

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TRANSREKTAL
ULTRASON EŞLİĞİNDE BİYOPSİ, MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE RADİKAL
PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNİN BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ali ÜLGEN

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TRANSREKTAL
ULTRASON EŞLİĞİNDE BİYOPSİ, MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE RADİKAL
PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNİN BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ali ÜLGEN

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cavit CAN

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TC.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ali ÜLGEN'e ait "Prostat kanserli hastalarda transrektal ultrason eşliğinde biyopsi, manyetik rezonans görüntüleme ve radikal prostatektomi spesmenlerinin bulgularının karşılaştırılması" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Cavit CAN
Üroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ
Üroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Bülent AKDOĞAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nuntarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda yapmıő olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarıma; baőta tez danıőmanım Prof. Dr. Cavit CAN olmak üzere, Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ'e, Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ'e, Doç. Dr. Ali Barbaros BAŐESKİOėLU'na, Yrd. Doç. Dr. İyimser ÜRE'ye, Yrd. Doç. Dr. Ata ÖZEN'e yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.



ÖZET

Ülgen, A. Prostat kanserli hastalarda transrektal ultrason eşliğinde biyopsi, manyetik rezonans görüntüleme ve radikal prostatektomi spesmenlerinin bulgularının karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Günümüzde yaşam süresindeki artış ve insidansı göz önüne alındığında prostat kanseri bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Prostat kanseri tanısı, prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve/veya parmakla rektal muayenedeki (PRM) patolojik bulgular nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan sistematik ve şüpheli alanlara yönelik biyopsilere dayanmaktadır. Fakat prostat kanserinin tanısından tedavi sonrası takibine kadar, karar verme algoritmalarında yol gösterici güvenilir modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda prostat kanseri nedeniyle radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan hastaların TRUS kılavuzluğunda biyopsi (TRUS-Bx) ve preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRI) saptanan patolojik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması yapılarak, MRI'ın tanı, evreleme ve cerrahi planlamadaki yeri değerlendirilmiştir. MRI 47 hastanın 46'sında (%97.87) tümör saptamış, 88 tümör odağının ise 49'unu (%55.68) tespit etmiştir. MRI ile TRUS-Bx'ye göre daha az tümör odağının saptanmasına rağmen bunların klinik anlamlılıklarının daha fazla olması, MRI'ın klinik önemsiz kanserleri tespit etmeyip klinik önemli kanserleri ise atlamadığına işaret etmektedir. Ayrıca MRI'ın ekstraprostatik uzanım (EPE) saptamada yüksek özgüllüğe (0.94) fakat düşük duyarlılığa (0.26) sahip olduğu gösterilmiştir. İnvazyon olan 16 SV'ün sadece 4'ü (%25) MRI ile tespit edilmiş, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) 0.25, 1.00, 1.00 ve 0.87 bulunmuştur. Çalışmamızda metastatik lenf nodu (LN) olan 7 hastanın 2'si (%28.57) MRI ile saptanmış, MRI'da patolojik vasıfta özellikler gösteren LN izlenmeyen 39 hastada (%82.98) buna uyumlu şekilde patolojik incelemede de metastaz tespit edilmemiştir. Buna göre MRI'ın metastatik LN saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i 0.28, 0.97, 0.66 ve 0.88 bulunmuştur. MRI çekim standartlarının sağlanması, merkezlerde yaygınlaşması ve deneyimin artması ile daha çok kullanım alanı bulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, manyetik rezonans görüntüleme, tanı, evreleme

ABSTRACT

Ulgen, A. Comparison of the Findings of Transrectal Ultrasonography Guided Biopsy, Magnetic Resonance Imaging, and Radical Prostatectomy Specimens of the Prostate Cancer Patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Urology, Specialty in Medicine Thesis, Eskişehir 2017.

When the increase in life expectancy and its incidence considered, prostate cancer has become a public health problem. Diagnosis of prostate cancer in clinical practice, substantially relies on transrectal ultrasonography (TRUS) guided systematic and directed biopsies to the suspected areas on the ground of high prostate specific antigen (PSA) level and/or pathological findings on digital rectal examination (DRE). But in every round of prostate cancer, from diagnosis to post-treatment follow-up, reliable modalities that guide to the physician in the decision-making algorithm are needed. In our study, pathological findings of TRUS guided biopsy (TRUS-Bx) and radiological findings of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) are compared and the role of MRI in the diagnosis, staging and surgical planning is evaluated in the patients who undergone radical retropubic prostatectomy (RRP) because of prostate cancer. MRI detected tumor in 46 of 47 patients (%97.87) and 49 of 88 tumor foci (%55.68) in these patients. Although MRI detected less tumor foci than TRUS-Bx, these foci were more clinically significant and this finding indicates that MRI does not detect insignificant tumors and does not miss significant ones. Also, high specificity (0.94) but low sensitivity (0.26) of MRI on detecting extraprostatic extension (EPE) is demonstrated. MRI detected only 4 of 16 (%25) seminal vesicle (SV) invasion and sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 0.25, 1.00, 1.00 ve 0.87, respectively. In our study, 2 of 7 patients (%28.57) who have lymph node (LN) metastasis were detected by MRI and no metastatic nodes were found on histopathological examination. In 39 patients (%82.98) that have no lymph nodes with pathological characteristics on MRI. Accordingly, sensitivity, specificity, PPV and NPV of MRI on detecting metastatic LN are 0.28, 0.97, 0.66 ve 0.88, respectively. By ensuring the standard of MRI, widespread use in medical centers and gaining experience; MRI will find extensive area on prostate cancer.

Key Words: Prostate cancer, magnetic resonance imaging, diagnosis, staging

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Prostatın Embriyolojisi ve Histolojisi	2
2. 2. Prostatın Fizyolojisi	4
2. 3. Prostatın Anatomisi	5
2. 3. 1. Prostatın Lobar ve Zonal Anatomisi	5
2. 3. 2. Prostatın Arteryal Kanlanması ve Venöz Drenajı	6
2. 3. 3. Prostatın Lenfatik Sistemi	7
2. 3. 4. Prostatın Sinir İnnervasyonu	7
2. 4. Prostat Kanseri	8
2. 4. 1. İnsidans ve Mortalite	8
2. 4. 2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	11
2. 4. 3. Semptom ve Belirtiler	18
2. 4. 4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri	19
2. 4. 5. Prostat Kanserinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	25
2. 4. 6. Prostat Kanserinde Evreleme	31
2. 4. 7. Prostat Kanseri Risk Grupları	38
2. 4. 8. Prostat Kanseri Tedavisi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADC	Görünür difüzyon katsayısı
ADH	Antidiüretik hormon
ADT	Androjen deprivasyon tedavisi
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AR	Androjen reseptörü
AUA	American Urological Association
AUC	Eğri altında kalan alan
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BPH	Benign prostat hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DHT	Dihidrotestosteron
Dk-MRI	Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPE	Ekstraprostatik uzanım
ER	Östrojen reseptörü
ERSPC	The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ERT	Eksternal radyoterapi
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	Florodeoksiglikoz
FDT	Fotodinamik tedavi
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
HDR	Yüksek doz hızlı
HGPIN	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
HIFU	Yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrason
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IGRT	Görüntüleme eşliğinde radyoterapi
IL	İnterlökin
IMRT	Yoğunluk ayarlı radyoterapi

IPSS	Uluslararası prostat semptom skoru
IVP	İntravenöz piyelografi
KT	Kemoterapi
LDR	Düşük doz hızlı
LHRH	Lüteinizan hormon salgılatıcı hormon
LN	Lenf nodu
LVI	Lenfovasküler invazyon
MAB	Maksimal androjen blokajı
MpMRI	Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPV	Negatif öngörü değeri
NVD	Nörovasküler demet
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PIA	Proliferatif inflamatuvar atrofi
PIN	Prostatik intraepitelyal neoplazi
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PPV	Pozitif öngörü değeri
PRM	Parmakla rektal muayene
PSA	Prostat spesifik antijen
PSAD	PSA dansitesi
PSA DT	PSA ikilenme zamanı
PSMA	Prostat spesifik membran antijeni
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RITA	Radyofrekans interstisyel tümör ablasyonu
ROC	Alicı işletim karakteristiği
RP	Radikal prostatektomi
RRP	Radikal retropubik prostatektomi
RT	Radyoterapi
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SV	Seminal vezikül

SVI	Seminal vezikül invazyonu
SWOG	Southwest Oncology Group
T	Testosteron
TGF	Transforming büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktör
TNM	Tümör, nod, metastaz
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TRUS-Bx	Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi
TUR-P	Transüretral prostat rezeksiyonu
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VDR	Vitamin D reseptörü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
5ARI	5 α redüktaz inhibitörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2. 1. 1975-2012 arasında 100.000 popülasyonda prostat kanseri insidansı	9
2. 2. 1930-2012 arasında 100.000 popülasyonda prostat kanseri ölüm oranları	10
3. 1. Avrupa Konsensus Toplantısı'nda önerilen şema	56
4. 1. PSA ile EPE, PSA ile SVI ve PSA ile LN metastazı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrileri	60



TABLOLAR

		Sayfa
2. 1.	Klinik ve patolojik TNM sınıflaması	32
2. 2.	Prognostik gruplar	33
2. 3.	Prostat kanseri evrelemesi için öneri	38
2. 4.	D'Amico risk sınıflaması	39
2. 5.	EAU 2016 kılavuzuna göre risk sınıflaması	39
2. 6.	NCCN versiyon 1.2017 kılavuzuna göre risk sınıflaması	40
2. 7.	Çeşitli merkezlerde uygulanan aktif izleme hasta dahil etme kriterleri	42
2. 8.	Çeşitli merkezlerde uygulanan progresyon kriterleri	43
2. 9.	EAU 2016 kılavuzundaki RP ile ilgili öneriler	47
2. 10.	EAU 2016 kılavuzundaki RT ile ilgili öneriler	49
2. 11.	EAU 2016 kılavuzundaki ADT ile ilgili öneriler	51
2. 12.	Risk sınıflamasına göre prostat kanseri ile ilgili önerilen tedavi seçenekleri	53
3. 1.	Çalışma dizaynı	55
4. 1.	TRUS-Bx ve RRP Gleason skorları ve Gleason skoru değişen hastaların sayısı	58
4. 2.	TRUS-Bx ve RRP Gleason skorlarının hasta sayılarına göre dağılımı	58
4. 3.	TRUS-Bx ve RRP'de saptanan Gleason skorları ile PSA değerleri arasındaki ilişki	59
4. 4.	ROC eğrileri altında kalan alanlar	60
4. 5.	Gleason skorlarına göre tümör odaklarının sayısı ve boyutları	61
4. 6.	RRP spesmenlerinin incelenmesi sonucunda belirlenen histopatolojik özellikler ve hasta sayıları	61
4. 7.	MRI tarafından tümör tespit edilen ve edilemeyen hastalar	62
4. 8.	Odak bazında MRI tarafından tespit edilen ve edilemeyen tümörler	62
4. 9.	MRI tarafından tespit edilen ve edilemeyen tümör odaklarının Gleason skorlarına göre dağılımı ve boyutları	63

	Sayfa
4. 10. TRUS-Bx ile tespit edilen ve edilemeyen tümör odaklarının Gleason skorlarına göre dağılımı ve boyutları	63
4. 11. MRI ile tespit edilen ve edilemeyen EPE'lerin dağılımı	64
4. 12. MRI ile SVI tespit edilen ve edilemeyen hastaların dağılımı	65
4. 13. SV bazında MRI tarafından tespit edilen ve edilemeyen invazyonlar	65
4. 14. Metastatik olan ve olmayan lenf nodlarının MRI bulgularına göre dağılımı	66
4. 15. Patolojik T evresi ve TNM evresine göre hastaların dağılımı	66



1. GİRİŞ

Prostat kanseri, etiyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı oldukça heterojen ve insidansı yüksek bir hastalıktır. Prostat kanseri tanısı, artmış PSA düzeyi ve/veya anormal PRM bulguları varlığında TRUS-Bx histopatolojik incelemesine dayanmaktadır. PSA tanıda, tedavi planlamasında ve izlemde kullanılmasına rağmen kanser dışında birçok prostat patolojisi ve girişimden etkilenebilmesi nedeniyle duyarlılık ve özgüllüğü istenilen düzeyde olmayan bir belirteçtir (1). PRM ile kanser saptanması da büyük ölçüde deneyime bağlıdır ve PPV'i oldukça düşüktür (2). Prostat biyopsi tekniği zaman içerisinde önemli gelişmeler göstermişse de halen arayış sürmektedir. TRUS-Bx klinik önemli kanserleri atlayabilen, klinik önemsiz kanserleri tespit ederek gereksiz tedavi ile ilişkili komplikasyon ve mortaliteye yol açabilen bir yöntemdir (3). Bu nedenle prostat kanserinin her aşamasında duyarlılık ve özgüllüğü, PPV ve NPV'i yüksek modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır. Halen araştırılmakta olan moleküler yöntemler ve görüntüleme teknikleri arasında MRI öne çıkmaktadır. MRI anatomik ve fonksiyonel sekansların birlikte kullanılmasıyla son zamanlarda prostat kanserinin hem tanısında hem de risk sınıflaması, tedavi planlaması ve hastaların takibinde önemli veriler sağlamaktadır (4). MRI, daha önce negatif sistematik biyopsi öyküsü olup halen prostat kanseri şüphesi devam eden hastalarda klinik önemli kanserleri gösterebilir ve hedefe yönelik biyopsi yapılmasına olanak sağlayabilir. Böylece gereksiz biyopsileri ve kor sayısını azaltır, yanlış negatif biyopsilerden kaçınmayı kolaylaştırır, izleme alınacak düşük riskli hasta seçiminin daha güvenli olarak yapılmasını sağlar; aşırı tanı ve tedaviyle ilişkili fiziksel ve psikososyal işlevsellik, dolayısı ile genel yaşam kalitesi korunmuş olur. Klinik önemli prostat kanseri tanısı alan hastalarda ise MRI, yüksek çözünürlüğü sayesinde EPE, seminal vezikül invazyonunu (SVI) ve LN metastazını tespit ederek daha iyi evreleme sağlayıp tedavi seçimine yol gösterirken tümörün lokalizasyonunu ve nörovasküler demet (NVD) ile ilişkisini değerlendirerek daha güvenli bir şekilde operasyon planlaması olanağı sunar (5). Çalışmamızda prostat kanseri nedeniyle RRP yapılan hastaların TRUS-Bx ve preoperatif MRI'da saptanan patolojik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması yapılarak, MRI'nin prostat kanseri tanısı, evrelemesi ve cerrahi planlamadaki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Prostatın Embriyolojisi ve Histolojisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri gibi patolojilerin oluşmasında, prostatın gelişimsel süreçlerinin tekrar aktive olmasının suçlanmasından dolayı prostatın embriyolojik gelişimi ve fizyolojik fonksiyonları ile ilgili bilgiler giderek önem kazanmaktadır (6).

Memelilerde kloaka, embriyogenez sırasında üriner ve sindirim sistemi çıkışlarını oluşturmak için ürorektal septum tarafından bölünür. Primitif ürogenital sinüs denilen ventral kompartman, kraniyal ucunda mesane, kaudal tarafında üretraya segmente olur. Erkeklerde, prostat, mesane boynunun hemen kaudalinde, ürogenital sinüs epitelyumundan uzanan epitelyal tomurcukların proliferasyonu ile gelişir. Bu tomurcuklar, gelecekte farklı prostat zonlarını oluşturacak olan stereotipik lokalizasyonları işgal eder (7). Bu yoğunlaşma, androjenlerden bağımsız olarak hem erkek hem de kadında gerçekleşir. Bunun aksine, epitelyal tomurcuklanma ise androjen bağımlıdır ve prostat gelişiminde ışık mikroskobu düzeyinde tanımlanabilen ilk olayı temsil eder. İnsanlarda prostat tomurcuklanması, gestasyonun 10. haftasında gerçekleşir.

Androjen reseptör (AR) sinyal yolağı, prostat gelişimindeki harekete geçirici ana güç olmasına rağmen, bu yolak gelişim sürecinde lokalizasyonları değil, sadece olayların zamanını belirler. AR sinyal yolağı, alt genitoüriner trakt boyunca diffüz olarak bulunmaktadır (8) fakat prostatik epitelyal tomurcuklar, tam olarak anlaşılabilen mekanizmalarla belli ve doğru lokalizasyonlarda oluşur (9).

Mezenkimal yoğunlaşma hem erkek hem de kadınlarda gerçekleşir, yani prostat gelişiminin devamı için yeterli değildir. Yoğunlaşan mezenkim, epitelyal tomurcuk gelişimi için gerekli olan fibroblast büyüme faktörlerinin (FGF) ekspresyonu açısından hayli zengindir. FGF ailesi hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp intraselüler ikinci haberci kaskadını aktive ederek büyümeyi artırır. Akciğer, tükrük bezleri, memedeki bezlerde olduğu gibi prostatta da, epitelyal dallanma morfogenezi bu sinyal yolağına gerek duyar (10).

Epitelyal tomurcuklanma ile ilgili önemli bulgulardan birisi Cunha ve Lung'un, AR sinyalinin mezenkim için gerekli olduğunu fakat epitel için elzem

olmadığını göstermeleridir (11). Bu yüzden androjenlerin epitel üzerine etkisi indirekt olarak görülmektedir ve mezenkimal hücrelerin androjenlere yanıt olarak indükleyici faktörler salgıladığı hipotezi yapılmıştır (12).

İnsanlarda prostat üretrayı saran tek bir organ olarak gelişir. Ama prostat zonlarının farklı mimarisi ve moleküler özellikleri nedeniyle buralardan farklı patolojiler gelişme eğilimi vardır (13). Örneğin üretrayı çevreleyen transizyonel zondan BPH gelişirken, prostatın gland yapısının çoğunu içeren periferik zon prostat kanserinin en fazla görüldüğü yerdir.

Prostat epitelyumu; epitelyal hücreler ve stromal hücreler olmak üzere iki majör kompartmandan oluşur. Prostat epitelyal kompartman; luminal sekretuar hücreleri, bazal hücreleri, intermediate hücreleri ve nöroendokrin hücreleri içerir (14). Stromal kompartman mimari olarak yapısal destek sağlar ve bağ doku, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur (15).

Luminal epitelyal hücreler prostat epitelyumunun çoğunluğunu oluşturur; epitelyal bariyer bütünlüğünden ve prostatik sekresyondan sorumludur, oldukça farklılaşmıştır ve düşük proliferatif indekse sahiptirler (16). Morfolojik özellikleri ve bol miktardaki sekretuar granül ve enzimleri sayesinde kolayca tanınabilirler. Sekretuar hücreler prostatik farklılaşmayı gösteren PSA, asit fosfataz, AR, lösin amino peptidaz, 15-lipoksijenaz-2 gibi bazı proteinler salgılar (17). Bunlar aynı zamanda tip 8 ve 18 keratin filamanları açısından da zengindir (18).

Bazal hücreler epitelyal hücreler arasında en küçükleridir ve toplam hücre sayısının yaklaşık %10'unu oluştururlar, düşük mitotik indeksleri vardır. Bazal hücreler kolumnar epitel hücrelerinden farklı olarak tip 5 ve 14 keratin alt tipleri eksprese ederler. Bunlar tipik olarak bazal membranın üzerinde uzanan piramid şeklinde, az sitoplazmalı ve kondanse kromatinli hücrelerdir (16). Farelerdeki son çalışmalar prostattaki kök hücre popülasyonunun bazal kompartmanda, özellikle de prostatik duktusların proksimal kısımlarında olduğunu göstermiştir (19).

Intermediate hücreler, bazal ve luminal hücreler arasında fenotipik özellikler gösterirler ve prostat kanseri hücrelerine olan benzerlikleri neoplastik dönüşümün hammaddesi oldukları hipotezine yol açmıştır (20, 21). Intermediate hücreler bazal

hücrelerin (5 ve 14 alt tipi) ve sekretuar hücrelerin (8 ve 18 alt tipi) ürettiği keratinleri üretir (22).

Nöroendokrin hücreler nöral uyarıya yanıt olarak hormon salgılayan hücrelerdir. Prostatta nöroendokrin hücreler, prostatik üretranın epitelyumunun yanısıra sekretuar epitelyal hücrelerin arasında bulunur (23). Güncel kanıtlar nöroendokrin hücrelerin parakrin ve otokrin mekanizmalarla hem normal hem de malign durumlarda prostat epitelyumunun büyüme, farklılaşma ve sekretuar aktivitesini etkileyebildiğini göstermektedir (24). Nöroendokrin hücreler, düzenleyici aktivitelerini salgıladıkları hormonal polipeptidler veya serotonin gibi biyojenik aminler aracılığıyla gerçekleştirirler (25).

Hücreyel olmayan stroma ve bağ dokusu, prostat fonksiyonu ve hastalıklarında önemli rol oynar. Ekstraselüler matriksin birçok hücre tipinin normal gelişimi sırasında önemli bir indükleyici etken olduğu bilinmektedir (26). Epitel hücreleri; tip 4 ve tip 5 kollajen, glikozaminoglikan, polisakkarid ve glikolipid içeren kompleks bir yapı olan bazal lamina üzerine oturur. Ekstraselüler matriks; fibroblastlar, kapiller ve lenfatik endotelial hücreler, düz kas hücreleri, nöroendokrin hücreler ve aksonlar gibi çeşitli stromal hücreler barındırır (27). Laminin ekstraselüler matriksin glikoprotein yapıda bir elemanıdır ve hücrelerin bazal membrandaki tip 4 kollajene tutunmasını sağlar (28). Laminin yapısı ve dağılımı BPH, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ve yüksek dereceli prostat kanserlerinde bozulur (29).

