktör olduğu ve EPY şiddetinin belirlenmesinin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (148). Çalışmamızda EPY 73 (%33,8) hastada saptanmış olup, bu hastaların 21'inde biyokimyasal nüks izlenmiştir. EPY ve biyokimyasal nüks ilişkisi tek ve çoklu analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ( $p=0,088$ ). Postoperatif T evresinin pT1-2 olmasının pT3-4 olmasına kıyasla sağ kalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0,004$ ). pT3-4 hastaların ekstrakapsüler invazyon varlığı olan olgular olması nedeniyle aynı veriler ekstrakapsüler invazyon için de geçerli idi. Ekstrakapsüler invazyon olmamasının ekstrakapsüler invazyon varlığına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0,004$ ).

Gleason skorum sisteminin önemini araştırmak, skorları birbiriyle karşılaştırmak, aynı zamanda prognostik açıdan değerlendirmelerini yapmak ve aradaki farklılıkları ortaya çıkarmak amaçlı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Chan ve ark. (149) yaptıkları çalışmada 3+4

ve 4+3 tümörleri karşılaştırmış ve 4+3 tümörlerin daha fazla EPY gösterdiğini ve RP sonrası daha hızlı progresyon gösterdiğini saptamışlar ve bu iki grup 48 tümörün heterojen biyolojik davranışa sahip olduğunu ve bunun dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Yine Stark ve ark. (150) yaptıkları 20 yıllık 693 prostatektomi ve 119 biyopsi örneğini değerlendiren geniş çalışmalarında, 4+3 tümörlerin 3+4 tümörlere göre 3 kat daha ölümcül oldukları sonucuna varmışlar ve patern 4 baskınlığının prognozu etkilediğini belirtmişlerdir. Prognostik olarak farklı sonuçları ortaya koyan çalışmalar üzerine son sınıflamayla birlikte Gleason skorlaması birkaç histopatolojik değişiklik ile birlikte temel olarak devam ederken, ek olarak yeni bir evreleme sistemi olan grup grade sistemi sunulmuştur (7-9). Gleason skor toplamı aynı olan 3+4 ve 4+3 gibi farklı paternlerdeki tümörlerin prognostik özelliklerinin de farklı olduğu yıllar içinde yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve bunun üzerine yeni bir grup grade sistemi kullanılmaya başlanması önerilmiştir. Grup grade sistemi güncellemeyle birlikte prognostik araştırmalar hız kazanmıştır. Mathieu ve ark. (151) tarafından yapılan 27122 hastalık geniş bir seride yeni Grup Grade sisteminin prognostik değeri ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu seriye göre 4 yıllık öngörülen biyokimyasal nüksüz sağkalım Grup grade I-V için sırasıyla %96.1, %86.7, %67.0, %63.1 ve %41.0 olarak bulunmuştur. Oluşturulan çok değişkenli prognostik modellerde klinik olarak farklılık saptanmasa da, yeni sistemin klinisyenler ve hastalara hastalığın şiddetini öngörmeye yardımcı olabileceği ve kullanımının kolay olduğu belirtilmiştir. Epstein ve ark. (152) çalışmasında ise 20845 hastanın verileri kullanılmış ve Gleason skor 3+4 ve 4+3 ile Gleason skor 8 ve 9 arasında nüks oranları açısından büyük farklılıklar bulunmuştur. Hem tek hem de çok değişkenli modellerde 5'li Grup Grade sisteminin en iyi prognostik ayrımı yapabildiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ise progresyon varlığına göre istatistiksel olarak karşılaştırılan cerrahi sonrası toplam Gleason skorlarının dağılımları arasında anlamlı farkın olduğu, bu farkın; progresyon görülen hastalarda progresyon görülmeyen hastalara göre daha yüksek değerde Gleason skorlarının olduğu şeklinde bulundu ( $p=0,006$ ). Total Gleason skorunun  $\leq 7$  olmasının,  $\geq 8$  olmasına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p=0.001$ ).