2. 2. Prostatın Fizyolojisi

Semen esas olarak aksesuar dokulardan salgılanan ve spermatozoanın canlılığı ve fonksiyonu için uygun bir çevre sağlayan sekresyondan oluşur. Aksesuar bezler epididim, seminal vezikül, prostat, bulboüretal bez (Cowper) ve Littre bezini kapsar. Ortalama bir insan ejakülatının hacmi 2-6 ml'dir ve spermatozoa ile seminal plazmadan oluşur. Seminal plazmaya en büyük katkıyı seminal vezikül (1.5-3 ml), prostat (0.5 ml) ve Cowper ile Littre bezleri yapar (0.1-0.2 ml). Seminal plazma yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve prostat tarafından salgılanan maddeler sitrik asit, poliaminler, çinko, PSA, prostat spesifik glutaminaz, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostatik asit fosfatazdır (30).

2. 3. Prostatın Anatomisi

2. 3. 1. Prostatın Lobar ve Zonal Anatomisi

Önceleri prostatın iki lateral lobdan oluştuğu düşünülmekteyken daha sonra orta lob tanımlanmıştır. 1912'de Lowsley tarafından yapılan sınıflandırmada, prostat glandı, anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral lob olmak üzere 5 loba ayrılmıştır (31). 1954'te Fransız zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal de 1968'de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (32). Buna göre, non-glandüler yapılar anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye, glandüler elemanlar ise santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe ayrılmıştır.

Prostat kanseri açısından lobar değil zonal anatomi daha kullanışlıdır.

Fibromusküler stroma, prostatın anteriorunda yer alır, mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır. Kollajen, elastin, düz ve çizgili kas içerirken gland yapısı içermez. Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur. Anatomik olarak anterior viseral fasya, anterior preprostatik sfinkter ve prostat kapsülü ile devam eder. Preprostatik sfinkter üretrayı tümüyle saran sirküler düz kas yapısındadır ve bu da glandüler eleman içermez. Retrograd ejakülasyonu önleyen sfinkter görevi görür (33).

Periferik zon prostatın en büyük bölümüdür. Prostatın tüm gland yapısının %70'ini içerir. Periferik zon prostatın posterior ve lateral yüzlerini oluşturur ve palpe edilebilen tek bölümüdür. Periferik zonanın ayrı bir özelliği adenokarsinomların çoğunun buradan gelişmesidir (34).

Santral zon koni şeklindedir ve taban kısmı mesane boynunda, apeksi ise prostatik utrikul seviyesindedir. Ejekülatör kanalları sarar (35). Santral zonda bulunan glandlar immünohistokimyasal ve yapısal olarak diğerlerinden farklıdır. Bu yüzden bu glandların Wolf kanallarından köken aldıkları düşünülmektedir. Prostat adenokarsinomlarının %1-5'i bu zondan kaynaklanmaktadır (36).

Transizyonel zon, prostat glandüler dokusunun yaklaşık olarak %5'ini oluşturur. BPH çoğunlukla transizyonel zon kaynaklıdır (36). Prostat adenokarsinomlarının da %25-30'u buradan köken alır (37).

Ne yazık ki bu bölümlerin hepsi sonografik olarak ayrı ayrı olarak görülemezler. Ama transizyonel zon, özellikle belirgin BPH'ı olanlarda, periferik zon ve santral zondan sıklıkla ayırt edilebilir. Santral zon ve adenokarsinomların çoğunun ortaya çıktığı periferik zonun homojen ekojenitede görüntüsü varken anteriorda yer alan transizyonel zon daha heterojendir. Korpora amilacea adı verilen ve sıklıkla cerrahi kapsül boyunca uzanan kalsifikasyonlar periferik zon ve transizyonel zon arasındaki sınırı gösterir (38).

2. 3. 2. Prostatın Arteryal Kanlanması ve Venöz Drenajı

Prostatın beslenmesini sağlayan ana arter, a. iliaca interna'nın viseral dalı olan a. vesicalis inferior'dur. A. vesicalis inferior mesane boynu seviyesinde rr. prostatic ve rr. uretherici dallarını verir. Rr. prostatici prostat yüzünde uzanırken glandüler dokunun beslenmesini sağlayan rr. capsulares dallarını vererek karşı taraftakilerle anastomoz yapar. A. vesicalis inferior'un rr. uretherici dalları ise preprostatik üretraya doğru ilerleyip prostatik ve membranöz üretrayı, periüretral bezleri besler. Ayrıca internal a. pudenda interna ve a. rectalis media da beslenmeye yardımcı olur (39).

Prostatın çıkan venler bezin alt ve yan taraflarında prostatik venöz pleksusu oluştururlar (40). V. dorsalis profunda penis, simfizis pubisin posteriorundan minör pelvise girdikten sonra bir yüzeyel ve iki lateral dala ayrılır (41, 42). Yüzeyel dal puboprostatik ligamanlar arasından yukarıya prostat ve mesane boynunun anterioruna doğru seyreder ve prevezikal venöz pleksusa (plexus venosus retropubicus, Santorini ven ağı) katılır. Prostatouretral bileşke seviyesinde yüzeyel dal ile prostat arasında avasküler bir alan bulunur. Prostatik pleksustan ayrılan bazı dallar da yukarıya doğru uzanarak Santorini ven ağına katılırlar (42, 43). V. dorsalis profunda penis'in lateral dalları ise prostatik venöz pleksus ile laterallerden bağlantı kurar. Prostatik venöz pleksus, prostat tabanından yukarıya doğru vezikal venöz pleksus ile ilişkilidir. Bu ağlardan çıkan dallar inferior vezikal ven ile internal pudental vene drene olur (40, 44, 45). V. dorsalis profunda penis'in yüzeysel dalı ve bundan ayrılıp anterior prostatik fasyayı delip prostatik venöz pleksusa bağlanan dallar dorsal ven kompleksi'ni oluşturur (44).

2. 3. 3. Prostatın Lenfatik Sistemi

Lenfatik sistem kişiler arasında farklı olabilsede prostatın lenfatik damarları üç ana yolla drene olur; eksternal iliak lenf nodlarına giden lateral duktuslar, internal iliak ve obturator lenf nodlarına giden lateral duktuslar ve sakral lenf nodlarına giden posterior duktuslar (46).

2. 3. 4. Prostatın Sinir İnnervasyonu

Sempatik ve parasempatik efferent ve afferent liflerden oluşan plexus hypogastricus inferior (plexus pelvici), bilateral pelvis duvarları ile pelvik organlar arasında dağınık halde bulunur (47). Plexus pelvici'tan ikincil ağlar ayrılır; plexus rectalis medius, plexus vesicalis ve plexus prostaticus (40, 48). Prostatektomi açısından plexus vesicalis, plexus prostaticus ve bunların dalları önemlidir. Erkeklerde bu iki ağdan gelen sinir lifleri ereksiyon, ejakülasyon ve idrar kontinansından sorumludur (49, 50). Bu nedenle bu ağların lokalizasyonları ve ameliyat sırasında korunmaları, erektil fonksiyon ve kontinansın sürdürülmesi için büyük önem taşır. Plexus prostaticus ve plexus vesicalis'ten çıkan sinir lifleri mesane boynu, prostat ve vesicula seminalis lateral yüzlerini sararken, bu organların ön yüzlerinde göreceli olarak daha az sinir lifi bulunur. Bu liflerin de birçoğu mikroskobik olarak tespit edilebilir (49, 51, 52). Plexus prostaticus'un en alt bölümü erektil fonksiyondan sorumlu olan nn. cavernosi major ve minor'ları verir. Nn. cavernosi major, n. pudendus'un n. dorsalis penis dalı ile penise uzanır ve corpus cavernosum'ları uyarır. Nn. cavernosi minor ise penis kökünde penisin fibröz kılıfını delerek bulbus penis, corpus spongiosum ve üretrada dağılır (40). Sıklıkla mikroskobik olan bu lifler damarlara eşlik ederler ve prostatın posterolateralinde NVD'yi oluştururlar. Bu demet hem corpus cavernosum'ları innerve eden sinirleri hem de prostat ve sfinkteri innerve eden lifleri içerir (49, 51, 53). Prostat bazalinden apeksine kadar NVD'ten ayrılan çok sayıdaki dal, prostat kapsülünü delerek NVD'yi prostata asar (54, 55). NVD en sonunda nn. cavernosi'leri oluşturup corpus cavernosum'ları innerve etmek üzere, uretranın posterolateral ve anterolateralinden pelvik tabanı delerek geçer (54, 56).

2. 4. Prostat Kanseri

2. 4. 1. İnsidans ve Mortalite

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1984'ten beri erkeklerde cilt kanserleri dışındaki en sık malinedir ve şu anda kanserlerin %27'sini oluşturmaktadır (57). Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society), 2016 yılında 180.890 yeni prostat kanseri vakası ve prostat kanserine bağlı 26.120 ölüm tahmin etmektedir (58). İnsidansına bakıldığında, kısmen BPH için transüretal rezeksiyonun kullanılması sonucu insidental olarak tanı konulması ile ilişkili olarak, 1975'ten 1980'lerin sonuna kadar yılda yaklaşık olarak %2 oranında artış göstermiştir (59). PSA tarama testinin kullanıma girmesi ile 1989'dan 1992'ye kadar prostat kanseri insidansı dramatik olarak artmış, daha sonra 1995'e kadar hızlı şekilde azalmış, 2001'e kadar yavaşça artmış ve sonraki yıllarda tarama pratiğine göre dalgalanma göstermiştir (57). Prostat kanseri için Türkiye ortalaması ise Sağlık Bakanlığı tarafından %0.037 olarak bildirilmiş (60), ProstatTürk çalışmasında ise %0.035 olarak bulunmuştur (61).

Prostat kanseri insidansı dünya genelinde 24 kata kadar değişebilmektedir (62). Yaşa standardize en yüksek insidans oranları dünyanın en fazla geliri olan bölgelerinde (Kuzey Amerika'da 100.000 erkekte 85.6, Karayipler'de 71.1, Avustralya ve Yeni Zelanda'da 104.2, İskandinavya'da 73.1) ve en az Asya (7.2) ile Kuzey Afrika'dadır (8.1). Genetik yatkınlıktaki, tümör oluşumu, gelişimi ve progresyonunun mekanizmalarındaki farklılıklar, fazla yağ içerikli beslenme, yüksek serum testosteron seviyesi, yüksek vücut kitle indeksi, taramaya karşı yapısal, ekonomik, eğitimsel ve kültürel bariyerler, erken tanı ve agresif tedavi ve hekim *bias'ı* da dahil olmak üzere bu farklılıkları açıklamak için birçok biyolojik, çevresel ve sosyal hipotezler geliştirilmesine rağmen bu hipotezlerden herhangi birinin tek başına insidans ve mortalitede izlenen farklılıklardan sorumlu olduğuna dair veri yoktur ve öyle görülüyor ki neden multifaktöriyeldir (63).

İlginç olarak ABD'de yaşayan Asyalı erkeklerde beyaz Amerikanlara göre insidans daha düşüktür, fakat bunların riski benzer geçmişleri olan Asya'da yaşayanlara göre daha yüksektir (64). Aynı şekilde Japon göçmenlerdeki insidans, ABD'de doğan soylarında Japonya'da yaşayanlara göre daha yüksektir (65). Bu

veriler prostat kanseri gelişiminde dış faktörlere (beslenme, yaşam tarzı, çevre) dikkat çekmektedir.



Şekil 2. 1. 1975-2012 arasında 100.000 popülasyonda prostat kanseri insidansı

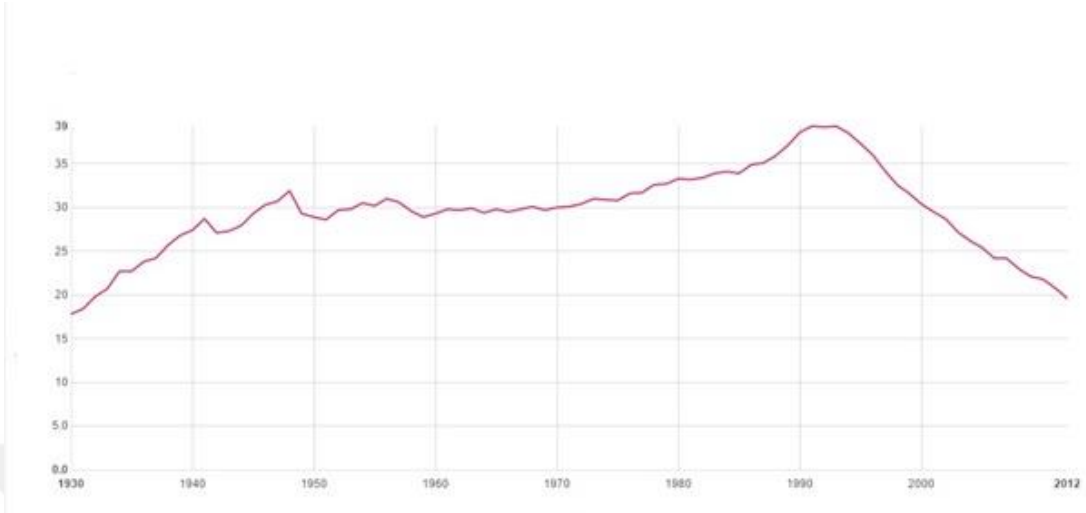
Prostat kanseri, ABD’de kanser ölümlerinin ikinci sık sebebidir ve %10’unu oluşturur (57). Prostat kanseri mortalite oranları da yaklaşık 10 kat değişmektedir; 100.000 erkekte en yüksek Karayipler (26.3), sahara altı Afrika (18.3-19.3), Güney Amerika (16.2) ve en düşük Asya’dadır (3.1).

Prostat kanseri insidansı ve mortalitesi sırasıyla 49 yaşın altında bir erkekte %0.3 ve <%0.1 iken, bu oranlar 50-59 yaş aralığında %2.1 ve %0.1, 60-69 yaş aralığında %5.8 ve %0.3, 70 yaş üzerinde %10 ve %3.1’dir (58).

Farklı kaynakların verileri göz önüne alındığında, tarama ve tedavi 1991’den beri prostat kanseri mortalitesindeki azalmanın sırasıyla %45-70 ve %22-33’ünü açıklamaktadır (66-68). Ayrıca prostat kanseri, U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre 1973-2008 arasında bu hastalık tanısını alanlar arasında en önde gelen ölüm sebebiyken (%35) bu erkekler şu anda başka sebepler nedeniyle ölmektedir (69).

1991’den beri mortalitede izlenen azalmanın sebepleri şunlar olabilir: (1) PSA taraması ile erken tanı ve evre kayması, (2) küratif tedavilerin kullanımı ve etkinliğinin artması, (3) ölüm sebebi kayıtlarındaki değişiklikler, (4) ilerlemiş

hastalığın tedavisindeki gelişmeler, (5) prostat kanseri tedavisi alan erkekler arasında ikincil nedenlerle ölüm riskinin artması (70).



Şekil 2. 2. 1930-2012 arasında 100.000 popülasyonda prostat kanseri ölüm oranları

50 yaşın altında nadiren prostat kanseri tanısı konulur ve bunlar tüm vakaların %2'sini oluşturur (71). PSA çağından önce median tanı yaşı 70 iken, son on yılda ise tanı alanların %63'ü 65 yaşın üzerinde olmak üzere median yaş 67'ye inmiştir (72). 2005'te 1986'ya göre rölatif olarak insidans 80 yaş üzerinde 0.56, 70-79 yaşta 1.09, 60-69 yaşta 1.91, 50-59 yaşta 3.64 ve 50 yaşın altında 7.23'tür (73). Bu, PSA taramasının başlangıcından sonra tanılarının artan şekilde genç popülasyona doğru kaydığını göstermektedir. Şu anda yaşa göre prostat kanseri tanısı oranı 55 yaş altı, 55-64 yaş, 65-74 yaş, 75-84 yaş ve 84 yaş üzerinde sırasıyla %10.1, %30.7, %35.3, %19.9 ve %4.4'tür. Yaşa özgü insidans 70 yaşın üzerinde azalırken, prostat kanseri ölüm oranları yaşam boyunca artar. Prostat kanserinden ortalama ölüm yaşı 77'dir ve son 30 yılda sabit kalmıştır (69).

Son birkaç onyılda insidans ve mortalitedeki değişikliklere ek olarak yeni tanı alan hastalıklarda daha düşük evrelere doğru önemli bir kayma olmuştur. Bu klinik evre kayması yalnızca değil ama büyük oranda PSA taramasının sonucudur (74). PSA testinin kullanıma girmesinden sonra yeni tanı alan erkeklerin %81'inde lokalize hastalık saptanmıştır (75). Palpe edilemeyen kanserler (American Joint Committee on Cancer [AJCC] klinik evresine göre T1c) şu anda yeni tanı alanların %60-75'ini oluşturmaktadır (76).

PSA taramasının kullanılması aynı zamanda patolojik evrede de aşağı doğru önemli bir kayma ile sonuçlanmıştır (77). Bunun kanıtı da organa sınırlı hastalığı olan hastaların oranının artması ve SVI oranının azalmasıdır (76). Bu da PSA çağında tedavi edilen hastalarda kansere özgü sağkalımın artması ile sonuçlanmıştır (77).

Daha yakın zamanda, PSA taramasının prostat kanseri mortalitesindeki etkisini araştıran iki büyük randomize çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır. Amerika'da 10 merkezde 55-74 yaş aralığındaki 76.000'den fazla erkeğin kontrol ve tarama gruplarına randomize edildiği The U.S. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial'da ortalama 11.5 yıl takipte, tarama prostat kanseri tanısında %22'lik bir fark sağlasa da prostat kanserinden ölüm oranının çok düşük olduğu, gruplar arasında farklılık göstermediği vurgulanmıştır (78).

7 Avrupa ülkesinin katıldığı ve 55-69 yaş arasındaki 162.243 erkeğin 4 yılda bir PSA taraması yapılan ve hiç tarama yapılmayan gruplara randomize edildiği The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer çalışmasında (ERSPC) median 11 yıllık takipten sonra tarama kolundaki erkeklerde kontrol grubuna göre %63 artmış prostat kanseri insidansı (yıllık 97'ye 56 kanser/10.000 kişi) ve prostat kanseri nedeniyle ölümlerde %21 göreceli azalma (yıllık 3.9'a 5 kanser ölümü/10.000 kişi) saptanmıştır (79).

PLCO çalışması ve ERSPC'nin sonuçlarının yayımlanmasının ardından U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 2012'de yaş, ırk ve aile hikayesine bakılmaksızın sağlıklı erkeklerde PSA taramasına "D" öneri derecesi vermiştir ki bunun anlamı testin net yararı olmadığı veya zararının yararına ağır bastığına dair orta-yüksek kesinlik olduğudur (80).

PSA tarama pratiği üzerine verilen bu önerilerin gelecekteki etkisinin ve prostat kanseri insidans oranlarının ne olacağı kesin değildir.

2. 4. 2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik ve moleküler kanıtlar prostat kanserinin güçlü bir ailesel komponenti olduğuna işaret etmektedir. İkiz kardeş çalışmaları prostat kanseri riskinin kalıtsal komponentinin diğer kanserlerden daha yüksek olarak, %40'tan fazla olduğunu göstermiştir (81). Rölatif risk; etkilenen aile üyesi sayısı, yakınlık derecesi

ve hastalık yaşı ile ilişkili olarak artmaktadır (82). Bütün prostat kanserlerinin yaklaşık %15'ine germline faktörlerin neden olduğu tahmin edilmektedir (83). Genom çapı ilişkilendirme çalışmalarında 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 19, 22 kromozomlar ve X kromozomu üzerinde 70'ten fazla prostat kanseri duyarlılaştırıcı alel tanımlanmış ve bunlar birçok çalışma ile teyit edilmiştir (84, 85). Sonuç olarak çoğu tek alelin prediktif değeri (nadiren bazal riskin >1.5 katı) bir erkek bireyin prostat kanseri geliştirme riskini belirlemek amacıyla klinik fayda sağlamak için çok düşüktür. Bu yüzden birçok alelin prediktif bir model içerisinde birleştirilmesi daha yararlıdır çünkü taşınan alel sayısı ile risk artmaktadır (86).

Birçok çalışma prostat kanserinin meme kanseri ile ailesel kümelenme gösterdiğini ileri sürmüştür ve hem BRCA1 hem de BRCA2 taşıyıcılarının, özellikle erken başlangıçlı hastalık olmak üzere, prostat kanseri riskinde artışa neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. 65 yaş altı erkeklerde riski BRCA1'in 1.8-3.5 kat, BRCA2'nin 4.6-8.6 kat arttırdığı tahmin edilmektedir (87). Özellikle BRCA2 olmak üzere, BRCA ile ilişkili kanserler daha yüksek dereceli, lokal ileri, metastatik hastalık, prostatektomiden sonra daha kötü kansere özgü ve metastazsız sağkalıma sahip olma eğilimindedir (88).

Bazı epidemiyolojik kanıtlar, prostat kanserinin enfeksiyöz etiyolojisi olabileceğini ileri sürer. Hasarlanan dokunun yenilenmesi için gelişen hücresel hiperproliferasiyona yol açan kronik inflamasyon; kolon, özefagus, mide, mesane ve karaciğer kanserlerinin gelişmesine katkıda bulunur. İnflamasyonun tetikleyicileri, diyetel karsinojenler (özellikle pişirilmiş etler), östrojen ve enfeksiyöz ajanlar olabilir. Tek başlarına veya birlikte, bu etkenler, akut, kronik ve/veya tekrarlayan inflamatuvar yanıtla sonuçlanan epitel hasarına sebep olur ki bu da epitelyal hücre hiperproliferasyonu, DNA hasarı, genetik hasarların birikmesi ve sonuçta prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) gibi prekanseröz lezyonlara yol açar (89). PIA genellikle yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) veya erken kansere komşu olarak bulunur ve PIA, HGPN ve kanser arasında genetik yolak vardır (89-91).

Örneğin 34 vaka-kontrol çalışmasının incelendiği iki meta-analiz, cinsel yolla bulaşan hastalık (rölatif risk 1.4) veya prostatit (odds oranı 1.5) öyküsü ile prostat kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki rapor etmiştir (92, 93). Ama

enfeksiyon ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen son zamanlardaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 40-75 yaş arası 51.529 Amerikan erkek sağlık personelinin yer aldığı prospektif bir çalışma olan Health Professionals Follow-up Study'de gonore ve sifiliz öyküsü ile prostat kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (94). Bunun aksine, Afro-amerikan erkeklerin olduğu küçük bir vaka-kontrol çalışmasında gonore veya prostatit öyküsü, prostat kanserini sırasıyla 1.78 kat (95% güven aralığı 1.13-2.79) ve 4.93 kat (95% güven aralığı 2.79-8.74) artırmıştır (95). Fakat şu anda hiçbir enfeksiyöz ajanın prostat kanserine yol açtığı kesin olarak gösterilememiştir.

Moleküler Epidemiyoloji

Androjenler: Androjenler prostatın oluşumunu ve gelişimini sağlar, luminal epitelin hem proliferasyon hem de diferansiasyonuna etki eder. Prostatın androjenlere anahtar gelişimsel zamanlarda maruz kalması prostat karsinogenezinde önemli bir rol oynar. 5 α redüktaz inhibitörü (5ARI) ile testosteronun (T) daha potent olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünün inhibe edildiği Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) ve Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmalarının sonuçları prostat kanseri insidansında %25-30 azalma göstermiştir (96, 97). Androjen seviyesinin herbiri birçok genle kontrol edilen sentez ve metabolizmadan etkilenmesi, androjenin biyolojik etkisinin AR ile etkileşimi ile hücresel düzeyde oluşması, androjenlerin intraprostatik ve serum düzeyleri farklılık gösterebilmesinin androjen aksının biyolojisini kompleks hale getirmesi nedeniyle androjenlerin risk üzerindeki kesin etkisini tespit etmek güçtür. AR, 5ARI tip 2 izoenzimi (98, 99) gibi sentez ve metabolizma ile ilgili genlerdeki polimorfizmin ve testosteron biyosentezindeki genlerin riski etkileyebileceği bildirilmiştir (100, 101).

Yüksek serum androjen düzeylerinin prostat kanseri için risk faktörü olduğu hipotezi uzun zamandır yapılmaktadır fakat bu ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. 3886 prostat kanserli erkek ve 6438 kontrolün yer aldığı 18 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir analizde, serum testosteron konsantrasyonu, serbest testosteron, dihidrotestosterone, dihidroepiandrostedion, androstanediol glukuronid, östrodiol, serbest östrodiol ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (102). Bu sonuçlar gösteriyor ki serum seks hormonlarının ölçümü, prostat kanseri riskinin iyi bir ölçütü değildir.

Östrojenler: Geleneksel olarak östrojenler prostat kanserine karşı koruyucu olarak düşünülürler ve ileri hastalık için tedavide kullanılırlar. Fakat östrojenlerin prostatta prokarsinojen olarak rol oynayabileceği yönünde artan sayıda kanıt vardır. Bu etkinin altında yattığı öne sürülen mekanizmalar, epigenetik modifikasyonlar, genotoksisite, hiperprolaktineminin indüksiyonu, proinflamatuvar değişiklikler ve prostatik östrojen reseptörü (ER) aracılı değişiklikleri içerir. Stromal ve bazal hücrelerde olan ER- α ekspresyonu erken prostat kanserinde susturulur ve hastalığın progresyonu ile yeniden ortaya çıkar. Metastatik prostat kanserinde ER- β ekspresyonunun yeniden ortaya çıkması, kastrasyona dirençli hastalığa progresyondaki potansiyel rolünü akla getirir. Fakat androjenlerde olduğu gibi östrojen serum düzeyi de prostat kanseri riski ile korele değildir (103). Çünkü östrodiol intraprostatik aromataz ile testosterondan üretilebilir ve potansiyel biyolojik etkisi serum düzeyinden belli olmayabilir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Aksı: IGF, metabolizma ve vücut büyümesinde önemli rol oynayan peptid hormonlardır; proliferasyon, migrasyon ve farklılaşmayı içeren temel hücrel süreçlere etki eder (104). IGF aksı ve prostat kanseri riski ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların sonuçları genellikle herhangi bir bulgu ile sonuçlanmamıştır çünkü veriler kanser progresyonundan çok başlangıcı üzerine potansiyel etkiye işaret eder. Örneğin PLCO çalışmasında IGF eksenini ile prostat kanseri riski arasında ilişki yoktu ama IGF-1'in insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3'e (IGFBP-3) oranı obez erkeklerde hastalığın agresifliğinin göstergesiydi (105).

Leptin: Leptin, adipositler tarafından üretilen, iştah süpresyonu ve enerji kullanımının düzenlenmesi ile vücut ağırlığını kontrol eden bir peptid hormondur (106). Obez erkekler leptine dirençli hale gelirler ve plazma leptin seviyeleri artar (107). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu ve prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren epidemiyolojik çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiştir (108). Bir metaanaliz, LEP genindeki germline varyant alelin 1.2-1.3 kat artmış risk ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (109). Leptinin androjen bağımsız prostat kanseri hücre serilerinin büyümesini stimüle ederek (110, 111) ileri hastalık gelişmesinde rol oynadığına dair kanıtlar vardır (112). Bunu vasküler endotelial büyüme faktörü

(VEGF) ve b-FGF ekspresyonunu indükleyerek ve hücre migrasyonunu stimüle ederek gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (113).

Vitamin D, Vitamin D Reseptörü ve Kalsiyum: Vitamin D (1,25-dihidroksivitamin D₃), steroid hormon ailesinin bir parçası olan vitamindir. Vitamin D'ye prostat kanseri riski belirleyicisi olarak artan ilgi epidemiyolojik gözlemlerden kaynaklanmaktadır (114): (1) Güneş ışığına daha az maruz kalan kuzey paralellerindeki erkeklerde prostat kanseri mortalitesi daha fazladır, (2) prostat kanseri, hem daha az güneş ışığı maruziyeti hem de aktif vitamin D sentezinden sorumlu hidroksilazların yaşa bağlı azalması nedeniyle vitamin D eksikliğinin daha sık olduğu yaşlı erkeklerde daha fazla görülür, (3) deri melaninlerinin ultraviyole radyasyonu bloke ettiği ve vitamin D'nin aktivasyonunun inhibe olduğu Afro-amerikanlar dünyada en yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahiptir, (4) serum vitamin D düzeyini azaltan kalsiyumdan zengin süt ürünlerinin tüketilmesi daha yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilidir, (5) besinleri balıktan gelen ve vitamin D açısından zengin olan yerli Japonlarda düşük prostat kanseri insidansı mevcuttur.

Normal prostat epitelyal hücreleri vitamin D sentezleyebilir ve böylece kendi büyümesini inhibe edebilir (115). Prostat kanserinde ise prohormon 25-hidroksivitamin D'yi en aktif formu olan 1, 25-dihidroksivitamin D'ye dönüştüren enzim azalır ve büyüme inhibisyonunun otokrin regülasyonu kaybolur (116). Plazma vitamin D düzeyi ve prostat kanseri riskini inceleyen çalışmalar karışık ve çoğu hiç ilişki gösterememiş ya da zayıf bir ilişki bulmuştur (114). Ama vitamin D ile ölümcül prostat kanseri riski arasında açık bir ilişki vardır. Bu, yüksek plazma vitamin D seviyesi olanların azalmış ölümcül prostat kanseri riski olduğu ve vitamin D metabolizmasındaki genlerin ve vitamin D reseptör (VDR) geninin bazı alellerinin riski modifiye ettiği Health Professionals Follow-up Study'deki bulgularda gösterilmiştir (118).

45 gözlemsel çalışmanın metaanalizinde süt ürünleri, süt, kalsiyum veya vitamin alımı ile prostat kanseri riski arasında ilişki bulunmamıştır (118, 119).

Ejakülasyon: Çalışmalar ejakülasyon sıklığı ile prostat kanseri arasında koruyucu bir ilişki ileri sürmüştür. Giles ve arkadaşlarının çalışmasında 20'li yaşlarında haftada 5 veya daha fazla ejakülasyon bildiren erkeklerde koruyucu etki

görülmüştür (120). Leitzmann ve arkadaşları tarafından yapılan büyük bir prospektif kohort çalışmasında 20'li ve 40'lı yaşlarındaki erkeklerde önceki yılda ve yaşam boyu ortalamada ayda 21 veya daha fazla ejakülasyon bildiren koruyucu etki gösterilmiştir (121). Bu etkinin biyolojik temeli bilinmemektedir.

Vazektomi: Vazektomi ve prostat kanseri riski arasındaki ilişki, ilk olarak Honda ve arkadaşları tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında ileri sürülmüştür (122). Fakat daha yakın tarihli iki vaka-kontrol çalışması vazektomi sonrası prostat kanseri için artmış risk göstermemiştir (123, 124). Şu andaki kanıtların tamamı değerlendirildiğinde vazektomi yapılan erkeklerde prostat kanseri riskinin arttığını desteklememektedir.

Sigara: Kadmiyum maruziyetinin kaynağı olmasından dolayı sigara prostat kanseri için bir risk faktörü olabilir. Kadmiyum dolaşımdaki androjen seviyesini artırır, hücrel oksidatif strese yol açar. Vaka-kontrol çalışmaları ve kohort çalışmaları tek başlarına çelişkili sonuçlar doğurmuştur fakat 26.000'den fazla hasta içeren 24 kohort çalışmasının metaanalizi sigara ile ilişkili prostat kanserinde %9-30 artış göstermiştir (125). Şu andaki içicilerin biyokimyasal rekürrens, metastaz ve prostat kanserine özgü mortalitede bütün tedavi modellerinde içmeyenlere göre daha yüksek risk altında olduğuna dair net veriler vardır (126, 127).

Diyet: Dünya genelinde latent prostat kanseri insidansı benzerdir fakat klinik kanser insidansı oldukça farklıdır (128). Bu yüzden prostat kanseri riski üzerindeki diyet ve diğer çevresel faktörlerin rolü üzerine en ikna edici kanıtlar göçmenlerin epidemiyolojik çalışmalarından gelir. Bu çalışmalar, Japonya ve Çin'den ABD'ye gelenlerin birinci jenerasyonlarında prostat kanseri riskinin arttığını göstermiştir (65, 129). Bu gözlemler, diyetin latent kanserlerin klinik olarak belirgin hale gelmesine neden olarak, tümör progresyonunda rol oynadığına işaret etmektedir. Prostat kanseri insidansı ile, meme ve kolon gibi, diyetle ilişkili diğer kanserler arasında pozitif korelasyon vardır (130). Yine de bazı prospektif çalışmalarda beyana dayalı diyet paternleri ve prostat kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır. Health Professionals Follow-up Study'de meyve, sebze, tam tahıl, balık ve kümes hayvanlarından zengin diyet tüketimi; daha geleneksel olan et, yağ ve işlenmiş tahıldaki ile benzer prostat kanseri insidansı göstermiştir (131). Epidemiyolojik çalışmalar aynı zamanda toplam ve spesifik yağlar ile prostat kanseri gelişme riski

arasında orta-güçlü ilişkiye işaret etmiştir (132). Ama geniş prospektif çalışmalar diyetel yağ alımı ve prostat kanseri riski arasında ilişki gösterememişlerdir (133, 134). İntratümöral androjenin kastrasyona dirençli prostat kanseri dinamiğindeki rolü konusundaki yeni keşifler bir risk faktörü olarak kolesterolün üzerine odaklanmıştır (135). Düşük serum kolesterol düzeylerinin ve kolesterol düşürücü ajanların (statinler) kullanılmasının agresif ve ileri evre hastalık riskini azalttığına dair epidemiyolojik kanıtlar ile düşünüldüğünde kolesterol homeostazisinin kaybı prostat kanseri riski ve progresyonuna katkıda bulunuyor olabilir (136). Tipik batı diyetinin besinsel karmaşıklığı, daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarının daha sağlıklı yaşam tarzı seçimleri (fiziksel aktivite ve sigaradan kaçınma) ile birlikte olma eğilimi, bireyler arasında belirli besinlerin genetik varyasyon ile potansiyel etkileşimi; diyetin riski nasıl etkilediğini anlamamızdaki önemli kısıtlamalardır.

Obezite: Vücut kitle indeksi (VKİ) ile ölçülen obezitenin, orta yaşlı erkeklerde sık oluşu ve kolon ile meme kanseri riski ile net bağlantısı nedeniyle prostat kanseri için de risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Memelilerdeki beyaz yağ sadece enerji rezervuarı olarak değil aynı zamanda sitokinler ve sitokin benzeri aktivitesi olan faktörler (Tümör nekroz faktör- α [TNF- α], interlökin-1 β [IL-1 β], IL-6, IL-8, IL-10, transforming büyüme faktörü- β [TGF- β]) ve bunların çözülebilir reseptörlerini salgılayarak bir endokrin organ olarak da görev yapar. Yağ tüketimini azaltıp egzersizi artırarak obezitenin tedavi edilmesinin oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Bu da yaşam tarzı değişikliklerinin prostat kanseri riskini azaltmada önemli olabileceğine işaret eder (137). Üç metaanalizde, obez erkeklerde prostat kanseri insidansında hafif derecede artma olduğunu bildirilmiş; rölatif risk, VKİ'de her 1 kg/m²'de 1.01'den her 5 kg/m²'de 1.05 olarak hesaplanmış (138-140). Obezite ile tanıdaki evre ve/veya derece arasındaki ilişkiyi inceleyen üç büyük prospektif çalışma, obezitenin düşük dereceli hastalıkta düşük risk ile fakat yüksek dereceli hastalıkta daha büyük risk ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir (141-143). Bu son gözlem için olası açıklama, obezitenin, daha agresif prostat kanseri ile ilişkili olan daha yüksek serum östradiol, insülin, serbest IGF-1 ve leptin düzeyleri ve daha düşük serbest testosteron ve adiponektin düzeylerine yol açmasıdır (144).

Obezite, cerrahi veya eksternal radyoterapi sonrası daha yüksek oranlarda biyokimyasal nüks ile de ilişkilidir (145).

Alkol Tüketimi: Alkol, östrojen ve testosteron üzerine etkileri ve kırmızı şaraptaki antioksidan aktiviteli polifenolik bileşiklerin yüksek konsantrasyonu nedeniyle ilgi alanındadır (146). Hem vaka-kontrol hem de kohort çalışmaları karışık sonuçlar bildirmiştir. Bazıları artmış riske, bazıları da alkolün koruyucu etkisine işaret ederken bazı çalışmalar ilişki bulamamıştır (147). Bir vaka-kontrol çalışmasında daha düşük PSA seviyesi ve ağır içicilerde tanıda yüksek dereceli hastalık riskinde artış gösterilmiştir (148).

2. 4. 3. Semptom ve Belirtiler

PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmediği 1980 ortalarından önce prostat kanseri daha sıklıkla metastatik evrelerde tanı alırken günümüzde daha çok lokalize evredeyken yakalanmaktadır (70). Bu yüzden zamanla semptom ve belirtilerde farklılıklar oluşmuştur. Günümüzde daha fazla kanser asemptomatik hastalarda teşhis edilmektedir.

Prostat kanseri, çoğunlukla prostatın üretradan uzak olan periferik bölgesinden kaynaklandığı için erken dönemde genellikle asemptomatik olarak seyrederek ve semptomatik olabilmesi için de belli bir büyüklüğe ulaşması gerekir. Yani prostat kanseri genellikle lokal ileri veya metastatik evrelerde semptom verir. Diğer taraftan vakaların %15-20'sinde genellikle BPH'ın kaynaklandığı transizyonel zondan gelişir. Prostat kanserinin üretra içine veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve/veya irritatif semptomlara yol açabilir. Bu durumda ise insidental olarak transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrasında tanı alabilir. Obstrüktif semptomların varlığının prostat kanseri prognozunu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (149).

Prostat kanseri metastazları en sık lenf nodlarına ve sıklık sırasına göre vertebralar, kostalar, kemik pelvis, femur ve omuz gibi aksiyel iskelet sistemine olur. Bu nedenle sırt ve kalça ağrısı oluşabilir. Daha nadiren femur, humerus ve vertebralardaki patolojik kırıklar gelişebilir (150, 151). Vertebra metastazları sonucu oluşan spinal kor basısı nedeniyle pareteziler, bulbokavernöz refleks artışı, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve idrar ile gayta inkontinansı ortaya çıkabilir. İskelet sistemi metastazları sonucu anemi izlenebilir. Prostat kanserinde yumuşak doku ve visseral organ metastazları ise nadirdir. Pelvik lenf nodlarının tutulması veya iliak damar

basısına bağı alt ekstremitede dolaşım bozukluğu ve ödem gelişebilir. Prostat kanserinde hematüri yaklaşık %15 oranında görülen fakat spesifik olmayan bir semptomdur. Yaşlı hastalarda görülen hematospermi durumunda ayırıcı tanıda prostat kanseri akılda tutulmalıdır. Lokal ileri evre tümörlerde rektum invazyonu ve buna bağı karın ağrısı, kabızlık, rektal kanama, aralıklı ishal görülebilir. Prostat kanseri, NVD tutulması sonucu erektil disfonksiyon ile sonuçlanabilir. Korpus kavernozumların tümör invazyonu ile priapizm izlenebilir. Yine lokal yayılım sonrası trigon ve üreter orifislerinin invazyonu sonucunda yan ağrısı, obstrüktif üropati, oligüri, anüri, sıvı retansiyonu ve ödem, elektrolit bozuklukları ve üremi semptomları görülebilir. Üreter obstrüksiyonu prostat kanserinde ileri evre göstergesidir. Ektopik antidiüretik hormon (ADH) salınması, uygunsuz ADH sendromu, hiperkalsemi, hiperkalsemi gibi paraneoplastik sendromlar da bildirilmiştir. Malign hücrelerin periüreteral bölgeye yayılması sonucu retroperitoneal fibrozis oluşabilir (151).

2. 4. 4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri

Parmakla Rekal Muayene: PSA'nın kullanıma girmesinden önce, prostat kanserinin tanısı sadece parmakla rektal muayeneye bağıydı. PRM'nin deneyimli kişiler tarafından sadece orta derecede güvenilirliği vardır ve erken evre kanserlerin önemli bir kısmını atlar. PRM'nin PPV'i PSA 0-2.9 ng/ml'de %4-11, 3-9.9 ng/ml'de %33-83 aralığındadır (152). PSA seviyesi 3.0 ng/ml'nin altında olduğunda PRM'nin tarama değerinin kısıtlı olduğu bildirilmiştir (153).

PRM ile PSA her zaman aynı kanserleri saptamadığından bunlar birbirlerinin tamamlayıcısıdır.

Prostat Spesifik Antijen: PSA prostat kanseri tanısında, tedavi planlanmasında ve aktif izlem ile tedavi sonrası izlemede onkolojide bu kadar yaygın kullanılan tek belirteçtir. Fakat PSA prostat kanserine değil organa özgü karakteri nedeniyle prostata ait tüm klinik durumlarda yükselebilir. PSA, kullanımda olduğu yaklaşık 30 yıl içerisinde erken evreye doğru kayma sağlamış, radikal tedavi ve sağkalım şansını artırmış olmasına rağmen bugün en tartışmalı konulardan biridir (154).

PSA ile ilgili kronolojiye baktığımızda; bu konuda ilk olarak 1960'da Flock çalışmaya başlamışsa da, 1970'da Ablin ve arkadaşları prostatta çeşitli antijenlerin varlığını göstermişlerdir. 1971'de Hara ve arkadaşları seminal plazmada PSA'yı tanımladıktan sonra, 1979'da Wang ve arkadaşları prostat dokusunda PSA'yı purifiye etmişlerdir. Serumda PSA'nın ilk kantitatif ölçümleri 1980'de Papsidero tarafından gerçekleştirilmiştir. 1987'de de Stamey bu konudaki ilk büyük klinik çalışmayı yayımlamıştır (155).

PSA, 19. kromozom üzerindeki genlerde kodlanıp prostatik duktal epitelyum ve prostatik asini hücreleri tarafından sentezlenen tek zincirli, 237 aminoasitten oluşan ve serin proteaz aktivitesi gösteren bir glikoproteindir. Başlangıçtaki formu olan PreproPSA endopazmik retikulum membranından girdikten sonra yine enzimatik olarak inaktif olan ProPSA oluşur. Daha sonra enzimatik olarak aktif olan PSA oluşur ve prostatik duktusların lümenine ekzositoz yoluyla salınır. PSA seminal sıvıda yüksek miktarda, serumda ise oldukça düşük konsantrasyonda bulunur. Serumdaki PSA'nın büyük kısmı α -1 antikimotripsin ve α -2 makroglobuline bağlıdır (156).

Serum PSA değerlerini prostat kanseri dışında; BPH, BPH tedavisinde kullanılan finasterid (157) ve dutasterid (158), ejakülasyon (159), akut prostatit, kronik prostatit, üriner retansiyon, sistoskopi, üretral kateterizasyon, prostat masajı, PRM (160) ve prostat iğne biyopsisi, intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisinin (161) değişik derecelerde etkileyebileceği bilinmektedir. Hatta kolonoskopinin (162) ve uzun süre bisiklete binmenin (163) PSA değerinde yükselmeye yol açtığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca Prostate Cancer Prevention Trial 0.5 ng/ml düzeyinin altında bile prostat kanseri saptanabileceğini göstermişken PSA için eşik değeri belirlemek hem zor hem de anlamsızdır (164). PSA'nın prostat kanserini ayırt etmedeki bu yetersizliği nedeniyle özgüllüğünü artırmak için daha farklı ölçütler geliştirilmiştir.