PSA, Gleason skoru ve evreleme ile oluşturulan D'Amico risk sınıflamasına göre biyokimyasal progresyon ve mortalite ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bijalvan ve ark. (153) 2018 yılında Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada 2006-2017 yılları arasında RP yapılan 192 hastayı D'Amico risk sınıflamasına göre ayırmışlardır. 109 hasta yüksek risk grubu içerisinde değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 59'u 1 yüksek risk faktörüne, 44'ü 2 yüksek risk

faktörüne, 6'sı ise 3 yüksek risk faktörüne sahip bulunmuştur. Çalışmada hastaların 2 yıllık nüksüz sağkalım yüzdeleri sırasıyla %63,%23 ve %22 olarak bulunmuştur.

2016 yılında Beauval ve ark. (154) yaptığı bir çalışmada RP yapılan 517 hasta D'Amico risk sınıflamasına göre ayrılmıştır. Bu hastalardan 411'u 1 yüksek risk faktörüne,93'ü 2 yüksek risk faktörüne,13'ü ise 3 yüksek risk faktörüne sahip bulunmuştur. Çalışmada hastaların 5 yıllık nüksüz sağkalım yüzdeleri sırasıyla %56,4,%27 ve %18,4 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ise D'Amico risk sınıflamasına göre progresyon varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı fark olduğu bulunurken ( $p=0,005$ ), mortalite bakımından D'Amico risk sınıflamasına göre anlamlı farkın olmadığı bulundu.

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



## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda radikal prostatektomi yapılan hastalarda biyokimyasal progresyonun öngörülmesine yardımcı olabilecek risk gruplarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmanın sonuçları aşağıda açıklanmıştır:

1. Çalışmamızda cerrahi sonrası ölçülen ilk tPSA değerinin sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür. Progresyon sonrası uygulanan hormonoterapi ve radyoterapi tedavilerinin etkinliği ve önemi ortaya konulmuştur.
2. Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği ile biyokimyasal nüks arasında tek ve çoklu analizlerde anlamlı ilişki saptanmış, bu parametrelerin nüksüz sağkalımla da ilişkili oldukları görülmüştür.
3. Çalışmamızda perinöral invazyon ile biyokimyasal progresyon ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
4. Çalışmamızda SVİ ile biyokimyasal nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak seminal vezikül invazyonu olmamasının, seminal vezikül invazyonu varlığına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlenmiştir.
5. Çalışmamızda EPY ve biyokimyasal nüks ilişkisi tek ve çoklu analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Postoperatif T evresinin pT1-2 olmasının pT3-4 olmasına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlenmiştir. pT3-4 hastaların ekstrakapsüler invazyon gösteren hastalar olması nedeniyle aynı veriler ekstrakapsüler invazyon için de geçerliydi. Ekstrakapsüler invazyon

olmamasının ekstrakapsüler invazyon mevcudiyetine kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlenmiştir.

6. Çalışmamızda Gleason skoru yüksekliğinin biyokimyasal progresyon ve sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi. Son güncelleme ile WHO tarafından 2016 yılında kullanılması önerilen Grup Grade sistemi ile biyokimyasal nüks görülme ilişkisi araştırıldığında, çalışmamızda Grup Grade'ler arttıkça biyokimyasal nüks oranının arttığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda Grup Grade'ler arttıkça nüksüz sağkalım oranı azalmıştır.
7. Çalışmamızda D'Amico sınıflamasına göre yüksek riskin progresyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olup mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olup, bu konuda daha çok çalışmaya gerek vardır.



## ÖZET

Prostat kanseri dünyada en sık görülen ikinci malignite olup, erkeklerde beşinci en sık ölüm sebebidir. Çalışmamızda radikal prostatektomi uygulanan hastalarda prostat spesifik antijen ölçümü, Gleason skoru, evre, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği gibi prognostik faktörlerin biyokimyasal progresyon ile ilişkisini incelemek ve bu şekilde ek tedavi gerekebilecek hastaların belirlenmesinde etkili olabilecek değerleri belirlemek amaçlanmıştır.