Yaşa özgü PSA: Yaşla birlikte BPH dokusu ortalama 1.8 ml/yıl artar (165), bu da 0.1-0.5 ng/ml PSA artışına sebep olur. Oesterling ve arkadaşları yaşa göre normal PSA aralıklarını 40-49 yaşta 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaşta 0-3.5 ng/ml, 60-69 yaşta 0-4.5 ng/ml, 70-79 yaşta 0-6.5 ng/ml olarak belirtmiştir. Böylece genç hastalarda PSA'nın kanser tanısındaki duyarlılığının arttığı, yaşlılarda ise klinik

önemsiz kanser tanısından kaçınılması ile özgüllüğünün arttığı bildirilmiştir (166). Bununla birlikte yaşa özgü PSA'nın kullanılması ile gençlerde negatif biyopsi sayısının artacağı, ileri yaşlarda ise erken evre prostat kanserini atlama riskinin ortaya çıkacağı unutulmamalıdır.

PSA kinetiği: PLCO tarama çalışmasında, ilk PSA değeri <1 ng/ml olanların sadece %1.6'sında, 2-3 ng/ml olanların ise %33.5'inde 5 yıl içinde PSA'nın >4 ng/ml'ye yükseldiği gösterilmiştir (167). Bu nedenle ilk PSA değeri ve takiplerdeki PSA kinetiği özellikle genç hastalarda önem kazanmaktadır. Logaritmik bir formülle hesaplanan PSA ikiye katlanma zamanı, hem tanıda hem de tedavinin takibinde önemli bilgi sağlamaktadır.

PSA dansitesi: Kanserli dokunun BPH dokusuna göre daha fazla PSA salgılayacağı ve serum PSA değerinin kanserli hastalarda daha yüksek olacağı göz önünde bulundurularak ilk olarak 1992'de Benson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (168). PSA dansitesi, serum PSA değerinin prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır ve özgüllüğünün total PSA'ya göre daha yüksek olması beklenir. Bu konseptin kısıtlamaları, benzer boyuttaki prostatlardan salgılanan PSA değerleri arasındaki farklılıklar ve TRUS ile ölçülen boyutların kullanıldığı formül ile prostat hacminin sadece yaklaşık olarak hesaplanabilmesidir. Catalonia ve arkadaşları çalışmalarında eşik değeri 0.1 olarak kabul ettiklerinde %90 duyarlılık ile tekrar biyopsilerinin %31 oranında azaldığını göstermişlerdir (169).

PSA hızı: Carter ve arkadaşları en az 2 yıl içerisinde yapılan, en az 3 PSA ölçümü ile hesaplanan PSA hızının >0.75 ng/ml/yıl olmasının kanseri öngörmeye faydalı olduğunu bildirmişlerdir (170). Fakat ERSPC çalışmasında PSA hızının, düşük değerlerde ve erken evre prostat kanserini saptamada yeterli olmadığı gösterilmiştir (171).

Serbest/Total PSA oranı: İlk olarak Christensson ve arkadaşları kanserli olgularda serbest PSA oranının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (172). Daha sonra serbest PSA oranının kullanılması ile yapılan çalışmalar, kanser ve BPH ayırımını yapmada total PSA'dan daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. Bir çalışmada eşik değer olarak %25 kabul edildiğinde serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış ve %95 kanser saptama

oranı elde edilmiştir (173). Serbest PSA oranının PSA>10 ng/ml olan hastalarda ve prostat kanseri tanısı almış hastalarda kullanımı yoktur.

PSA Dışı Belirteçler: Yapılan çalışmalar PSA türevlerinin istenilen duyarlılık ve özgüllüğe sahip olamamaları ve kullanım zorlukları nedeni ile PSA dışı doku ve serum belirteçlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Genetik ve moleküler çalışmaların artmasıyla yeni belirteçler ortaya çıkmaya başlamıştır. Literatürde Human kallikrein 2, prostat kanseri antijeni 3, TMPRSS2-ERG gen transfüzyonu, Alfa-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz, Glutasyon S-Transferaz P 1, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), endoglin (CD 105), urokinaz plazminojen aktivasyonu, TGF- β 1 ve IL-6, Ki-67, p53 ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Bu testlerin prostat kanserinin tanı ve tedavisinde PSA'dan ne kadar üstün oldukları zamanla belli olacaktır (174).

Transrektal Ultrason Eşliğinde Yapılan Biyopsiler: 1980'lerin sonlarına kadar sıklıkla kullanılan parmak kılavuzluğunda prostat biyopsisinin kullanımı, yerini TRUS-Bx'ye bırakmıştır. Ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler, 1989'da Hodge tarafından sistematik sekstant (altı kor) TRUS-Bx protokolününün oluşturulması ile devam etmiş, önerilen biyopsi kor sayısının 12'ye çıkarılmasını da içeren biyopsi tekniğindeki gelişmelerle birlikte PSA taramasının kullanılması biyopsi sayısını artırmıştır (175).

Belirgin koagülopati, ciddi immünsüpresyon ve akut prostatit prostat biyopsisi için kontraendikasyonlardır. Ağrılı anorektal durumlar veya anal stenozda, genel veya reyonel anestezi altında prostat biyopsisi de göz önünde bulundurulabilir.

Antikoagülan tedavi (varfarin, klopidogrel...) prostat biyopsisinden 7-10 gün, yeni geliştirilen oral antikoagülanlar (apiksaban, dabigatran, rivaroxaban) 2-5 gün önceden kesilmelidir (176). Düşük doz aspirinin ise kesilmesine gerek yoktur (177).

Diğer alt üriner sistem girişimlerinin aksine, prostat biyopsisi yapılacak olan bütün hastalara, risk faktörlerine bakılmaksızın antibiyotik profilaksisi gerekmektedir. American Urological Association (AUA) kılavuzunda prostat biyopsisi için florokinolonlar, 1, 2 ve 3. kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidlerin kullanılması önerilmektedir (kanıt düzeyi Ib) (178). Endokardit, protez, pace-maker, implante kardiyak defibrilatör enfeksiyonu riski olan hastalarda profilaksi, işlem

öncesi intravenöz ampisilin (penisilin alerjisi varsa vankomisin) veya gentamisin, bunu takiben 2-3 gün oral florokinolondan oluşmalıdır. TRUS-Bx profilaksisi üzerine 2011'deki Cochrane gözden geçirmesi, antibiyotik verildiğinde plaseboya ve verilmediğine göre bakteriüri, bakteriyemi, ateş, üriner sistem enfeksiyonu ve hospitalizasyonda azalma olduğunu göstermiştir (179). Kısa süreli veya tek doz protokollere karşı uzun süreli veya çoklu doz protokollerin üstünlüğü olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur.

Biyopsi öncesi lavman yapılması rektumdaki feçes yükünü azaltır ve prostatın görüntülenmesi için daha iyi bir akustik pencere sağlar. Lavmanın enfeksiyonu azaltmadaki etkisi ile tartışmalıdır.

Genellikle güvenli bir prosedür olarak düşünülmesine rağmen TRUS-Bx'nin bazı komplikasyonları vardır. Çoğu, biyopsi sonrası enfeksiyöz nedenlerle olmak üzere artan sıklıkta komplikasyon bildirilmektedir (180). Enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle hospitalizasyon riski %0.6-4.1, üriner sistem enfeksiyon insidansı %2-6'dır (181, 182).

Biyopsi sonucu negatif gelen 41.000'den fazla erkeğin olduğu bir Kanada çalışmasında biyopsiden sonraki 30 gün içerisinde hastaneye başvuru oranı 1996'daki %1'den 2010'da %4.1'e yükselmiştir. Bu çalışmada hastane başvurularının çoğunluğunun (%72) bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (181).

Prostat biyopsisi sonrası sepsis için hospitalizasyonların artışına rağmen veriler bu gruptaki mortalitenin diğer benzer sistemik enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında fazla olmadığını göstermektedir (183). Sepsiste izlenen semptomlar nonspesifiktir ve ateş, hipotermi, taşipne, taşikardi, mental durumda bozulma ve hipotansiyonu kapsar (184). Prostat biyopsisi sonrası ateş ile başvuran her hasta mutlaka sepsis açısından değerlendirilmelidir. Septik şok ise yeterli sıvı replasmanına rağmen akut dolaşım bozukluğu (hipotansiyon) gelişmesidir.

Ciddi enfeksiyon için esas risk faktörü, geniş kullanımına bağlı olarak florokinolona dirençli fekal bakterilerin bulunmasıdır (185). Florokinolonlara karşı artan direnç paternlerinin bir sonucu olarak, antibiyotik profilaksisine kılavuzluk için biyopsiden önce rektal sürüntü kültürü alınarak bireysel kültür verisi elde edilmesine

yönelik artan bir ilgi vardır (186). Fakat rektal sürüntü kültüründe florokinolonlara dirençli organizmaların olması da her zaman klinik enfeksiyon anlamına gelmemektedir.

Prostat biyopsisi ile ilişkili enfeksiyon için diğer risk faktörleri beyaz ırk dışı olmak, komorbidite sayısı, diyabet, prostat büyüklüğü, dış turizm, yakın zamanlı antibiyotik kullanımı ve daha önce yapılmış olan biyopsi sayısıdır (187).

PLCO ve ERSPC gibi büyük tarama serileri, prostat biyopsisinin mortalitesinin yüksek olmadığını, bütün enfeksiyöz komplikasyonların %1'den az olduğunu göstermiştir (188). Lokal antibiyotik dirençlerinin bilinmesi prostat biyopsisi sonrası gelişen semptomatik enfeksiyonların hızlı şekilde tedavi edilmesine yardımcı olur.

Normal koagülasyon parametrelerinde bile prostat biyopsisi sonrası en sık görülen komplikasyon kanamadır. İki büyük Avrupa tarama programında sekstant biyopsi sonrası hematüri oranları %23-63 ve pıhtı globu oranı %0.7 olarak bulunmuştur (189, 190). Rektal kanama da sıktır ve hastaların %2.1-21.7'sinde görülür (189, 191).

Hemospermi de biyopsi sonrası sıklıkla görülebilen, çok az klinik önemi olan ama hastaya daha önce anlatılmadıysa ileri derecede anksiyeteye sebep olabilen %9.8-50.4 oranında izlenen komplikasyondur (189, 190). Bir çalışmada ortalama hemospermi süresi 4 (± 1.4) hafta, hemosperminin geçmesi için ortalama ejakülasyon sayısı 6 (± 5.6) olarak bulunmuştur (192).

Aşırı anksiyete ve huzursuzluk hastaların %1.4-5.3'ünde ciddi vazovagal senkopa neden olabilir (189) ve işlemin sonlandırılmasını gerektirebilir.

Geçici kateterizasyon gerektiren akut üriner retansiyon TRUS-Bx sonrası hastaların %0.2-0.4'ünde gelişir. Büyük prostatı olan ve belirgin alt üriner sistem semptomları, yüksek uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) olanlarda retansiyon gelişme riski daha fazladır (190).

Prostat biyopsisinin erektil disfonksiyon üzerine etkisi net değildir. İlk çalışmalar TRUS-Bx sonrası erektil disfonksiyonun NVD hasarına bağlı olduğunu ileri sürerken (193) daha sonraki çalışmalar çelişkilidir. Daha yakın zamanlı

çalışmalar erektil disfonksiyonun prostat kanseri tanısı alanlarda almayanlara göre daha belirgin olduğunu göstermiştir (194).

Sadece komplikasyondan korkulması uzun yaşam süresi beklentisi olan sağlıklı bir erkekte prostat kanserinin erken tanısını koalamaktan hiçbir zaman alıkoymamalıdır.

2. 4. 5. Prostat Kanserinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Direkt Grafiler ve İntravenöz Piyelografi: Prostat kanserinden ölen hastaların %85'inde kemik metastazları vardır. Kemik sintigrafilerindeki görüntülerin dejeneratif artrit, Paget hastalığı ve daha önce geçirilmiş travmaya bağlı skleroz bulgularından ayrılabilmesi için direkt grafi ile doğrulanması gerekebilir. Direkt üriner sistem grafileri ya da direkt kemik grafileri kemik sintigrafisindeki pozitif bulguların desteklenmesi için tavsiye edilir. Kemik sintigrafisi metastaz odaklarını radyografilerde görünür hale gelmeden önce saptayabildiğinden, sintigrafide aktivite artışı olan normal radyografiler metastaz tanısını düşündürmelidir (195).

Intravenöz piyelografi (IVP), nadiren gerekli olmakla beraber, böbrek fonksiyonları, mesanenin durumu, rezidüel idrar, kanserin trigon ve üreter orifislerini invazyonu ile oluşabilecek üreterohidronefrozun durumunu göstermede yararlıdır (195).

Prostat kanserli hastalarda akciğer grafisi faydalı bir inceleme olabilir, burada küçük nodüler lezyonlar ile interstisyel akciğer izlerinde belirginleşme olup olmadığı aranmalıdır. Lenfatik yayılım, hiluslarda lenf nodlarının büyümesi ve özellikle Kerley A ve B çizgilerinin görüldüğü, interstisyel izlerde artma şeklinde tanınabilir. Kostofrenik açıları kapatan küçük efüzyonlar olabilir (196).

Ultrasonografi: Prostatın transrektal ultrasonografisi, ürologlar ve radyologlar tarafından en sık yapılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Minimal invaziv bir işlem olup prostat ve periprostatik dokularla ilgili anatomik bilgi sağlar.

Prob yerleştirildikten sonra, seminal vezikül ve rektum duvarını da içerecek şekilde prostat bazalden apekse doğru taranır. Daha sonra seminal veziküller ile vaz deferensler karşılaştırmalı değerlendirmesi için transvers planda incelenir. Ardından

midsagittal transvers ve longitudinal kesitler incelenir ve anteroposterior, yükseklik ve uzunluk ölçümleri alınır.

Genç bir erkekte prostat homojendir ve zonlarını ayrı ayrı görmek zordur. “Sonografik kapsül” prostat ve çevre yağ doku arasındaki empedans farkı nedeniyle tanınabilir. Özellikle yaşlı erkeklerde periferik zon, santral ve transizyonel zonlara göre daha ekojenik izlenir. Hücresel mimarideki bozulma nedeniyle kanser dokusu normal dokuya göre daha hipoekoik görülür. Fakat prostatit, inflamasyon ve BPH gibi benign durumların da hipoekoik görülebileceği, erken evredeki kanserin rölatif olarak daha yüksek oranda normal doku içermesi nedeniyle izoekoik olabileceği akılda tutulmalıdır (197). Ultrasonografide morfolojik olarak şüphelenilen lezyonların %60’ının benign olduğu (198) ve ilk biyopside kanserlerin %21-47’sinin atlandığı gösterilmiştir (199, 200).

Sintigrafi: Pozitron emisyon tomografisinin (PET) temelinde pozitron yayarak bozunan, Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Galyum-68 (Ga-68) gibi bir radyoizotopun görüntülenmesi istenen organa yönlendirilmesini sağlayan bir moleküle bağlanarak elde edilen radyofarmasötiklerin vücuda verilmesi ve dedektörler tarafından γ ışınlarının kesitsel görüntülere dönüştürülmesi yatar. PET görüntülerine bilgisayarlı tomografi (BT) eklenerek morfolojik bilgi de elde edilebilir. Prostat kanserinde en sık kullanılan moleküller florodeoksiglikoz (FDG), kolin, asetat, metionin, timidin, androjen analogları ve son yıllarda yeni üretilen lösin analogları ve PSMA’dır.

F-18 FDG: F-18 ile bağlanan FDG vücuda verildikten sonra endojen glikoz gibi hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile fosforile edilir ancak glikoz metabolizmasında daha ileri gidemez ve hücre içinde birikir. Fakat prostat tümörlerinde glikoz metabolizması diğer tümörlere göre daha az olduğundan FDG yeterli düzeyde tutunamaz ve BPH ile kanser dokusunu birbirinden ayırt etmede genellikle başarısız kalmaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmalar; F-18 FDG’nin prostat kanseri tanısı için uygun bir ajan olmadığını göstermiştir (201).

C-11 Kolin: Hücre zarında bulunan fosfolipid sentezi, yağ metabolizması ve transportu için gerekli bir bileşik olan kolin, C-11 ile bağlanarak vücuda verildikten sonra malign hücreler tarafından alınır ve kolin kinaz enzimi ile fosforillenerek hücre

içinde birikir (202). Prostat kanseri hücrelerinde kolin tutulumu FDG'den daha fazladır. 58 hastanın yer aldığı bir çalışmada C-11 PET'in primer prostat lezyonunu göstermede saptanan duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla %86.5, %61.9, metastazı göstermede ise sırasıyla %81.8, %100 bulunmuştur (203). C-11'in fiziksel yarı ömrününün 20 dakika kadar kısa olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Ga-68 PSMA: Ga-68-PSMA'nın biyolojik dağılım şekli prostat kanserinin metastazlarının saptanmasında diğer anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerine göre çok önemli bir üstünlük sağlamıştır. Bir çalışmada Ga-68 PSMA, nüksleri saptamada F-18 koline üstünlük göstermiştir (%86.5'a karşı %70.3) ve bu üstünlük düşük PSA değerlerinde daha belirgin saptanmıştır (204). Ga-68-PSMA PET-BT sintigrafisinin, prostat kanserinin lenf nodu metastazlarının saptanmasında, BT veya MRI'a göre çok daha iyi olduğu anlaşılmaktadır (205). Hatta Ga-68-PSMA PET-BT sonuçlarının radikal prostatektomi histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada lenf nodunda patolojik radyofarmasötik tutulumunun duyarlılığının %100 olduğu bulunmuştur (206). Ga-68-PSMA PET-BT prostat kanserinin evrelemede ve tedavi sonrası PSA nüksü olduğu hastalarda yeniden evrelemede önemli veriler sağlayan ve muhtemelen kılavuzlarda da yerini alacak bir yöntemdir.

Kemik sintigrafisi: Düşük risk prostat kanserinde kemik metastazı insidansının düşük olması nedeniyle bu hastalara kemik sintigrafisi önerilmemektedir (207). Fakat kemik metasazı riski yüksek olanlar ile PSA düzeyi, Gleason skoru ve klinik evreden bağımsız olarak semptomatik olan tüm hastalarda uygulanması önerilmektedir. En fazla kullanılan izotop Teknesyum 99m metilen difosfonattır. Fakat yeteri kadar osteoblastik yanıtı sebep olmamış küçük kemik iliği metastazları saptanamayabilir. Kemik iliğine sınırlı hastalıkta tüm vücut MRI ve PET-BT'nin daha duyarlı olabileceği bildirilmiştir (208). Kemik sintigrafisinin diğer bir kısıtlılığı, malign olmayan kemik lezyonlarında özgü olmaması ve grafi, MRI veya BT gibi teyit edici görüntüleme yöntemlerine gereksinim duyabilmesidir.

Bilgisayarlı Tomografi: Temel prensipleri aynı kalmak üzere son 35 yılda önemli ilerlemeler multidedektör BT cihazlarının geliştirilmesini ve yumuşak doku detayında iyileşme sağlamış, bütün genitoüriner sistemin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu mümkün hale gelmiştir. Fakat BT ile intraprostatik anatomi iyi değerlendirilemez ve

prostat ile levator ani kasının ayrımı güçtür. Bu nedenle BT'nin prostat kanseri tanısında rolü yoktur. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda da lokal evrelemede BT yeterince güvenilir değildir, prostat içinde kanser lokalizasyonunu ve özellikle fokal ekstraprostatik uzanımı göstermez (209). BT'nin prostat kanserinde en faydalı olduğu kullanım alanı nodal evrelemedir. Fakat BT'de pelvik lenfadenopatinin saptanması lenf nodunun büyüklüğüne bağlıdır ve lenf nodu boyutu ile metastaz arasındaki korelasyon da zayıftır. 4264 hastanın yer aldığı bir çalışmada, pozitif LN olan 654 hastadan sadece 105'i BT'de tespit edilmiş ve duyarlılık, özgüllük, NPV ve PPV sırasıyla %7, %100, %85 ve %100 olarak bulunmuştur (210). BT'nin düşük riskli hastalarda mikroskobik LN invazyonunu tespit etmedeki kötü performansı, sadece yüksek riskli hastalarda kullanımı ile kısıtlamıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Son 10 yıldaki bazı gelişmeler prostat kanseri tanısı için MRI'ın daha fazla kullanılmasını sağlamıştır. Manyetik alan şiddetinin 1 tesladan 3 teslaya artırılması tekniği geliştirmiş ve yüzey sarmalları gland içinin daha iyi görüntülenmesini sağlamıştır.

Bu nedenlerle son yıllarda prostat kanserinin tanısı, derecesi, evrelemesi ve tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmede MRI'ın önemi artmıştır. Ayrıca MRI'nin daha iyi yumuşak doku kontrastı ile multiplanar görüntüleme sağlaması, iyonize radyasyon yokluğu, dinamik incelemeyi mümkün kılması, zonal anatomiyi daha iyi göstermesi ve metabolik görüntüleme avantajı diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında başlıca üstünlükleridir (211).

Prostat MRI, anatomik ve fonksiyonel sekanslar içeren multiparametrik MRI olarak çekilir. Anatomik görüntüler T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleri, fonksiyonel görüntüleme ise difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), Dinamik kontrastlı sekansları (Dk-MRI) ve mümkünse spektroskopiyi (MRS) içerir.

Başlangıçtaki T1 ağırlıklı sekanslarda zonal anatomi kesin ayırt edilmese de prostat uniform izointens izlenir. Bu görüntüler başlıca prostat içerisinde kanama olup olmadığını belirlemek için alınır çünkü kanama görüntülemenin tanısal anlamını kısıtlayabilir. Eğer kanama varsa bu T2 sekanslarında, DAG ve Dk-MRI görüntülerinde yalancı pozitifliklere yol açabilir. Bu yüzden biyopsinin prostat

anatomisini en iyi şekilde değerlendirmek için biyopsiden 3-8 hafta sonra yapılması önerilmiştir (212-214).

Prostatın T2 ağırlıklı sekansları anatomik bilgi sağlar ve üç planda (aksiyel, koronal ve sagittal) kesitler içermelidir. Prostatın zonal anatomisi en iyi şekilde bu sekansta görülmektedir. Normal periferik zon müsinden zengin bez içeriği nedeniyle yüksek sinyal intensitesindedir ve ince hipointens çizgi şeklinde izlenen fibromusküler bir tabaka olan kapsül ile çevrilidir. Santral ve transizyonel zonun sinyal intensitesi periferik zondan daha düşüktür. Aksiyel görüntülerde kapsülün posterolateralinde her iki tarafta saat 5 hizasında düşük sinyal intensitesinde NVD bulunur. T2 ağırlıklı sekanslarda düşük sinyal intensiteli alanlar prostat kanseri, prostatit, atrofi, skar, prostat biyopsisi sonrası kanama ve/veya BPH nodüllerini temsil edebilir (215).

Anatomik görüntülemeye fonksiyonel görüntülemeyi de dahil ederek PPV ve NPV'ü %90'ın üzerine çıkarmak için multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRI) geliştirilmiştir.

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG): DAG manyetik alandaki suyun hareketine (Brown hareketi) bağlı oluşan moleküler difüzyonu gösterir. Konvansiyonel MRI'da su moleküllerinin hareketi görüntülere oldukça küçük şekilde yansır fakat DAG'de güçlü manyetik gradientler ile eko planar sekans kullanılması nedeniyle görüntünün su moleküllerinin difüzyonuna bağlı olması sağlanmaktadır (216). Tümör gibi hücresel elemanların yoğun olduğu dokularda suyun geçirgenliği hücre zarları tarafından engellenir ve sonuçta difüzyonda azalma yani kısıtlılık oluşur. DAG'de kantitatif değer, b değeri ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) ile ölçülür ve ADC'yi yansıtan bir harita oluşturulur. Prostat kanseri için, b değerleri 500 ve 800 sn/mm² arasındadır (217) ve 1000 ve hatta 2000 gibi b değerleri doğruluğu daha da artırabilir (218).

DAG'den hesaplanan ADC'nin Gleason skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (4). Çünkü hücresellikteki artış patolojik olarak Gleason skorunun artması ile sonuçlanır. Hücreler arasındaki ekstraselüler ve intraselüler alanlar azalır ve bu yüzden artmış kısıtlama gösteren alanlar olarak yansır.

Dinamik Kontrastlı MRI (Dk-MRI): Dk-MRI'da, gadolinyum bazlı kontrast ajan kullanılarak daha az temporal rezolüsyonda elde edilen multiple görüntülerle perfüzyon ve vasküler geçirgenlik değerlendirilir (219). Dk-MRI net anatomik görüntüler sağlamaz fakat zaman içerisinde glanddaki kan akımını ve vasküler geçirgenliği yansıtır. Kansere dokusunda vasküler büyüme faktörlerinin uyarısı ile anjiyogenez artar fakat bu damarlar yüksek geçirgenlik gösterir (220). Dk-MRI'da kontrast maddenin tümöral doku tarafından hızlı alınması, tümörün yüksek kontrastlanması ve hızlı yıkanması şeklinde tipik farmakokinetik özellikler izlenir (221). Dk-MRI'nin kısıtlılıklarından biri kanserin, periferel zonda yer alan kronik prostatit ve transizyon zonunda bulunan yüksek vaskülarizasyonu olan BPH nodülleri ile karışabilmesidir. Bu ayrımı yapabilmek için Dk-MRI mutlaka T2A inceleme ve DAG ile birlikte yapılmalıdır (214). Dk-MRI'nin prostat kanseri saptamada %46-96 duyarlılığı ve %74-96 özgüllüğü olduğu bildirilmiştir. Bu geniş aralıklar hasta seçimi, MRI tekniği, patoloji korelasyonu ve radyoloğun deneyimindeki farklılıklara bağlıdır (222).

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS): MRS, prostat dokusunda bulunan sitrat, kolin ve kreatinin farklı rezonans frekanslarının tespiti ilkesine dayanır. Hücreler malign transformasyona gittiğinde, artmış hücresel *turnover* nedeniyle sitrat azalır ve kreatin ile kolin düzeyleri artar (223). Kolin/sitrat oranında iki standart deviasyon artış kanser göstergesidir (224). Bu çekim yaklaşık 15 dakika sürer ve zaman alıcıdır. Ayrıca Turkbey ve arkadaşları MRS ile PPV ve NPV'de sadece %7 artış olduğunu bildirmişlerdir (4). Bu yüzden MRS için gerekli ek süre klinik olarak kanser tespit etme oranlarını istenilen düzeyde artırmaz.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MpMRI): Günümüzde prostat kanserini saptamada yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme ile birlikte Dk-MRI, DAG veya MRS gibi en az 2 fonksiyonel MRI tekniği içeren MpMRI kullanılmaktadır. T2, Dk-MRI ve DAG'nin kombinasyonu %90'ın üzerinde hem PPV hem de NPV sağlamıştır (4, 225).

Özetle MpMRI prostat kanserli hastalarda tanı, boyut, evre ve tedavi planı için önemli bir araçtır. MpMRI'nin aynı zamanda aktif izlem için düşük dereceli, düşük hacimli hastalığı %92 doğrulukla tespit edebildiği gösterilmiştir (226).

Yakın geçmişte MRI kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsiler gündeme gelmiş ve hızla yaygınlaşmaya başlamıştır. MRI kılavuzluğundaki biyopsiler, (1) bütün ekipmanın MRI cihazı ile uyumlu olmasını gerektiren ve tamamen cihazın tüpünün içerisinde yapılan (MR-InBore), (2) daha önce MRI'da tespit edilmiş şüpheli alanlara yazılım kullanılmadan TRUS ile iğnenin yönlendirilmesi yoluyla (kognitif/bilişsel füzyon) ve (3) günümüzde en sık kullanılan yöntem olan MRI-TRUS füzyon şeklinde yapılabilir. MRI-TRUS füzyon biyopsisi, T2 sekanslı görüntüleri kullanılarak sanal ortamda oluşturulan 3 boyutlu prostat imajları üzerinde şüpheli alanların belirlenmesi ve daha sonra yazılım yardımıyla TRUS görüntüleri ile birleştirilerek bu alanlardan biyopsi alınması esasına dayanır. MRI cihazı içerisinde uygulanmıyor oluşu ve sadece hedefe yönelik değil, aynı zamanda standart şemada biyopsilerin de alınmasına olanak sağlaması bu yöntemin avantajlarıdır (227).

2. 4. 6. Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanserinin klinik evrelemede, prognozu tahmin etmek ve uygun tedaviye karar vermek amacıyla hastalığın yayılımını belirlemek için tedavi öncesi parametreler kullanılır. Bu parametreler PRM, PSA ve türevleri, iğne biyopsisindeki prostat kanseri özellikleri ve radyolojik görüntüleme bulgularıdır. Patolojik evre ise prostatın çıkarılması sonrasında belirlenir ve prostat, seminal veziküller ve eğer lenfadenektomi yapılmışsa pelvik lenf nodlarının histopatolojik analizini içerir. Klinik evrelemeden farklı olarak, patolojik evrede T1 kategorisi yoktur. Patolojik evreleme kanser yükü, invazyonu ve prognoz konusunda klinik evrelemeye göre daha doğru bilgi verir.

Prostat kanseri evrelendirmesinde ilk olarak 1956 yılında önerilen Whitmore-Jewett evreleme sistemi kullanılmıştır. Bugün ise evreleme tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflama sistemine göre yapılmaktadır. Bu sistem, ilk olarak 1975'te AJCC tarafından geliştirilmiş ve sonrasında birçok kez değişikliğe uğramıştır. En yeni versiyonunda TNM evrelemesi, yeni tanı almış vakaları prognostik gruplara sınıflandırmak için PSA ve Gleason skoru ile kombine edilmiştir (228).

TNM sistemine göre klinik ve patolojik evreleme ile prognostik gruplar aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 2. 1. Klinik ve patolojik TNM sınıflaması

Primer tümör (T) klinik evreleme	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümöre dair kanıt yok.
T1	Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen ve görüntülemeyle gösterilemeyen tümör
T1a	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun <%5'inde tespit edilmiş.
T1b	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun >%5'inde tespit edilmiş.
T1c	Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilmiş (ör; PSA yüksekliği nedeniyle).
T2	Tümör prostata sınırlı
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş.
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok.
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş.
T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış.
T3a	Ekstrakapsüler tutulum mevcut (bir veya iki taraflı).
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş.
T4	Tümör fiks veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş (ör; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı).
Primer tümör (T) patolojik evreleme	
T2	Tümör prostata sınırlı
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş.
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok.
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş.
T3	Prostat dışına uzanım
T3a	Prostat dışı uzanım veya mesane boynunda mikroskopik tutulum
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş.
T4	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı tutulumu
Bölgesel lenf nodları (N) klinik evreleme	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş.
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var.
Bölgesel lenf nodları (N) patolojik evreleme	
Nx	Bölgesel lenf nodu örnekleme yok.
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var.
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer bölge(ler)

Tablo 2. 2. Prognostik gruplar

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

T evrelemesi: Tedavi seçeneklerini etkileyebileceği için lokal tümör evresinin belirlenerek intrakapsüler (T1, T2) ve ekstrakapsüler (T3, T4) hastalığın ayırımının yapılması oldukça önemlidir.

Prostat kanseri evresi ile PSA arasında doğrudan korelasyon olmamasına rağmen, PSA düzeyinin artması evrenin arttığının göstergesidir. Fakat PSA değeri, evreler arasında PSA düzeyindeki örtüşmeler, BPH'nın PSA düzeyini etkilemesi ve kötü diferansiye tümörlerin gram başına daha az PSA üretmesi gibi nedenlerle klinik ve patolojik evre ile doğrudan ilişkili değildir ve hastalığın uzanımının doğru tahmin edilmesi için tek başına kullanılamaz (1). Bu kafa karıştırıcı faktörlere rağmen patolojik olarak organa sınırlı hastalık PSA <4 ng/ml olanların %80'inde, PSA 4-10 ng/ml olanların %66'sında, >10 ng/ml olanların %50'sinden azında saptanır (229).

PRM bir lezyonun palpe edilebilir olup olmadığını ve hastalık uzanımı belirlemek için kullanılır. Aynı zamanda, taranan popülasyonlarda anormal PRM bulgularının yüksek dereceli (Gleason 8-10) prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (230). Fakat PRM'nin vakaların sadece <%50'sinde tümör evresi ile korele olması (2), düşük duyarlılığı ve tekrarlanabilir olmaması, hastalığın uzanımını daha fazla veya daha az tahmin edebilmesi nedeniyle tek başına değil, diğer

parametrelerle kombine olarak tümör uzanımının tahmininde kullanılabilir. European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzunda klinik T evresinin PRM ile değerlendirilmesi önerilirken, MRI'nin daha kesin T evrelemesi sağlayacağı ve hem sinir koruma hem de EPE potansiyeli olan alanlarda daha geniş eksizyon gibi cerrahi teknik ile ilgili bilgi sağlayacağı belirtilmiştir (231, 232).

Prostat İğne Biyopsisi: Histolojik derece prostat iğne biyopsisinden elde edilen en önemli bilgidir ve en sık Gleason derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Daha yüksek Gleason skorunun daha kötü prognoz ile ilişkili olmasına rağmen, bu da tek başına risk tahmini için kullanılamaz. Pozitif korların sayısı, pozitif korların yüzdesi, perinöral invazyonun varlığı gibi diğer biyopsi bulguları da hastalığın uzanımına dair bilgiler verir. Bu özellikler radikal prostatektomi bulguları ile ilişkilidir (233). Pozitif korların sayısı EPE ve LN metastazının bağımsız prediktörüdür (234). Biyopside SVI saptanması da lokal relaps ve uzak metastazı öngören faktörlerdir. Fakat operasyon öncesi evrelemeyi geliştirebilmesine rağmen, SV biyopsisinin her hastaya değil SVI ihtimali olup eğer tedavi seçimini değiştirecekse uygulanması önerilmektedir. Bazı çalışmalarda >T2a ve PSA>10 ng/ml olan hastaların SV biyopsisi adayı olduğu belirtilmiştir (235, 236).

Görüntüleme yöntemleri: Prostat için en sık kullanılan görüntüleme yöntemi TRUS'tur fakat tümörlerin sadece %60 kadarı TRUS ile görülebilir. TRUS ile, sınır ekosundaki düzensizlik ve devamsızlık kriterlerine göre şüpheli ekstrakapsüler yayılım tespit edilebilir fakat duyarlılığı oldukça düşüktür ve European Association of Urology (EAU) 2016 kılavuzu lokal evrelemede kullanımını önermemektedir (kanıt düzeyi 2a, öneri derecesi A) (237). TRUS'da SVI saptanması büyük oranda radyoloğun deneyimine bağlıdır. Çalışmalar TRUS'un organa sınırlı hastalığı tespit etmede PRM'den daha duyarlı olmadığını göstermiştir (238, 239). TRUS ile PRM'nin birlikte kullanımı, bunlardan herhangi birine göre T3a kanseri daha iyi tespit etmektedir (240).

BT ise lokal evrelendirmede yeterince güvenilir değildir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versiyon 1.2017 kılavuzunda BT'nin, geniş ekstrakapsüler hastalığı, lenf nodu veya visseral organa metastatik hastalığı saptayabileceği fakat prostatı değerlendirmek için yeterli olmadığı, T3 ve T4 hastalığı olanlarla T1 veya T2 hastalığı olup nomogramlara göre lenf nodu metastaz

riski $>10\%$ olan seçilmiş hastalarda kullanılabilceği fakat bu önerinin kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir (241). EAU 2016 kılavuzu ise herhangi bir evredeki prostat kanserinde TRUS gibi BT'nin de lokal evreleme için kullanılmamasını önermiştir (kanıt düzeyi 2a, öneri derecesi A) (242).

Prostat kanserinin evrelemesi için görüntüleme tekniklerinden prostat MRI lokorejyonel uzanımı belirlemede en gerçekçi yöntem olarak gözükmektedir (243, 244). Bir meta-analizde EPE, SVI ve T3 hastalık için MRI'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla 0.57 ve 0.91; 0.58 ve 0.96; 0.61 ve 0.88 bulunmuştur (245). Bir çalışmada MpmRI'nin fokal EPE ve geniş EPE'yi tespit etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %40 ve %95, %62 ve %95 olarak bulunmuştur (246). Fakat mikroskopik EPE'yi tespit edemediğinden düşük riskli hastaların lokal evrelemede MRI'nin kullanılması önerilmemektedir (247-249). EAU 2016 kılavuzunda orta riskli prostat kanserlerinde dominant Gleason 4 paterni mevcutsa lokal evreleme ve metastaz taraması için; yüksek riskli lokal ya da lokal ileri hastalıkta lokal evreleme için ve kemik sintigrafisi ile birlikte metastaz taraması için MpmRI önerilmektedir (250).

T2 ağırlıklı görüntülere 3 Tesla veya fonksiyonel sekansların eklenmesi ile EPE ve SVI saptanmasının duyarlılığı artırılrsa da radyoloğun deneyimi halen en önemli faktördür (251).

N evrelemesi: Prostat kanseri için bölgesel lenf nodları pelvik, hipogastrik, obturator, internal iliak, eksternal iliak, lateral sakral, presakral ve promontoryum çevresindeki lenf nodlarıdır. Bunlar dışında, paraaortik gibi başka lenf nodlarının tutulması N kategorisinde değil M kategorisinde değerlendirilir.

Yüksek PSA değerleri, T2b-T3 evre, kötü tümör diferansiasyonu ve perinöral invazyonun yüksek lenf nodu metastaz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (252-254). Herhangi bir korda Gleason 4 paterni dominantsa veya >3 korda Gleason 4 paterni mevcutsa lenf nodu metastaz riski %20-45 iken diğer hastalarda %2.5'tir (255). Bu da seçilmiş hastalarda nodal evrelemenin gerekmediğini gösterir. Fakat sadece PSA düzeyi lenf nodu metastazını tahmin etmede yardımcı değildir. Bu nedenle PSA, klinik evre ve biyopsi parametrelerini kullanarak lenf nodu metastaz olasılığının tahmin edilmesinde kullanılan tablo ve nomogramlar oluşturulmuştur (256, 257).

BT ve MpMRI lenf nodlarının boyutlarını ölçerek metastazı indirekt olarak değerlendirir fakat duyarlılıkları düşüktür ve mikroskobik hastalığı tespit edemezler. Eşik değeri olarak 10 mm kullanıldığında BT ve MRI'nin duyarlılığı <%40 bulunmuştur (210, 258-260). Başka bir çalışmaya göre ise MRI'nin lenfadenopati saptamadaki duyarlılığı %86, özgüllüğü %78-90'dır (261). Lenfadenektomi yapılip 654'ünde (%15.3) metastatik LN bulunan 4264 hastanın sadece 105'inde (%2.5) pozitif BT bulgusunun saptandığı bir çalışmada da BT için duyarlılık, özgüllük, NPV ve PPV sırasıyla %7, %100,%85 ve %100 olarak bildirilmiştir (210).

BT veya MpMRI ile Gleason<8, PSA<20 ng/ml veya lokalize hastalığı olanlarda mikroskobik lenf nodu saptanma oranı <%1'dir (262). Bu nedenle EAU 2016 kılavuzunda BT veya MRI'nin düşük riskli hastalarda nodal evreleme için kullanılmaması, yüksek riskli hastalara saklanması önerilmiştir (263). NCCN versiyon 1.2017 kılavuzunda MpMRI'nin pelvik lenf nodu değerlendirmesinde BT ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir (264). ESMO kılavuzunda orta-yüksek risk hastalığı olanlarda BT, MRI, C-11 PET-BT veya pelvik lenf nodu diseksiyonu ile nodal evreleme yapılması önerilmiştir (kanıt düzeyi III, öneri derecesi B) (265). NCCN versiyon 1.2017 kılavuzunda ayrıca MRI'nin T3 veya T4 hastalıkta ve T1 ya da T2 olup nomogramlara göre lenf nodu metastaz riski >%10 olan seçilmiş hastalarda kullanılabileceği fakat bu önerinin kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir (266).

C-11 veya F-18 PET-BT'nin lenf nodu metastazı için iyi bir özgüllüğü varken duyarlılığı %10-73 arasındadır (267, 268). 609 hastanın metaanalizinde PET-BT'nin pelvik lenf nodu metastazı için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %62 ve %96 bulunmuştur (269). Lenf nodu metastazı için orta risk grubunda olan (%10-35) 75 hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada ise duyarlılık bölge bazında %8.2, hasta bazında %18.9 olarak bulunmuştur (270). Bu yüzden PET-BT'nin nodal metastaz için ilk evrelemede yeri yoktur.

N evrelemesi için altın standart metot açık veya laparoskopik lenfadenektomidir (271). Ayrıca intravenöz lenfotrofik süpermanyetik nanopartiküllerle birlikte yüksek rezolüsyonlu MRI gibi özelleştirilmiş teknikler prostat kanserli hastalarda küçük veya tespit edilemeyen lenf nodu metastazlarının tespit edilmesine olanak sağlayabilir (259). Ama bu tekniklerin geniş kullanım alanı bulmasından önce daha çok klinik değerlendirmeye gerek duyulmaktadır.

M evrelemesi: Prostat kanserinde kemik metastazlarını araştırmak için en sık kullanılan metot kemik sintigrafisidir fakat özgülüğü düşüktür (272). Bu yüzden şüpheli bulgular saptandığında lezyonların diğer görüntüleme modaliteleri ile değerlendirilmesi gerekir.

Kemik sintigrafisinin tanısıl verimliliği PSA düzeyi, klinik evre ve Gleason skoruyla ilişkilidir (209, 273). 853 hastanın yer aldığı bir çalışmada bu üç faktörün kemik sintigrafisi pozitifliği için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir (274). Kemik sintigrafisi pozitifliği düşük riskli hastalarda <% 1 (273, 275), PSA düzeyi 20-50 ng/ml olanlarda %6.6-38.5, >T3 evre hastalarda %19-90.7, Gleason>8 olan tümörlerde %16.9-29.6'dır (276). ESMO kılavuzunda orta veya yüksek risk hastaların metastaz açısından teknesyum kemik sintigrafisi ve torakoabdominal BT veya tüm vücut MRI veya kolin PET-BT ile değerlendirilmesi önerilmiştir (kanıt düzeyi III, öneri derecesi B) (277). NCCN versiyon 1.2017 kılavuzuna göre ise kemik sintigrafisi yaşam beklentisinin 5 yıldan fazla olan semptomatik hastalarda veya T1 evrede olup PSA >20 ng/ml, T2 evrede olup PSA >10 ng/ml olan, Gleason skoru ≥ 8 ya da T3-4 evrede olan hastalara önerilmektedir (278).

F-18 PET-BT kemik sintigrafisi ile benzer özgülük ve daha yüksek duyarlılık gösterir (267, 279-283) fakat C-11 PET-BT'nin aksine lenf nodu metastazlarını tespit edemez ve kemik sintigrafisine göre maliyet etkinliği daha düşüktür (283). C-11 PET-BT'nin kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olup olmadığı belirsizdir fakat daha yüksek özgülüğe sahiptir (267, 269, 284). NCCN versiyon 1.2017 kılavuzunda FDG PET-BT'nin prostat kanserli hastalardaki verilerinin yetersiz olması nedeniyle rutin olarak kullanılmaması önerilmektedir (285).