Mayıs 2007 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve başvuru sonrası yapılan muayene ve tetkiklerinde prostat kanseri saptanarak radikal prostatektomi uygulanan 216 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Postoperatif dönemde biyokimyasal progresyon görülen hastalarda risk faktörleri ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların tanısal prostat spesifik antijen değerleri ortalama  $12,0 \pm 15,29$  ng/dl olarak bulunurken, en düşük değer 1 ng/dl, en büyük değer ise 150 ng/dl olarak bulundu. Çalışmaya alınan tüm hastaların cerrahi sonrası prostat spesifik antijen (değerleri ortalama  $0,33 \pm 1,5$  ng/dl olarak bulunurken, en düşük değer 0 ng/dl, en büyük değer de 15,7 ng/dl olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların %21,8 (n=47)'inde progresyon olduğu, %78,2 (n=169)'inde ise progresyonun olmadığı bulundu. Total Gleason skorunun  $\leq 7$  olmasının,  $\geq 8$  olmasına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi (p=0.001). Ekstrakapsüler invazyon olmamasının ekstrakapsüler invazyon varlığına kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği gözlemlendi (p=0.004).

Progresyon varlığına göre istatistiksel olarak karşılaştırılan cerrahi sınır pozitifliğinin progresyon görülen grupta anlamlı derece de daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,001$ ). Seminal vezikül invazyonu gözlenmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi 94,2 ay (medyan 94,5 ay) iken, seminal vezikül invazyonu gözlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 70,1 ay (medyan 82,5 ay) olarak bulundu. Seminal vezikül invazyonu olmamasının, seminal vezikül invazyonu mevcudiyetine kıyasla sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak iyi yönde etkilediği bulundu ( $p=0.014$ ).

Cerrahi tedavi sonrası ölçülen ilk prostat spesifik antijen değerinin  $<0.2$  ng/dl olmasının, ilk prostat spesifik antijen değerinin  $\geq 0.2$  ng/dl olmasına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak sağkalımı iyi yönde etkilediği gözlemlendi ( $p<0,001$ ). D'Amico risk sınıflamasına göre progresyon varlıklarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; progresyon varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,005$ ).

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği, Gleason skoru yüksekliği ve D'Amico sınıflamasına göre yüksek riskin biyokimyasal progresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda cerrahi sonrası ölçülen ilk prostat spesifik antijen değerinin, seminal vezikül invazyonu varlığının, ekstrakapsüler invazyon varlığının, cerrahi sınır pozitifliğinin ve Gleason skoru yüksekliğinin sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır.

**AnahtarKelimeler:** Gleason skoru, prostat spesifik antijen, pozitif cerrahi sınır

# **EVALUATION OF RISK GROUPS THAT CAN HELP FOR PREDICTION OF BIOCHEMICAL PROGRESSION IN PATIENTS WITH RADICAL PROSTATECTOMY**

## **SUMMARY**

Prostate cancer is the second most common malignancy in the world and the fifth most common cause of death in men. In this study, we aimed to investigate the relationship between prognostic factors such as prostate specific antigen measurement, Gleason score, stage, extraprostatic invasion, seminal vesicle invasion, surgical margin positivity in patients undergoing radical prostatectomy.

216 patients who were admitted to Trakya University Medical Faculty, Department of Urology between May 2007 and August 2017 and who underwent radical prostatectomy after examinations were evaluated retrospectively. Risk factors in patients with biochemical progression are evaluated separately and comparatively.

The mean prostate specific antigen values of all patients included in the study were  $12.0 \pm 15.29$  ng / dl, the lowest value was 1 ng / dl and the maximum value was 150 ng / dl. The mean postoperative prostate specific antigen values were  $0.33 \pm 1.5$  ng / dl, the lowest value was 0 ng / dl and the maximum value was 15.7 ng / dl. It was found that 21.8% (n = 47) of the patients included in the study had progression and 78.2% (n = 169) had no progression. Total Gleason score  $\leq 7$  was found to have a statistically significant effect on survival compared to  $\geq 8$  (p = 0.001). It was observed that absence of extracapsular invasion had a statistically significant effect on survival compared to the presence of extracapsular invasion (p = 0.004).

The statistically significant surgical margin positivity was significantly higher in the progression group compared to the presence of progression ( $p = 0.001$ ). The mean survival was 94.2 months (median 94.5 months) in patients without seminal vesicle invasion, whereas the median survival time was 70.1 months (median 82.5 months) in patients with seminal vesicle invasion. The absence of seminal vesicle invasion significantly improved survival compared to the presence of seminal vesicle invasion ( $p = 0.014$ ).