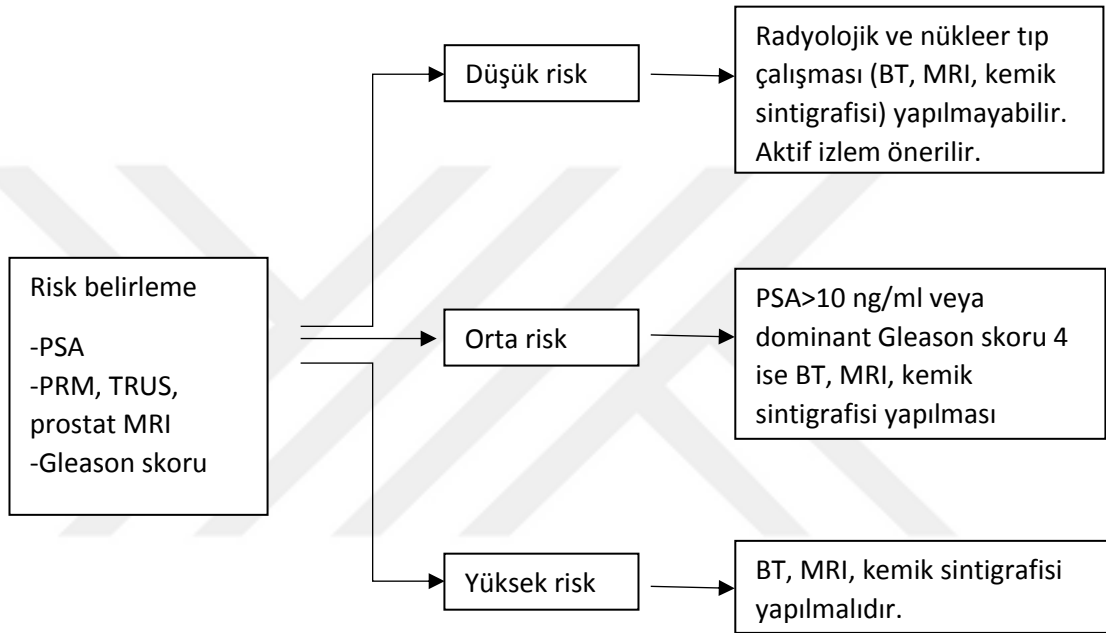
Difüzyon ağırlıklı tüm vücut MRI ve aksiyel MRI, yüksek riskli prostat kanseri hastalarında kemik metastazlarını saptamada kemik sintigrafisi ve radyografilere göre daha duyarlıdır (286-288). Yakın zamanlı bir metaanalizde MpMRI'nin kemik metastazlarını saptamada hasta bazında C-11 PET-BT ve kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğu, C-11 PET-BT'nin ise en yüksek özgülüğe sahip olduğu gösterildi (289).

Kanıtların PET-BT ve MpMRI'nin kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olduğunu göstermesine rağmen bunların kullanımı her merkezde bulunmaması

nedeniyle kısıtlanmıştır. Daha duyarlı teknikler kullanılarak kemik metastazlarının daha erken zamanda tespit edilmesinin klinik yararı da henüz net değildir. Bu yüzden çoğu merkezde halen kemik sintigrafisi kullanılmaktadır.

Bir uzman görüşünde prostat kanseri evrelemesi için akış diyagramı şöyle önerilmiştir (290):

Tablo 2. 3. Prostat kanseri evrelemesi için öneri



Moleküler Evreleme: Moleküler evreleme, doğrudan santrifüj/immün boyama metotları veya indirekt olarak prostata özgü belirteçlerin genetik materyallerinin tanınması ile dolaşımdaki prostat kanseri hücrelerinin tespitine odaklanmıştır. Bu polimeraz zincir reaksiyonu bazlı analizler patolojik evre ile ilişkili olmasına rağmen çalışmalar arasında dolaşımdaki kanser hücrelerini tanımlamadaki duyarlılığı değişkendir. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin erken hastalığın evrelemesinde rolü ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (291).

2. 4. 7. Prostat Kanseri Risk Grupları

Prostat kanseri heterojen bir hastalık olması nedeniyle biyolojik davranışları bakımından risk gruplarına ayrılmaktadır. Fakat hiçbir kriter tek başına riski belirlemek için yeterli değildir ve risk tanımlaması konusunda konsensüs

sağlanamamıştır (292). Risk grupları PSA veya PSA kinetikleri, klinik evre ve biyopsi Gleason skoru kullanılarak belirlenir ve en çok kullanılan D'Amico sınıflamasıdır. PSA düzeyinin kanser dışı nedenlerden de etkilenebilmesi, PRM ile hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde doğru evreleme yapılamaması (293), %30-50 hastada EPE saptamada yetersiz kalması (294), biyopsi Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesmenlerinin Gleason skorları arasındaki uyumsuzluklar (295) risk sınıflamasının kısıtlılıklarındandır. Tüm bu kısıtlamalara rağmen risk sınıflaması, preoperatif olarak yapılacak görüntüleme yöntemlerine karar verirken, aktif izlem veya radikal tedavi tercihinde, tedavi sonrası PSA nüksünü ve kansere özgü mortaliteyi öngörmeye temel dayanak noktasıdır. D'Amico (296) ve NCCN versiyon 1.2017 kılavuzu (297) ve EAU 2016 kılavuzundaki (298) risk sınıflamaları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2. 4. D'Amico risk sınıflaması

	PSA	Gleason skoru	Klinik evre
Düşük risk	<10 ng/ml ve	<7 ve	T1-2a
Orta risk	10-20 ng/ml veya	7 veya	T2b
Yüksek risk	>20 ng/ml veya	>7 veya	>T2c

Tablo 2. 5. EAU 2016 kılavuzuna göre risk sınıflaması

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Özellikler	PSA <10 ng/ml ve Gleason <7 (ISUP Grade 1) ve klinik evre T1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason 7 (ISUP Grade 2/3) veya klinik evre T2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason ≥8 (ISUP Grade 4/5) veya klinik evre T2c	Herhangi PSA veya Gleason skoru, klinik evre T3-4 veya N+ Herhangi ISUP Grade
	Lokalize			Lokal ileri

Tablo 2. 6. NCCN versiyon 1.2017 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Çok düşük risk	T1c Gleason skoru ≤ 6 PSA <10 ng/ml <3 kor pozitif, korlarda ≤ 50 tümör PSA dansitesi <0.15 ng/ml/g
Düşük risk	T1-T2a Gleason skoru ≤ 6 PSA <10 ng/ml
Orta risk	T2b-T2c veya Gleason skoru 7 veya PSA 10-20 ng/ml
Yüksek risk	T3a veya Gleason skoru 8-10 veya PSA >20 ng/ml
Çok yüksek risk	Primer Gleason paterni 5 veya >4 korun Gleason skoru 8-10

2. 4. 8. Prostat Kanseri Tedavisi

Prostat kanseri oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle klinik önemsiz kanserlerin tedavi edilmesi bazı komplikasyonlara, mortaliteye ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilirken klinik önemli kanserlerin uygun şekilde tedavi edilmemesi de hastanın sağkalımı üzerinde olumsuz etki yapar. Bu biyolojik çeşitlilik nedeniyle prostat kanserinde bekleyerek izlem, aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, kriyoterapi, HIFU, androjen baskılama tedavileri, kemoterapi ve bunların çeşitli kombinasyonları olmak üzere çok geniş yelpazede tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Tarama ile tanı almış bazı hastaların definitif tedaviden fayda görmedikleri gibi bunların %45'i de ertelenmiş tedavi adaylarıdır (299). Bu hastaların Gleason 5-7 paterninde olanların 15 yıllık takipte mortalite oranlarının %7 gibi düşük olduğu da bildirilmiştir (299). Bu nedenle aşırı tedavi ve bununla ilişkili olarak yan etkilerin önüne geçebilmek için iki konservatif strateji vardır: bekleyerek izlem ve aktif izlem.

Bekleyerek izlem: Hastanın aktif tedavi almaması kararının verildiği, bunun yerine yakın izlenerek semptom varlığında yaşam kalitesinin korunması amacıyla palyatif tedavinin başlatıldığı bir yöntemdir. Hastalığın doğal seyrinin hastanın yaşam beklentisinden daha uzun olduğu daha az agresiv tümöre sahip eşlik eden morbiditeleri olan ileri yaştaki hasta gruplarında tercih edilmektedir (300, 301). Bu stratejinin temelinde prostat kanserinin genellikle yavaş seyirli olması, çoğunlukla fazla komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda tanı konulması ve bunların diğer ölüm sebeplerine bağlı olarak kaybedilme oranlarının yüksek olması vardır (302). Literatürdeki serilerde 10 yıllık takipte %82-87 hastalığa özgü sağkalım (303-306), T1-2 ve Gleason skoru ≤ 7 olanlarda %80-95 sağkalım olduğunu gösterilmiştir (307). EAU 2016 kılavuzunda, lokal küratif tedaviler için uygun olmayan ve yaşam beklentisinin kısa olduğu hastalara bir seçenek olarak gösterilmektedir (308). Hastaların yaşam beklentisinin tahmin edilmesi amacıyla, Charlson komorbidite indeksi gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir (309).

Aktif izlem: Yaşa özgü yaşam beklentisi, hastalığa özgü yaşam beklentisinden uzun olan seçilmiş hastalarda, kür şansını kaybetmeden küratif tedavinin ertelenerek hastaların yakın şekilde izlemde tutulmasını ifade eder. Aktif izlemin avantajı, belki de hayat boyunca yaşamı tehdit eder hale gelmeyecek bir hastalığın tedavi edilmesiyle ortaya çıkacak morbidite ve yaşam kalitesinde bozulmadan hastayı uzun süre ya da ömür boyu korumaktır (310). Bu yaklaşım beraberinde dikkatli hasta seçimi gerekliliğini de getirmektedir. Aktif izleme alınacak hastaların seçiminde, D'Amico ve arkadaşlarının Gleason ≤ 6 , T1c-2a ve PSA < 10 ng/ml parametrelerinden oluşan düşük risk grubuna Epstein ve arkadaşlarının eklediği kanserli kor sayısının ≤ 2 olması ve korlardaki kanser oranının $\leq 50\%$ olması kriterleri kullanılır (311, 312). Fakat birçok merkezde ilave parametrelerin de yer aldığı farklı hasta seçim kriterleri kullanılmaktadır. Bir konsensüs toplantısında duktal karsinom, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, EPE veya LVI'dan herhangi biri olan hastaların aktif izleme alınmaması önerilmiş ve bu konuda patoloğun önemine dikkat çekilmiştir (313).

Tablo 2. 7. Çeşitli merkezlerde uygulanan aktif izleme hasta dahil etme kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif kor sayısı	Tümör yüzdesi	PSA ve türevleri	Klinik T evresi
Royal Marsden (314)	$\leq 3+4$	-	Pozitif korlarda $\leq \%50$	PSA ≤ 15 ng/ml	$\leq 2a$
Miami Üniversitesi (315)	≤ 6	≤ 2 kor	Pozitif korlarda $\leq \%20$	PSA ≤ 10 ng/ml	≤ 2
Johns Hopkins (316)	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	Pozitif korlarda $\leq \%50$	PSAD ≤ 0.15 ng/ml/ml	1
Kaliforniya Üniversitesi San Francisco (317)	$\leq 3+3$	tüm korların $\leq \%33$	Pozitif korlarda $\leq \%50$	PSA ≤ 10 ng/ml	≤ 2
Toronto Üniversitesi (318)	≤ 6	≤ 2 kor	Pozitif korlarda $\leq \%50$	PSA ≤ 10 ng/ml	≤ 2
ERSPC (319)	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	Pozitif korlarda $\leq \%50$	PSA ≤ 10 ng/ml PSAD ≤ 0.2 ng/ml/ml	1c-2

Bu yaklaşımda uygun hastalar belli aralıklarla PSA, PRM ve tekrarlanan TRUS-Bx ile takip edilerek hastalığın ilerlemesinin erkenden saptanması ve küratif tedavi şansının korunması amaçlanır (301). EAU 2016 kılavuzunda da yer alan bir çalışmada MpMRI'nin henüz takip biyopsilerinin yerini alamayacağı ve hastayı aktif tedaviye yönlendirmek için tek başına kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (320). Takipler sırasında progresyon kriterleri konusunda tam bir fikir birliği yoktur ve birçok merkez farklı kriterler kullanmaktadır. Genel olarak ise biyokimyasal, histolojik ve klinik evre progresyonu olması halinde radikal tedavilere karar verilmektedir. 10 çalışma ve 3900'den fazla hastanın yer aldığı bir sistematik

gözden geçirmede aktif izleme alınan hastalarda 10 yıllık postat kanserine özgü sağkalım düşük ve orta riskli hastalar için %96-100 arasında bildirilmiştir (321). Yapılan çalışmalarda aktif izlem protokolüne alınan hastaların yaklaşık %25-30'unda ortalama olarak 3 yıl içerisinde progresyon nedeniyle küratif tedavi verilmesi gerektiği rapor edilmiştir (314-319).

Tablo 2. 8. Çeşitli merkezlerde uygulanan progresyon kriterleri

Merkez	Biyokimyasal progresyon	Histolojik progresyon	Klinik progresyon
Royal Marsden (314)	PSA hızı > 1 ng/ml/yıl	Gleason \geq 4+3 ya da >%50 kor tutulumu	-
Miami Üniversitesi (315)	-	Gleason \geq 7 ya da >2 pozitif kor	-
Johns Hopkins (316)	-	Gleason \geq 7 ya da >2 pozitif kor	-
Kaliforniya Üniversitesi San Francisco (317)	PSA hızı >0.75 ng/ml/yıl	Gleason skorunda artış	-
Toronto Üniversitesi (318)	PSA DT < 3 yıl	Gleason \geq 7	-
ERSPC (319)	PSA DT < 3 yıl	Gleason \geq 7 ya da >2 pozitif kor	>T2

Fokal Tedaviler: Prostat kanserinin özellikle son 20 yılda tedavi ile onkolojik sonuçları iyileşmesi, hastalısız sağkalım süresinin uzaması ve tedavinin doğurabileceği yaşam kalitesindeki bozulmalar nedeniyle daha az yan etkileri olan fokal tedavi yöntemleri de gündeme gelmiştir. Bunlardan biri olan kriyoterapide amaç tüm prostat dokusunun ablasyonunu sağlarken mesane, rektum, eksternal sfinkter gibi yapılara zarar vermemektir. Şu andaki klinik uygulamada en fazla yararlanılan argon ve helyum gazları ile soğutma ve ısıtma siklusları şeklindedir (322). Diğer bir fokal tedavi modalitesi olan yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrason (HIFU) ise ultrason dalgalarının içbükey prob yardımıyla tümöre odaklanması ile mekanik ve 65°C'nin üzerine ulaşan termal etki aracılığıyla koagülasyon nekrozuna yol açar (323). Ortaya çıktığı ilk zamanlarda komorbiditelere bağlı olarak RP

yapılamayan veya RT ve RP istemeyen hastalarda uygulanan fokal tedaviler lokalize prostat kanseri olan hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır (324, 325). Kriyoterapi adayı olan hastaların PSA <20 ng/ml, Gleason skoru <7, prostat hacmi <40 ml olan düşük riskli veya RT ya da cerrahiye uygun olmayan orta riskli hastalığı olması önerilmektedir. Ayrıca yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan hastalarda bu uzun dönem kanser kontrolü ile ilgili kısıtlı veri bulunduğu belirtilmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (326). 19 çalışmanın alındığı bir gözden geçirmede aktif izlem ile RT ve RP karşılaştırıldığında kansere özgü sonuçlar ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir, 1. yılda aktif izlem grubunda RP grubuna göre inkontinans daha az görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az oranda erektil disfonksiyon saptanmıştır. Aynı çalışmada HIFU ile RT karşılaştırıldığında 1. yılda biyokimyasal nüksün ve hastalıksız sağkalımın HIFU aleyhine daha kötü olduğu saptanırken bu farkların sırasıyla 5 ve 3. yılda kaybolduğu gösterilmiştir (327).

EAU 2016 kılavuzunda kriyoterapi ve HIFU'nun sadece klinik çalışma içerisinde önerilmesini (kanıt düzeyi 3, öneri derecesi B), bunun dışında fokal tedavilerin prostat kanserinin teröpatik alternatifleri olarak sunulmaması gerektiği (kanıt düzeyi 3, öneri derecesi A) belirtilmekte (328) ve standart modaliteler ile karşılaştırıldığında uzun dönem etkinliklerinin bilinmemesinin hasta ile tartışılması gerektiği vurgulanmaktadır (329). Yine aynı kılavuzda küratif tedaviler sonrasında histolojik olarak kanıtlanmış lokal nüksü olup metastazı olmayan hastalarda, kriyoterapi, HIFU kurtarma tedavileri arasında sayılmaktadır (kanıt düzeyi 3, öneri derecesi B) (330).

Diğer fokal tedaviler arasında, iğnelerle prostat dokusunda 100°C ısı oluşturup koagülasyon nekrozuna yol açan radyofrekans interstisyel tümör ablasyonu (RITA) ve oral ya da intravenöz yolla verilen fotosensitif bir ajana transperinal olarak uygun dalga boyundaki ışığın verilmesi yoluyla prostat içerisinde reaktif oksijen radikalleri oluşturulan fotodinamik tedavi (FDT) vardır (322). Fokal tedavi uygulanan hastaların onkolojik sonuçları biyopsi negatifliği ve PSA düzeyi ile değerlendirilmektedir. Uygun hasta seçimi, tümör odağının hedeflenmesi ve başarı oranlarını saptamak konusundaki önemli problemlerin devam etmesine rağmen

özellikle MRI teknolojisindeki gelişmeler fokal tedavilerin geleceği için umut vaad ettiğini düşünmekteyiz.

Radikal Prostatektomi: PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmesi ile başlayıp Walsh'ın cerrahi anatomi ve teknikle ilgili tanımlamaları ile artan bir ilgi odağı haline gelmiş, artan deneyim ve evre kayması, hayat kalitesi ve kanser kontrolündeki mükemmel sonuçlarıyla birlikte lokalize prostat kanserinde altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir.

Düşük riskli kanseri olan hastaların incelendiği, SPCG-4 çalışmasında RP yapılan hastalarda bekleyerek izleme alınanlarla karşılaştırıldığında herhangi bir nedenle ölüm ve uzak metastazın 18 yıllık takipte istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı fakat prostat kanserinden ölümlerin azalmadığı (304); PIVOT çalışmasında ise 10 yıllık takipte herhangi bir nedenle ölüm ve prostat kanseri nedeniyle ölüm oranının azalmadığı gösterilmiştir (331). Bu nedenle, düşük riskli hasta grubunda RP, yaş, komorbiditeler, hastanın tercihi ve klinik progresyon, yan etki ve sağkalım üzerine yararı göz önünde bulundurularak önerilmelidir (332). Tümörleri klinik önemsiz olarak değerlendirilirse bu gruptaki hastalara aktif izlem mutlaka bir tercih olarak sunulmalıdır.

Orta riskli hastalarda ise, SPCG-4 çalışmasında RP yapılan hastalarda prostat kanseri nedeniyle ölüm ve uzak metastazın azaldığının (304), PIVOT çalışmasında da herhangi bir nedenle ölüm oranının azaldığının gösterilmesi (331), küratif tedavi almadıklarında bu hastaların 10 ve 15 yıllık prostat kanserine özgü mortalitenin sırasıyla %13 ve %19.6 olması nedeniyle (333) RP mutlaka önerilmelidir. Ayrıca bu hastalarda %3.7-20.1 LN metastazı olma ihtimali nedeniyle nomogramlara göre metastazı riski >%5 olanlarda diseksiyon yapılmalıdır (334).

Fakat özellikle yüksek riskli prostat kanseri olan hastaların optimal tedavi şekli halen tartışmalıdır ve henüz standart bir tedavi üzerinde fikir birliği yoktur. Önceleri bu hasta grubunda cerrahiden kaçınılmış ve RT veya androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ya da her ikisinin kombinasyonları kullanılmıştır (335). Fakat zamanla cerrahi de doğru T ve N evrelemesi sağlaması ve böylece adjuvan tedaviler için yol gösterici olması, lokal tümör kontrolü ile sağkalıma katkı sağlaması gibi avantajları da göz önünde bulundurularak lokal ileri ve yüksek riskli hastalıkta da

tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (336). Zamanla tecrübenin de artmasıyla, seminal veziküllerin üzerlerindeki fasyalar açılmadan ve geniş rezeksiyon tekniği ile çok iyi onkolojik sonuçları olduğu gösterilmiştir (337-341). Yine de bu hastalar PSA nüksü, ikincil tedavi ihtiyacı, progresyon ve metastaz, prostat kanseri nedeniyle ölüm riski altındadırlar. Gleason skoru ≥ 8 olan hastaların alındığı retrospektif çalışmalarda RP'nin yer aldığı multimodal tedavi ile (ADT ve/veya RT) 5 ve 10 yıllık takiplerde biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sırasıyla %35-51 ve %24-39; 5, 10 ve 15 yıllık takiplerde kansere özgü sağkalım ise %96, %84-88 ve %66 bulunmuştur (342-345). Çok merkezli, geniş bir seride ise PSA >20 ng/ml olan hastalarda 10 ve 15 yıllık kansere özgü sağkalım sırasıyla %90 ve %85 olarak bildirilmiştir (346). Lokal ileri evredeki hastalarda ise biyokimyasal progresyonsuz sağkalım ve kansere özgü sağkalım 5, 10 ve 15 yıllık takiplerde sırasıyla %45-62, %43-51, %38-49 ve %90-99, %85-92, %62-84 bulunmuştur (339, 340, 347-351).

Prostat kanserinin tedavisi ve RP ile ilgili olarak son dönemlerdeki önemli gelişmelerden biri de daha önce hormonal manipülasyonlarla tedavi edilen ve şu anda MpMRI, C-11 PET-BT ve Ga-68 PSMA PET-BT ile daha fazla sayıda tanı alan oligometastatik hastalıkta, sitoredüktif veya radikal cerrahi ile primer tümör yükünün azaltılmasının ölüm riskinde azalma (352) ve daha yüksek 5 yıllık sağkalım sağladığının (353, 354), prostat kanserinden ölme ihtimalini azalttığıının (355) gösterilmesidir. Şu andaki kanıtlar, hasta seçimi uygun yapılırsa ve yeterince deneyimli merkezlerde tedavi edilirse, yüksek riskli ve oligometastatik hastaların radikal veya sitoredüktif lokal tedavilerden fayda görebileceklerine işaret etmektedir (356).

Lokalize prostat kanseri nedeniyle küratif tedavi amacıyla RT alan hastaların %63'e varan kısmında biyokimyasal rekürrens, bunların da %20-30'unda da lokal nüks saptanır (357). Bu hasta grubu teknik olarak zor bir operasyon olmasına ve daha yüksek komplikasyon oranlarına rağmen kurtarma RP'den fayda görürler. EAU 2016 kılavuzunda kurtarma RP'nin komorbiditesi olmayan, yaşam beklentisi >10 yıl olan, klinik evresi T1-2, Gleason skoru ≤ 7 , PSA <10 ng/ml, LN metastazı olmayan hastalarda düşünülmesi önerilmektedir (358).

Tablo 2. 9. EAU 2016 kılavuzundaki RP ile ilgili öneriler

Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi
Uygun hastalarla aktif izlem ve RT tartışılmalı.	4	A
Düşük ve orta riskli, yaşam beklentisi >10 yıl olan hastalara RP önerilmeli.	1b	A
Preoperatif olarak potent olan, ektrakapsüler hastalık riski düşük olan hastalarda (T1c, Gleason skoru <7, PSA <10 ng/ml veya Partin nomogramlarına göre) sinir koruyucu cerrahi yapılabilir.	2b	B
Orta ve yüksek riskli hastalarda sinir koruyucu prosedür için hasta seçiminde MpMRI kullanılmalı.	2b	B
Yüksek riskli lokalize hastalığı ve >10 yıl yaşam beklentisi olanlarda multimodal tedavinin parçası olarak RP önerilmeli.	2a	A
Lokal ileri (T3a) evredeki ve >10 yıl yaşam beklentisi olan seçilmiş hastalara multimodal tedavinin parçası olarak RP önerilmeli.	2b	B
Lokal ileri (T3b-4 N0 veya herhangi T N1) evredeki hastalara multimodal tedavinin parçası olarak RP önerilmeli.	3	C
RP öncesi neoadjuvan ADT önerilmemeli.	1a	A
Patolojik N0 olan hastalara adjuvan ADT önerilmemeli.	1a	A
Radikal prostatektomi adayı olan hastalara herhangi bir yöntem (açık, laparoskopik, robotik) önerilebilir.	1a	A

Radyoterapi: RT, metastatik hastalıkta palyatif amaçla; lokalize, lokal ileri evre hastalıkta ve postoperatif lokal nükste ise küratif amaçla kendine rol bulan bir tedavi seçeneğidir. Şu anda eksternal radyoterapi (ERT), brakiterapi (düşük doz hızlı [LDR] veya yüksek doz hızlı [HDR]), üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) ve bunların kombinasyonları şeklinde uygulanabilmektedir.

Ayrıca RT ile birlikte ADT'nin tek başına RT'ye üstünlük sağladığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (359-363). Bu nedenle EAU 2016 kılavuzunda düşük riskli lokalize hastalıkta RT'yle birlikte ADT önerilmezken orta riskli hastalarda IMRT'yle

kombine olarak kısa dönem, yüksek riskli hastalarda ise pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT ve uzun dönem ADT verilmesi önerilmektedir (364).

EPE (T3), Gleason skoru > 7 ve pozitif cerrahi sınır olması, RP sonrası lokal rekürrens açısından yüksek risk oluşturduğundan 3 randomize prospektif çalışma adjuvan RT'yi değerlendirmiştir. EORTC 22911 çalışmasında, patolojik evresi T3N0 veya T2 olup cerrahi sınır pozitifliği izlenen hastalarda cerrahi sonrası erken RT'nin 10 yıllık progresyonsuz sağkalımı uzattığı ve lokorejyonel kontrolün uzun dönem takipte daha iyi olduğu gösterilmiştir (365). SWOG 8794 çalışmasında ise median 12 yıllık takipte metastazsız sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (366, 367).

Androjen Deprivasyon Tedavisi: Hormona duyarlı bir tümör olan prostat kanseri, ortamdaki androjenlerin kaldırılması ile hormonal direnç gelişene kadar kontrol altına alınabilir. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), Huggins ve Hodges'in 1941 yılında Nobel ödülü kazandıkları ilk çalışmalarından beri metastatik prostat kanserinde kullanılmaktadır. Önceleri östrojenler ve cerrahi kastrasyon uygulanmaktayken sonraları LHRH antagonist ve agonistleri ile antiandrojenler kullanıma girmiştir (368).

Metastatik prostat kanserinin standart tedavisi devamlı hormon tedavisidir. Androjen deprivasyonu testisler tarafından salgılanan androjenlerin süprese edilmesi veya dolaşımdaki androjenlerin etkilerinin reseptör seviyesinde inhibe edilmesi ile gerçekleştirilebilir. Bu iki mekanizmanın birlikte kullanımına maksimal androjen blokajı (MAB) adı verilir (369). ADT için halen primer tedavi modalitesi cerrahi kastrasyondur ve 12 saatten daha kısa sürede testosteronun kastrasyon seviyesine düşmesini sağlar fakat geri dönüşü olmadığından aralıklı tedaviye imkan sağlamaz. Östrojenler, kemik kaybı ile ilişkili olmasa da konjestif kalp yetmezliği, derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü gibi ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle artık tercih edilmemektedir (370).

Tablo 2. 10. EAU 2016 kılavuzundaki RT ile ilgili öneriler

Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi
Bu tedavi seçeneklerine uygun olan tüm hastalarla aktif izlem veya cerrahi tartışmalı.	4	A
Metastatik olmayan tüm risk gruplarındaki hastalara EBRT önerilmeli.	2a	A
Düşük riskli hastalarda toplam doz 74-78 Gy olmalı.	1a	A
Daha önce TUR-P öyküsü olmayan ve IPSS'ü iyi olan, <50 ml hacimli prostatı olan düşük riskli hastalara LDR brakiterapi önerilmeli.	2a	A
Orta risk hastada kısa dönem (4-6 ay) ADT ile birlikte 76-78 Gy doz kullanılmalı.	1b	A
Yüksek riskli lokalize prostat kanserinde uzun dönem (2-3 yıl) ADT ile birlikte 76-78 Gy doz kullanılmalı.	1b	A
Lokal ileri N0 prostat kanserinde uzun dönem (2-3 yıl) ADT ile birlikte RT önerilmeli.	1a	A
Prostat kanserinin EBRT ile küratif tedavisinde IMRT önerilmeli.	2a	A
Klinik olarak N+ olan hastalarda hemen uzun dönem ADT ile birlikte pelvik ışınlama önerilmeli.	2b	B
Patolojik evresi T3N0M0 ve RP sonrası PSA ölçülemeyen seviyede olan hastalarla, en azından biyokimyasal progresyonsuz sağkalıma katkı sağlaması nedeniyle, adjuvan EBRT tartışmalı.	1a	A
Patolojik evresi T3N0M0 ve RP sonrası PSA ölçülemeyen seviyede olan hastalar, kurtarma RT'nin PSA arttığı zaman verilecek adjuvan RT'ye alternatif olduğu konusunda bilgilendirilmeli.	2b	A

LHRH agonistleri (leuprolin, goserelin, tiptolin, buserilin, histerilin), hipofizden LH salınımını inhibe ederek testislerden testosteron yapımını engeller. Fakat başlangıçta testosteron artışına neden olmalarından dolayı ilk uygulamadan 10 gün önce başlayıp 15-20 gün devam edecek şekilde antiandrojen ile birlikte verilmelidir. LHRH agonistlerinin aksine LHRH antagonistleri (abarelix, degarelix)

FHS ve testosteron pikine neden olmaksızın hızlı bir düşüş sağlarlar. LHRH antagonistler ile elde edilen hızlı ve etkin kastrasyon, semptomatik (kemik metastazları, spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar, infravezikal obstrüksiyon) metastatik hastalarda önemli bir rol oynar (368). Antiandrojenler ise reseptör düzeyinde androjenler ile yarışır ve steroidol olanlar (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve olmayanlar (nilutamid, flutamid, bikalutamid) olarak iki gruba ayrılır. Kastrasyona direnç geliştiğinde kullanılabilir abirateron asetat ve enzalutamid gibi, hücre içi androjenleri baskılayan, nispeten yeni moleküller de geliştirilmiştir (368). ADT’de monoterapi ya da MAB veya erken ya da geç tedavi veya aralıklı ya da sürekli tedavi konusunda fikir birliği yoktur ve çalışmalar devam etmektedir.

Metastatik hastalık dışında bazı çalışmalarda lokalize hastalıkta RP öncesi verilen ADT’nin pozitif cerrahi sınır, EPE ve LN metastazı oranını anlamlı derecede azalttığı fakat genel sağkalım veya hastaliksız sağkalıma katkı sağlamadığı gösterilmiştir (371, 372). Bu bilgiler ışığında güncel klinik uygulamada RRP öncesi ADT uygulanması önerilmemektedir (371). Lokal ileri hastalıkta ise (T3-4) ADT’nin RT ile birlikte kullanımı destekleyen çalışmalar mevcuttur (363, 374-376). RT öncesi ADT verilmesinin, klonojenik tümör hücrelerini öldürmesi ve böylece RT’ye kolaylık sağlaması, prostat dokusunu küçülterek hedef alanını azaltması gibi faydalarının olduğu düşünülmektedir (373). Lokal ileri (LN metastazı olan veya klinik T3 evresindeki) hastaların, RT sonrası ADT alan ve almayan grup olarak randomize edildiği RTOG çalışmasında 7.6 yıllık takip sonrası, ADT ile genel sağkalımda artış (%39’a karşı %49), lokal nüks (%38’e karşı %23), uzak metastaz insidansında (%39’e karşı %24) ve hastalığa özgü mortalitede (%22’ye karşı %16) anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (360). Bir diğer önemli çalışma EORTC 22863 çalışmasında 415 LN (-), T3-4 veya yüksek riskli T1-2 hastal küratif RT sonrası 3 yıl süreli goserelin ile ADT ve sadece takip gruplarına ayrılmış, ortanca 66 aylık takip sonucu adjuvan tedavi alan grupta 5 yıllık genel sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve klinik hastaliksız sağkalım açısından anlamlı bir iyileşme olduğu saptanmıştır (sırasıyla %78’e karşı %62, %94’e karşı %79 ve %74’e karşı %40) (377).

Tablo 2. 11. EAU 2016 kılavuzundaki ADT ile ilgili öneriler

Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi
M1 semptomatik hastalarda, semptom palyasyonu ve ilerlemiş hastalığın potansiyel katastrofik sekel (spinal kord basısı, patolojik kırık, üreter obstrüksiyonu, iskelet dışı metastazlar) riskini azaltmak için hemen kastrasyon önerilmeli.	1b	A
M1 asemptomatik hastalarda semptomatik evreye progresyonu geciktirmek ve bununla ilişkili ciddi komplikasyonları engellemek için hemen kastrasyon önerilmeli.	1b	A
Yeni tanı almış M1 hastalara, eğer KT alabilecekse, kastrasyona ve dosetaksel kombinasyon tedavisi önerilmeli.	1a	A
M1 asemptomatik hasta ile, tedavi ile ilişkili yan etkileri azaltması nedeniyle, yakın şekilde takip edilmek şartıyla ertelenmiş kastrasyon tartışılmalı.	2b	B
LHRH agonisti verilen M1 evredeki hastaya alevlenme fenomeni riskini azaltmak için kısa süreli antiandrojen kullanımı önerilmeli.	2a	A
Alevlenmeyi engellemek için antiandrojen, LHRH analogu ile aynı gün veya semptomu varsa ilk enjeksiyondan 1 hafta önce başlanmalı ve tedavi 4 hafta sürdürülmeli.	3	A
M1 evredeki hastalarda antiandrojenler monoterapi olarak önerilmemeli.	1a	A

Kemoterapi: Birçok prostat kanserli hasta başlangıçta ADT'ne semptomatik cevap verir ve PSA düşüşü saptanır fakat sonrasında tüm hastalarda androjenden bağımsız döneme girilir. Bu hastalar bir noktaya kadar ikincil hormonal manipülasyonlara cevap verirler; fakat hormonal tedavilere rağmen bu hastalar kaçınılmaz olarak progresyon gösterirler ve kastrasyona dirençli hale gelirler (378). Bu noktada sağkalımı artırmak ve etkili bir palyatif tedavi sağlayabilmek amacıyla çeşitli kemoterapi (KT) protokolleri gündeme gelmektedir. 2004'e kadar yapılan çalışmalarda prostat kanseri tedavisinde KT'nin yeri palyasyondan öteye gidememişken yayımlanan iki çalışmada (379, 380) dosetaksel içeren KT rejimlerinin sağkalımı uzattığı bildirilmiştir.

Bunun yanında prostat kanseri tedavisinde KT sadece kastrasyona dirençli hastalıkta değil yüksek riskli lokalize prostat kanserinde RT ve RP sonrası veya öncesi rekürrensi azaltmak amacıyla ve ADT ile indüklenen ve KT yanıtını azaltabilecek bazı mutasyonlar ortaya çıkmadan önce hormonal tedaviye eklenerek kullanılabilir (381).

Yüksek riskli ya da lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda neoadjuvan KT'nin tedavi başarısını artırabileceği düşünülmüştür. Lokal tedavilerin başarısızlığında ADT belli bir süre hastalığı kontrol altına alsa da tümör hücrelerinde direnç gelişmekte ve hastalık ilerlemektedir. Bu nedenle erken dönemde tedaviye KT'nin eklenmesi sağkalım üzerine olumlu etkiler gösterebilir. Yapılan çalışmalarda RP öncesi dozetaksel ve mitoksantron verilen yüksek riskli hastalarda rekürrenssiz sağkalım artışı izlenmiştir fakat lökopeni, nötropeni, hiperglisemi gibi yan etkiler de dikkat çekmiştir (382).

Bu nedenle prostat kanserinin tedavisinde, hastaların yaşı, komorbiditeleri, yaşam beklentileri, merkezlerin olanakları, hekimlerin tecrübeleri ve hastaların beklentileri de göz önünde bulundurularak ürolog, patolog, radyolog, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve nükleer tıp uzmanı ile multidisipliner bir yaklaşım içerisinde planlama yapılmalıdır.

Tablo 2. 12. Risk sınıflamasına göre prostat kanseri tedavisi ile ilgili önerilen tedavi seçenekler

	Prostat Kanseri Yol Haritası (383)	EAU 2016 (384)	NCCN versiyon 1.2017 (385)		ESMO Eylül 2016 güncellemesi (386)
Çok düşük risk	-	-	≥20 yıl yaşam beklentisi	Aktif izlem RT veya brakiterapi RP+LND	-
			10-20 yıl	Aktif izlem	
			<10 yıl	Bekleyerek izlem	
Düşük risk	Aktif izlem RP RT	Bekleyerek izlem Aktif izlem RP RT Kriyoterapi, HIFU	≥10 yıl	Aktif izlem RT veya brakiterapi RP+LND ADT	Aktif izlem Brakiterapi RP RT
			<10 yıl	Bekleyerek izlem	
Orta risk	RP RT+ADT (kısa dönem)	Bekleyerek izlem RP RT ADT (asemptomatik hastalarda yeri yok)	≥10 yıl	RP+LND RT ± ADT (4–6 ay) ± brakiterapi Yalnız brakiterapi ADT	Brakiterapi RP + LND RT ± neoadjuvan ADT
			<10 yıl	RT ± ADT (4–6 ay) ± brakiterapi Yalnız brakiterapi ADT Bekleyerek izlem	
Yüksek risk	RP RT±ADT (uzun dönem)	Bekleyerek izlem RP RT ADT	RT ± ADT (2–3 yıl) RT + brakiterapi ± ADT (2–3 yıl) RT + ADT (2-3 yıl) + dosetaksel RP+LND		Neoadjuvan ADT + RT + adjuvan ADT RP + LND
Çok yüksek risk	-	-	RT ± ADT (2–3 yıl) RT + brakiterapi ± ADT (2–3 yıl) RT + ADT (2-3 yıl) + dosetaksel RP+LND (seçilmiş vakalarda) ADT (seçilmiş vakalarda)		-

3. GEREÇ VE YÖNTEM

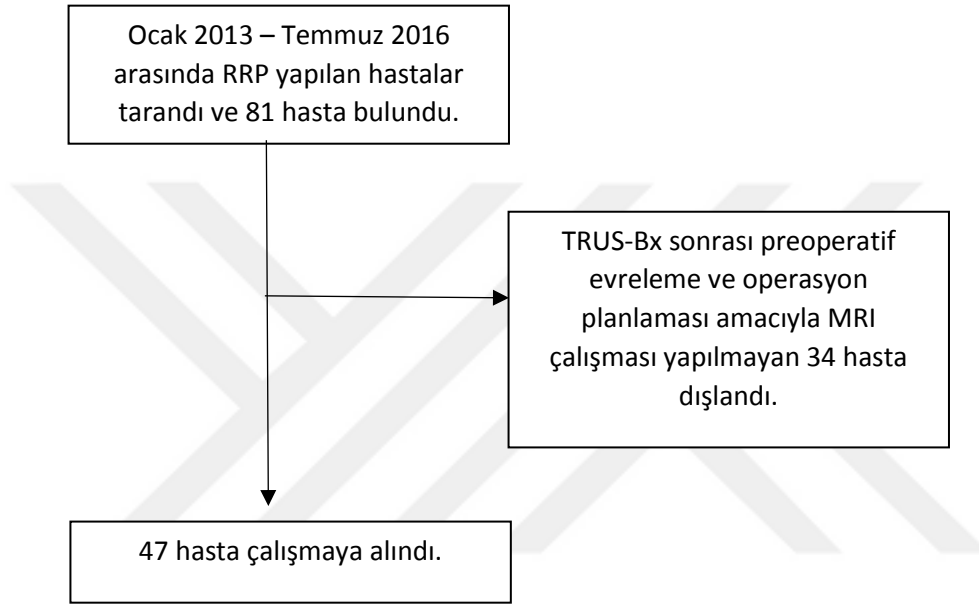
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 11.05.2016 tarih ve 80558721/G-112 sayılı kararıyla onay alındıktan sonra Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 - Temmuz 2016 tarihleri arasında prostat kanseri tanısıyla tek bir cerrah tarafından radikal retropubik prostatektomi (RRP) operasyonu yapılan hastalar ENLIL HBYS üzerinden ve hasta kayıt dosyalarından tarandı. Bu tarihler arasında toplamda 81 hastaya RRP yapıldığı tespit edildi. Bu hastaların verileri değerlendirildiğinde özellikle Kasım 2013'ten sonra evreleme ve operasyon planlaması amaçlı MpMRI çalışması yapılmaya başlandığı görüldü. MRI çalışması yapılmamış olan 34 hastanın dışlanması sonrasında 47 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinin daha öncesinde hormonoterapi veya radyoterapi öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki yaşları ve PSA değerleri, TRUS-Bx'nin patolojik özellikleri (biyopsi kor sayısı ve tümör saptanan kor sayısı, primer ve sekonder Gleason paternleri), MRI bulguları (tümör odaklarının tespit edilip edilmediği, tespit edilmişse boyutu ve lokalizasyonu; odakların kontrastlanma, difüzyon ve perfüzyon özellikleri; EPE, SVI saptanıp saptanmadığı, patolojik boyutta lenf nodu varlığı), RRP'nin histopatolojik değerlendirmesinin verileri (primer, sekonder ve varsa tersiyer Gleason paternleri, toplam Gleason skorları, tümör odak sayısı ve her bir odağın lokalizasyonu, boyut ile Gleason skorları, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon olup olmaması, EPE ve SVI varlığı, cerrahi sınırların durumu, lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda metastatik olan ve olmayan lenf nodu sayısı) ENLIL HBYS'den ve hasta dosyalarından elde edildi.

Merkezimizde yapılan TRUS-Bx'ler, geleneksel olarak, 18 Gauch otomatik tru-cut iğne ile; PSA ve PRM bulgusu, TRUS'ta saptanan hipoekojen ve hiperekojen alanlar, prostat büyüklüğü ve daha önce TRUS-Bx öyküsü olup olmamasına göre, hasta bazında karar verilen sayıda kordan yapılmıştı.

Bütün hastalara 3 tesla alan gücüne sahip cihazla (General Electric Discovery 750W) yüzeysel sarmal kullanılarak, T1 ve T2 incelemenin yanında Dk-MRI ve DAG de uygulanarak MpMRI çalışması yapılmıştı fakat raporlamada UCLA, PI-RADS gibi standardize bir sistem kullanılmadı. Bunun yerine T2 incelemede eğer bir lezyon saptanmışsa kontrastlı incelemede bu lezyonun kontrast tutup tutmadığı, difüzyon

ağırlıklı sekanslarda da perfüzyon ve difüzyon özellikleri raporlarda belirtildi. MRI çalışmalarının tamamı üroradyoloji açısından deneyimli tek bir radyolog tarafından raporlandı. RRP spesmenleri de yine deneyimli bir patoloğ tarafından değerlendirildi.