It was observed that the first prostate specific antigen value  $<0.2$  ng / dl measured after surgical treatment significantly improved survival compared to the first prostate specific antigen value  $\geq 0.2$  ng / dl ( $p < 0.001$ ). In statistical comparison of progression assets according to D'Amico risk classification; There was a significant difference between the groups in terms of the presence of progression ( $p = 0.005$ ).

In our study, surgical margin positivity, high Gleason score and high risk according to D'Amico classification were found to be associated with biochemical progression. In our study, the first prostate specific antigen value measured after surgery, presence of seminal vesicle invasion, presence of extracapsular invasion, surgical margin positivity and Gleason score were found to be associated with survival.

**Key Words:** Gleason score, prostate specific antigen, positive surgical margin

## KAYNAKLAR

1. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106-19.
2. Juan Rosai LA. Rosai and Akerman's Surgical Pathology. Vol 1. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby; 2011:1287-334.
3. Jonathan I. Epstein GJN. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Vol 2. In: Mills SE (ed). 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015:2097-143.
4. Danneman D, Wiklund F, Wiklund NP, Egevad L. Prognostic significance of histopathological features of extraprostatic extension of prostate cancer. *Histopathology* 2013;63(4):580-9.
5. Hoogland AM, Kweldam CF, van Leenders GJ. Prognostic histopathological and molecular markers on prostate cancer needle biopsies: a review. *Biomed Res Int* 2014;2014:341324.
6. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973-8.
7. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(3):565-75.
8. McNeal JE. Prostate. In: Mills SE (ed.) *Histology for the pathologist*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:923-63.
9. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Co;2014:352-407.

10. Kartal İG, Ersoy H. Prostatın Anatomisi ve Embriyolojisi. Ersoy H (Editör). Benign Prostat Hiperplazisi'nde. Ankara: Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Sayısı; 2018:1-9.
11. Yılmaz B, Sarıkaya D. Prostat kanseri insidansı ve risk faktörleri. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2017;10(4):337-42
12. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, Sweeney C, Lowrance WT. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med* 2016;(1):136-41.
13. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137(7):1749-57.
14. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA* 2015;314(19):2054-61.
15. Cook MB, Rosenberg PS, McCarty FA, Wu M, King J, Ehemann C, et al. Racial disparities in prostate cancer incidence rates by census division in the United States, 1999-2008. *Prostate* 2015;75(7):758-63.
16. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer* 2016;138(6):1388-400.
17. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008;9(8):730-56.
18. Kaplan M. Prostat Kanserinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Tarama. *Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics*. 2014;7(4):1-5.
19. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
20. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149(6):1478-81.
21. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183(2):433-40.
22. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-52.



23. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69(3):428-35.
24. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
25. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28(2):143-8.
26. Häggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158(1):12-22.
27. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;65(3):538-42.
28. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first rebiopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006;175(1):121-4.
29. Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS. Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):49-52.
30. Delatour NL, Mai KT. Positive predictive value of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in initial core needle biopsies of prostate adenocarcinoma. a study with complete sampling of hemi-prostates with corresponding negative biopsy findings. *Urology* 2008;72(3):623-7.
31. Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, Venturino E, Giberti C. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology* 2008;72(3):628-32.
32. Novis DA, Zarbo R, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(8):687-92.
33. Barnes RW. Cancer of the prostate. *Calif Med* 1948;69(6):468-70.
34. Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, Riggs M, Kuhl D, Abel PD, et al. Incidence, racial differences, and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer* 1994;74(5):1607-11.
35. Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ. Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg* 1979;189(4):488-92.

36. Papa MZ, Koller M, Klein E, Bersuck D, Sarely M, Ben Arie G. Prostatic cancer presenting as a rectal mass: a surgical pitfall. *Br J Surg* 1997;84(1):69-70.
37. De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer* 1986;58(4):985-93.
38. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991;68(1):74-80.
39. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75(4):390-8.
40. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-61.
41. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology* 1984;23(3):303-4.
42. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40(7):2428-32.
43. Schedlich LJ, Bennets BH, Morris BJ. Primary structure of a human kallikrein gene. *DNA* 1987;6(5):429-37.
44. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215-20.
45. Pruthi RS. The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 2000;86(6):652-8.
46. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol* 2007;9(4):207-13.
47. Pannek J, Partin AW. Prostate-specific antigen: what's new in 1997. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(9):1273-8.
48. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008;180(1):150-4
49. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909-16.

50. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community- based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4.
51. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate- specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
52. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):817-21.
53. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2031-6.
54. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52(12):3323-8.
55. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for cancer detection. *J Urol* 1994;152(4):1163-7.
56. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007;177(3):899-902.
57. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schröder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology* 2004;63(2):309-13.
58. Carter HB, Pearson JD, Morrell CH. What is the shortest time interval over which PSA velocity should be measured? *J Urol* 1995;153:419A.
59. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71(6):2031-40.
60. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008;54(5):976-7
61. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274(14):1214-20.
62. Catalona WJ, Partin AW. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol* 1997;157(2):111.

63. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free PSA for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology* 1996;48 (6A):55- 61.
64. Pearson JD, Partin AW, Chan DW. Serial measurement of serum total PSA, free PSA and free/total ratio in men with and without prostate disease. *J Urol* 1996;155: 606A.
65. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology* 2003;62(5 Suppl 1):34-43.
66. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Têtu B. Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol* 2007;20(11):1121-7.
67. De Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeneij LA, Aalders TW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62(9):2695-8.
68. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587-92.
69. Marks LS, Bostwick DG. Prostate cancer specificity of PCA3 gene testing: examples from clinical practice. *Rev Urol* 2008;10(3):175-81.
70. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5),1081-8.
71. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016;70(5):740-8.
72. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(1):139-46.
73. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014;192(4):1081-7.
74. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50(3):498-505.
75. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zhen X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17:31.

76. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110(7):942-8.
77. De Rooij M, Hamoen EH<sup>2</sup>, Witjes JA<sup>2</sup>, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(2):233-45.
78. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845-52.
79. Moul W, Kane CJ, Malkowicz SB. The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):459-72.
80. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149(2):315-8
81. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology* 2016;96:1-7.
82. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40 Suppl 1:S18-27.
83. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012;110(11):1666-71.
84. Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221-30.
85. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(6):926-37.
86. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with PSA levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 1991;32(9):1713-7.
87. Lentle BC, McGowan DG, Dierich H: Technetium 99m polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1974;46(5):543-8.

88. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL, et al. Ability of serum prostate specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996;47(5):708-12.
89. Yamashita K, Denno K, Ueda T, Komatsubara Y, Kotake T, Usami M, et al. Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;71(4):1297-302.
90. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
91. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010;24(7):523-31.
92. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503-13.
93. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018;59(1):82-88.
94. Whitmore WF Jr. Hormone therapy in prostate cancer. *Am J Med* 1956;21(5):697-713.
95. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1975;2(1):105-24.
96. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150(1):110-4.
97. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143(4):747-52.
98. Gayet M, van der Aa A, Schmitz P, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PF, et al. 3D Navigo™ versus TRUS-guided prostate biopsy in prostate cancer detection. *World J Urol* 2016;34(9):1255-60.
99. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61-71.
100. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419-26.

101. Eastham JA, Scardino PT. Expectant management of prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (Eds.). *Campbell Walsh Urology*, 10<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders; 2012:2789-800.
102. D'Amico AV, Crook JM, Beard CJ, DeWeese TL, Hurwitz M, Kaplan ID. Radiation Therapy for Prostate Cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (Eds.). *Campbell Walsh Urology*, 10<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders; 2012:2850-72.
103. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
104. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.
105. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;93(5):680-8.
106. Ellis WJ, Vessella RL, Noteboom JL, Lange PH, Wolfert RL, Rittenhouse HG. Early detection of recurrent prostate cancer with an ultrasensitive chemiluminescent prostate-specific antigen assay. *Urology* 1997;50(4):573-9.
107. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61(2):265-9.
108. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2001;40(2):97-101.
109. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;S0302-2838(19):30347-1.
110. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74.
111. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1837-42.
112. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277(18):1445-51.

113. Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006;175(1):140-4.
114. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostat specific antigen after anatomic radical prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.
115. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59(6):893-9.
116. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109(1):32-9.
117. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004;172(5 Pt 2):S42-6.
118. Obek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the followup of patients after radical prostatectomy? *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):762-4.
119. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy. Correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219(2):432-39.
120. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158(4):1441-5.
121. Saleem MD, Sanders H, Abu El Naser M, El-Galley R. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology* 1998;51(2):283-6.
122. Johnstone PA, Tarman GJ, Riffenburgh R, Rohde DC, Puckett ML, Kane CJ. Yield of imaging and scintigraphy accessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3(4):108-112.
123. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
124. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2018:20.



125. Haydaroglu A, Bölükbaşı Y, Özşaran Z. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 olgunun değerlendirmesi. *Türk Onkol Derg* 2007;22(1):22-8.
126. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
127. Gandaglia G, Montorsi F, Karakiewicz PI, Sun M. Robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer. *Future Oncol* 2015;11(20):2767-73.
128. Abdollah F, Dalela D, Sood A, Sammon J, Jeong W, Beyer B, et al. Intermediate-term cancer control outcomes in prostate cancer patients treated with robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *World J Urol* 2016;34(10):1357-66.
129. Abdollah F, Sood A, Sammon JD, Hsu L, Beyer B, Moschini M, et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol* 2015;68(3):497-505.
130. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: A prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68(2):216-25.
131. Leow JJ, Chang SL, Meyer CP, Wang Y, Hanske J, Sammon JD, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a contemporary analysis of an all-payer discharge database. *Eur Urol* 2016;70(5):837-45.
132. Ellimoottil C, Roghmann F, Blackwell R, Kadlec A, Greco K, Quek ML, et al. Open versus robotic radical prostatectomy in obese men. *Curr Urol* 2015;8(3):156-61.
133. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int* 2014;93(4):373-83.
134. Tourinho-Barbosa RR, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeyo G, Eiffel SS, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: What does it mean? *Int Braz J Urol* 2018;44(1):14-21.
135. Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* 2003;61(4):742-7.
136. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177(2):540-5.

137. Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez A V, Klein EA, Kattan MW, Wood DP, et al. Do margins matter? the influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality. *Eur Urol* 2014;65(4):675-80.
138. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Jiang Y, Yuan J. Positive surgical margin is associated with biochemical recurrence risk following radical prostatectomy: a meta-analysis from high-quality retrospective cohort studies. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):124.
139. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein J, Griffiths D, Humphrey P, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference 66 on handling and staging of radical prostatectomy specimens: Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24(1):6-15.
140. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol* 2008;21(9):1095-100.
141. Reeves F, Hovens CM, Harewood L, Battye S, Peters JS, Costello AJ, et al. Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 2015;9(5-6):252-5.
142. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int* 2010;105(11):1510-3.
143. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869-75.
144. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, et al. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(5):1691-7.
145. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Amling CL, Terris MK, Trock B, et al. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer* 2004;100(8):1633-8.
146. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol* 2018;73(4):560-9.
147. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of extraprostatic extension independently influences biochemical recurrence-free survival: Evidence for further PT3 subclassification. *Urology* 2015;85(1):161-4.
148. Jeong BC, Chalfin HJ, Lee SB, Feng Z, Epstein JI, Trock BJ, et al. The relationship between the extent of extraprostatic extension and survival following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(2):342-6.
149. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56(5):823-7.

150. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: Does  $3 + 4 = 4 + 3$ ? *J Clin Oncol* 2009;27(21):3459-64.
151. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, Gust KM, Seisen T, Briganti A, et al. Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: A multiinstitutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(2):197-202.
152. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69(3):428-35.
153. Bijalwan P, Pooleri GK, Kalavampara SV, Bhat S, Thomas A, Sundar P, et al. A Pathological outcomes and biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer in the Indian population. *Indian J Urol* 2018;34(4):260-7.
154. Beauval JB, Roumigué M, Filleron T, Benoit T, de la Taille A, Malavaud B, et al. Biochemical recurrence-free survival and pathological outcomes after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer *BMC Urol* 2016;16(1):26.

## **EKLER**



# Ek 1

## TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/145	
	PROTOKOL ADI	Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Biyokimyasal Progresyonunun Öngörülmesine Yardımcı Olabilecek Risk Gruplarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07/05	Tarih: 20.04.2018	
	Fakültemiz Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Serdar MADENDERE'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

### ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Üfret VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL  
Dekan a.  
Dekan Yrd.

## Ek 2