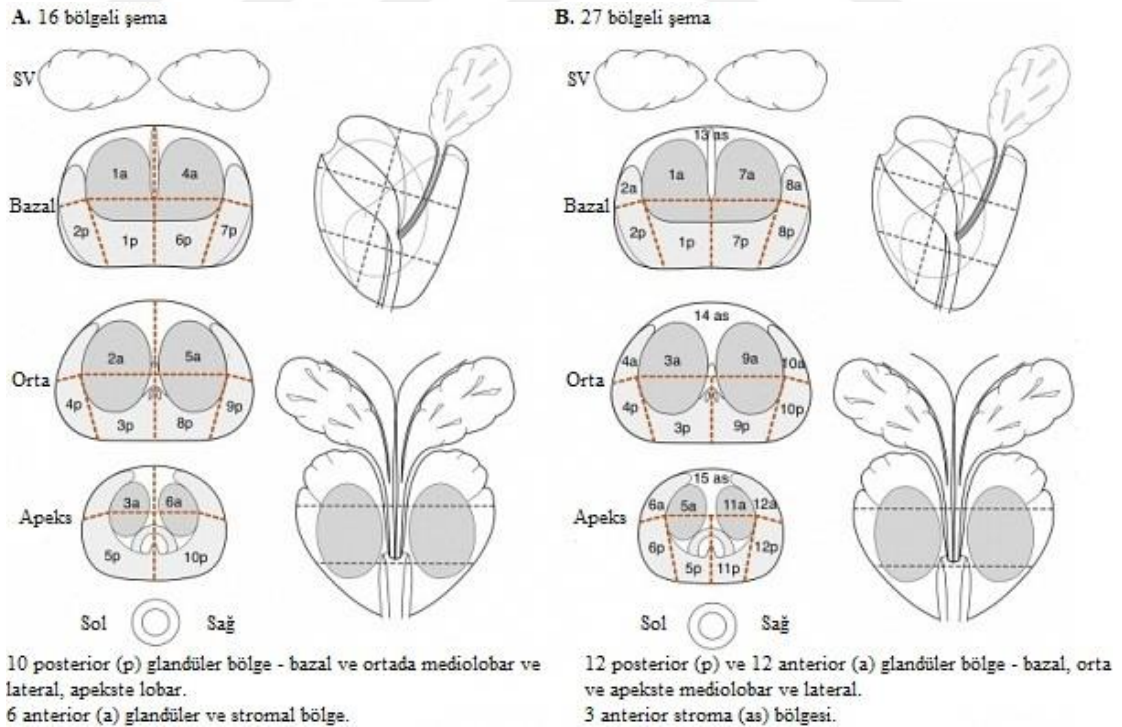
Tablo 3. 1. Çalışma dizaynı



Bu çalışmada TRUS-Bx, MRI ve RRP’den elde edilen veriler toplandıktan sonra, altın standart olarak kabul edilen RRP spesmenlerinin histopatolojik incelemesi sonucunda tespit edilen tüm tümör odaklarının lokalizasyonları ve uzanımları Avrupa Konsensus Toplantısı’nda önerilen şema (387) üzerinde işaretlendi. Daha sonra TRUS-Bx’de tümör saptanan odaklar ve MRI’da tariflenen tümör lokalizasyonları bu şema üzerinden RRP spesmenlerinin bulguları ile karşılaştırılarak, TRUS-Bx ve MRI’ın her bir tümör odağını tespit edip etmediğine lezyon bazında karar verildi. RRP raporunda bildirilen bir tümör odağının MRI’da tariflenen ile aynı lokalizasyonda tam olarak uyuşması halinde “tespit etmiş”, şema üzerinde birden çok alana uzanan lezyonun MRI’da sadece bir kısmının saptanması halinde “kısmen (eksik)”; görüntülemeye, olduğundan daha fazla alana uzanıyormuş olarak değerlendirilen lezyonlar da “kısmen (fazla)” olarak kaydedildi. MRI ve TRUS-Bx ile tespit edilen ve edilmeyen odakların boyutları ve Gleason skorları ayrı ayrı not edildi. Daha sonra

RRP bulguları ve MRI verileri karşılaştırılarak EPE, SVI ve metastatik lenf nodlarının operasyon öncesi saptanıp saptanmadığı belirlendi.

MRI'nın EPE, SVI ve LN metastazını tespit etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü, PPV ve NPV' i %95 güven aralığı ile hesaplandı. RRP materyallerinin histopatolojik bulguları referans standart kabul edilerek PSA'nın EPE, SVI ve LN metastazını saptamadaki tanısal performansı, alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrisi ve her bir ROC eğrisi için hesaplanan eğri altında kalan alan (area under curve, AUC) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılımın kontrolü ve parametrik veya non-parametrik testlerin kullanımına karar vermek için Shaphiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayan parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. SVI, EPE, LN metastazı olan ve olmayan hastalardaki PSA seviyeleri two-sample t test kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm analizler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ile analiz edildi.



Şekil 3. 1. Avrupa Konsensus Toplantısı'nda önerilen şema

4. BULGULAR

Prostat kanseri tanısıyla tek bir cerrah tarafından RRP yapılan ve preoperatif olarak MpMRI (T1, T2, Dk-MRI ve DAG) ile değerlendirilen 47 hasta çalışmaya dahil edildi. 47 hastadan 27'sinin (%57.4) TRUS-Bx'si tarafımızca, 20'sinin (%42.6) TRUS-Bx'si ise çeşitli dış merkezlerde yapılmıştı. RRP öncesi 6 hastada Re-Bx, 1 hastada TUR-P öyküsü, 1 hastada da hem Re-Bx hem de TUR-P öyküsü mevcutken 39 hastada ilk biyopsi sonrası RRP yapılmıştı. Ortalama tanı yaşı 62.83 ± 5.7 (52-75 arasında), tanı anındaki ortalama PSA 17.87 ± 31.67 ng/ml'ydi (4-216 arasında). Hastalara ortalama 13 ± 4.32 kadran biyopsi yapılmıştı (6-25 arası) ve ortalama pozitif kor sayısı 4.81 ± 2.78 'di (1-12 arasında).

Re-Bx (hem TUR-P hem de Re-Bx öyküsü olan 1 hasta da dahil) yapılan 7 hastadaki ortalama kadran sayısı 20.14 ± 5.08 (10-25 arasında), pozitif kor sayısı 4.71 ± 2.81 (2-10 arasında) iken, ilk biyopsilerde sırasıyla 11.75 ± 2.71 (6-19 arasında) ve 4.82 ± 2.81 (1-12 arasında) idi.

Merkezimizde 27 hastaya yapılan biyopsilerde ortalama kadran sayısı 14.55 ± 4.96 (6-25 arasında), pozitif kor sayısı 5.55 ± 2.69 'du (2-12 arasında). TRUS-Bx'si dış merkezde yapılmış olan 20 hastada ise ortalama kadran sayısı 10.9 ± 1.88 (10-18 arasında), pozitif kor sayısı 3.8 ± 2.64 'di (1-10 arasında). Re-Bx öyküsü olan 6 hastadan 5'i, TUR-P öyküsü olan 1 hasta ve hem Re-Bx hem de TUR-P öyküsü olan 1 hastanın biyopsileri merkezimizde yapılmıştı. Dış merkezde biyopsi yapılan hastalardan sadece birinde Re-Bx öyküsü mevcuttu.

TRUS-Bx spesmenlerinin Gleason skorlarının dağılımına bakıldığında; 20 hastada (%42.55) Gleason 6, 26 hastada (%55.32) Gleason 7 (17'sinde Gleason 3+4, 9'unda Gleason 4+3), 1 hastada (%2.13) Gleason 9 (5+4) prostat kanseri mevcuttu. TRUS-Bx'nin histopatolojik sonuçlarına göre Gleason 4+4 ve 4+5 paterninde tümörü olan hasta saptanmamıştı.

RRP spesmenlerinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda 9 hastada (%19.15) Gleason 6, 36 hastada (%76.60) Gleason 7 (26'sında Gleason 3+4, 10'unda Gleason 4+3), 2 hastada (%4.25) Gleason 9 (1'inde Gleason 4+5, 1'inde Gleason 5+4) olarak raporlanmıştı. Gleason 4+4 paterninde tümörü olan hasta yine saptanmamıştı. Gleason 4+3 olan hastaların 5'inde, Gleason 3+3 olanların ise 2'sinde tersiyer Gleason

5 paterni tespit edilmişti. Bu sonuçlara göre 26 hastanın (%55.31) TRUS-Bx Gleason skoru ile RRP Gleason skoru uyumlu iken 17 (%36.17) hastada derece yükselmesi, 4 hastada (%8.51) ise derece düşmesi izlenmişti.

TRUS-Bx ile RRP Gleason skorları karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. TRUS-Bx ve RRP Gleason skorları ve Gleason skoru değişen hastaların sayısı

TRUS-bx Gleason skoru ve hasta sayıları		Gleason skoru değişimi ve hasta sayıları	RRP Gleason skoru ve hasta sayıları	
Gleason 3+3	20		9	Gleason 3+3
Gleason 3+4	17		26	Gleason 3+4
Gleason 4+3	9		10	Gleason 4+3
Gleason 4+5	0		1	Gleason 4+5
Gleason 5+4	1		1	Gleason 5+4

Tablo 4. 2. TRUS-Bx ve RRP Gleason skorlarının hasta sayılarına göre dağılımı

	TRUS-Bx	RRP
Gleason 3+3	20	9
Gleason 3+4	17	26
Gleason 4+3	9	10
Gleason 4+5	0	1
Gleason 5+4	1	1

En fazla derece değişimi 10 hastada izlenen Gleason 3+3'ten 3+4'e yükselmeydi. Bunun dışında 4 hastada Gleason 3+4'ten 4+3'e, 1 hastada Gleason 3+3'ten 4+3'e, 1 hastada Gleason 4+3'ten 4+5'e ve 1 hastada 4+3'ten 5+4'e yükselme saptanmıştır. Derece düşmesi tespit edilen 4 hastanın 3'ünde Gleason 4+3'ten 3+4'e, 1'inde ise Gleason 5+4'ten 4+3'e değişim tespit edilmiştir.

TRUS-Bx ve RRP'de saptanan Gleason skorları ile PSA değerleri arasındaki ilişki tabloda gösterilmiştir.

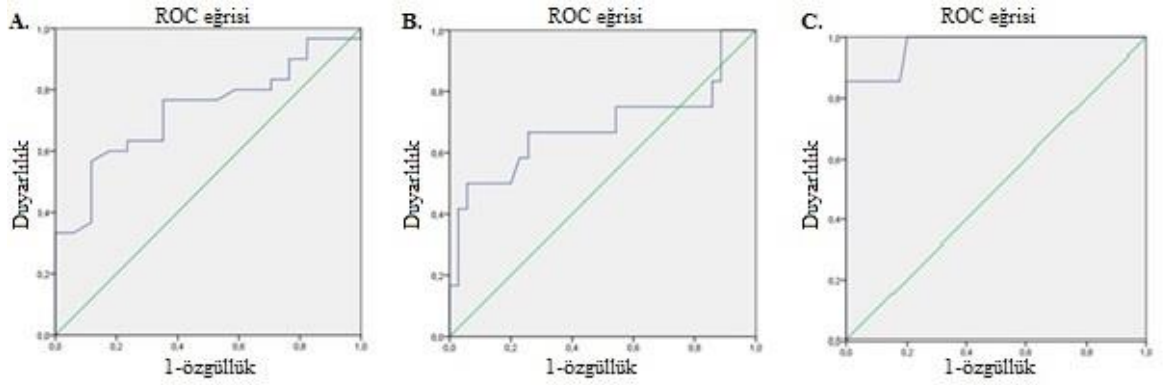
Tablo 4. 3. TRUS-Bx ve RRP’de saptanan Gleason skorları ile PSA değerleri arasındaki ilişki

TRUS-Bx Gleason skorlarına göre PSA ortalamaları		RRP Gleason skorlarına göre PSA ortalamları	
Gleason 3+3	8.21±3 (4-16.1)	9.20±3.40 (4.7-16.1)	Gleason 3+3
Gleason 3+4	17.68±14.26 (5.1-51)	12.79±12.06 (4-51)	Gleason 3+4
Gleason 4+3	39.59±67.65 (4.49-216)	37.87±63.80 (5.1-216)	Gleason 4+3
Gleason 4+5	-	9.1	Gleason 4+5
Gleason 5+4	19	37	Gleason 5+4

Gleason skorları ile PSA arasında ilişki Kruskal Wallis-H testi ile analiz edildiğinde PSA arttıkça Gleason skorunun da yükseldiği görülse de bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.157$). 1’er hastanın olduğu Gleason 4+5 ve Gleason 5+4 grupları çıkarıldığında dahi anlamlı ilişkiye ulaşılammıştır ($p=0.104$).

Shaphiro-Wilk testi kullanılarak EPE, SVI ve LN metastazı olan ve olmayan hastalarda tanı anındaki PSA değerinin normal dağılım göstermediği bulundu ve bu nedenle bunlar arasındaki ilişkiyi değerlendirirken parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Buna göre PSA ile SVI arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.059$), PSA ile EPE ve LN metastazı arasında yüksek düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.000$)

Tanı anındaki PSA değerinin evrelemeye katkısını değerlendirmek için EPE, SVI ve LN metastazı ile ilişkisini gösteren ROC analizi ve her bir ROC eğrisi için hesaplanan AUC aşağıda verilmiştir.



Şekil 4. 1. (A) PSA ile EPE, (B) PSA ile SVI ve (C) PSA ile LN metastazı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrileri

Tablo 4. 4. ROC eğrileri altında kalan alanlar

	AUC	p	%95 güvenilirlik aralığı
PSA-EPE	0.732	0.009	0.589-0.875
PSA-SVI	0.685	0.059	0.474-0.895
PSA-LN	0.973	0.000	0.919-1.000

Özellikle dış merkezde TRUS-Bx yapılmış olan hastaların PRM bulgularına ulaşamadığından PRM'nin evrelemedeki rolünü değerlendirmek için ROC eğrileri oluşturulmamış ve AUC hesaplanmamıştır.

RRP spesmenlerinin histopatolojik incelemesine göre 47 hastada toplam 88 tümör odağı tespit edilmiş olup ortalama 1.87 (1-5 arasında) olarak hesaplanmıştır. 26 hastada (%55.32) tek odakta, 9 hastada (%19.15) 2 odakta, 6 hastada (%12.77) 3 odakta, 4 hastada (%8.51) 4 odakta ve 2 hastada (%4.25) 5 odakta tümör saptanmıştır. Bu odakların Gleason skoru açısından değerlendirilmesinde 47 tümör odağının (%53.41) Gleason 3+3, 28 odağın (%31.82) 3+4, 11 odağın (%12.5) Gleason 4+3, 1 odağın (%1.14) Gleason 4+5 ve 1 odağın (%1.14) Gleason 5+4 paternine sahip olduğu görülmüştür. Tümör odaklarının Gleason skoruna göre dağılımı ve boyutları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Gleason skorlarına göre tümör odaklarının sayısı ve boyutları

	Odak sayısı	Tümör odaklarının boyut ortalaması ve aralıkları (cm)
Gleason 3+3	47	0.94±0.95 (0.1-4)
Gleason 3+4	28	2.39±1.12 (0.2-4)
Gleason 4+3	11	2.86±1.40 (0.7-5.5)
Gleason 4+5	1	2.5
Gleason 5+4	1	4

RRP spesmenlerinin incelenmesi sonucunda tespit edilen lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon, EPE, SVI, cerrahi sınırların durumu gibi histopatolojik özellikler ve hasta sayıları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 6. RRP spesmenlerinin incelenmesi sonucunda belirlenen histopatolojik özellikler ve hasta sayıları

RRP'de LVI	RRP'de perinöral invazyon	RRP'de EPE	RRP'de SVI	RRP'de cerrahi sınır
Var (14) Yok (33)	Var (43) Yok (4)	Yok (17) Fokal (7) Non-fokal ve yaygın (23)	Yok (35) Var (12) *Sağ (7) * Sol (1) *Bilateral (4)	İntakt (38) Sağda devam (5) Solda devam (2) Mesane boynunda (2)

MpMRI verileri değerlendirildiğinde 46 hastada (%97.87) tümör saptanmış, 1 hastada (%2.13) ise tümör bulgusuna rastlanmamıştır. MRI'nın prostat kanserini tespit etmede hasta bazındaki duyarlılığı 0.979 ve pozitif prediktif değeri 1.00'di. Özgüllük ve negatif prediktif değer ise, çalışmaya alınan tüm hastaların prostat kanseri tanısı olması ve tanı aldıktan sonra MRI ile değerlendirilmesi şeklindeki çalışma dizaynı nedeniyle hesaplanamamıştır. Odak bazında incelendiğinde ise 47 RRP spesmenindeki

toplam 88 tümör odağından, 47 odak (%53.40) MRI ile tam olarak, 1 odak (%1.14) kısmen (eksik), 1 odak (%1.14) kısmen (fazla) tespit edilmiş, 39 lezyon (%44.32) ise MRI ile tespit edilememiştir. MRI ile tümörü tespit edilen ve edilemeyen hastalar ile tümör odaklarının sayısı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. MRI tarafından tümör tespit edilen ve edilemeyen hastalar

		RRP'de tümör	
		Var	Yok
MRI'da tümör	Var	46	0
	Yok	1	0

Tablo 4. 8. Odak bazında MRI tarafından tespit edilen ve edilemeyen tümörler

		RRP'de tümör odak sayısı
MRI	Tespit etmiş	47
	Kısmen (eksik)	1
	Kısmen (fazla)	1
	Tespit edememiş	39

MRI ile “kısmen” tespit edilmiş olan 2 lezyonun da analiz için “tespit edilen” gruba dahil edilmesi ile oluşan tabloda Gleason derecelerine göre dağılımı ve tümör boyutları tabloda gösterilmiştir.

88 tümör odağı değerlendirildiğinde, 62 odak (%70.45) TRUS-Bx ile tespit edilirken (ortalama boyut 2.17 ± 1.27 , 0.2-5.5 arasında) 26 odak (%29.55) ise saptanamamıştır (ortalama boyut 0.55 ± 0.63 , 0.1-2.5 arasında). TRUS-Bx ile saptanabilen ve saptanamayan odakların Gleason skorları ve boyutları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 9. MRI tarafından tespit edilen ve edilemeyen tümör odaklarının Gleason skorlarına göre dağılımı ve boyutları

		RRP Gleason				
		3+3	3+4	4+3	4+5	5+4
MRI	Tespit etmiş (n)	12 (1.83 cm; 0.5-4)	25 (2.57 cm; 0.8-4)	10 (3.08 cm; 1.2-5.5)	1 (2.5 cm)	1 (4 cm)
	Tespit edememiş (n)	35 (0.63; 0.1- 2.8) (29 tanesi <1 cm)	3 (0.86; 0.2- 1.5)	1 (0.7 cm)	-	-

Tablo 4. 10. TRUS-Bx ile tespit edilen ve edilemeyen tümör odaklarının Gleason skorlarına göre dağılımı ve boyutları

		RRP Gleason				
		3+3	3+4	4+3	4+5	5+4
TRUS-Bx	Tespit etmiş (n)	26 (1.40 cm; 0.2- 4)	24 (2.54 cm; 0.8- 4)	10 (3.08 cm; 1.2- 5.5)	1 (2.5 cm)	1 (4 cm)
	Tespit edememiş (n)	21 (0.36; 0.1-1.2) (20'si <1 cm)	4 (1.47; 0.2-2.5)	1 (0.7 cm)	-	-

TRUS-Bx ve MRI bulguları karşılaştırıldığında, 16 odak (%18.18) sadece TRUS-Bx tarafından tespit edilirken MRI'da bu lezyonlar saptanamamıştır. Bunların 2'si Gleason 3+4, diğerleri Gleason 3+3 paternindeydi ve ortalama boyutları 1.05 ± 0.88 idi (0.2-2.8 arasında). 10 tümör odağının boyutu <1 cm'ydi. Tamamı Gleason 3+4 paterninde olan 3 odak ise TRUS-Bx'de atlanmış fakat MRI ile tespit edilmişti. Bu odakların boyutları ise 0.8, 2.4 ve 2.5 cm idi.

TRUS-Bx ve MRI'in ikisinin de tespit edemediği 23 tümör odağının (%26.14) ortalama boyutu 0.37 ± 0.29 iken ve bunlardan sadece birisi >1 cm idi (0.1-1.2 arasında). 23 odak arasında 1 tane Gleason 3+4 (0.2 cm), 1 tane Gleason 4+3 skoruna sahip lezyon (0.7 cm) varken diğerleri Gleason 3+3'tü. Ortalama boyutları 2.56 ± 1.15 (0.5-5.5 arasında) olan 46 odak (%52.27) hem TRUS-Bx hem de MRI ile saptanmıştı.

RRP materyallerinin incelenmesi ile 47 hastanın 30'unda (%63.83) EPE saptanmış (7 hastada fokal, 23 hastada non-fokal ve yaygın), 17 hastada (%36.17) ise EPE izlenmemişti. MRI ile 3 hastadaki fokal EPE ve 5 hastadaki non-fokal ve yaygın EPE tespit edilebilirken, EPE olmayan 17 hastanın 16'sında MRI da bu yönde raporlanmıştı. Buna göre EPE için MRI'in duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i sırasıyla 0.26, 0.94, 0.88 ve 0.42 bulunmuştur. Fokal EPE olan hastaların tanı anındaki ortalama PSA değerleri 10.23 ± 6.63 (5.6-25 arasında) iken non-fokal ve yaygın EPE saptananlarda 27.38 ± 43.52 (4-216 arasında), EPE izlenmeyenlerde ise 8.16 ± 2.9 'du (4.49-16.1). MRI ile saptanan ve saptanamayan EPE dağılımı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 11. MRI ile tespit edilen ve edilemeyen EPE'lerin dağılımı

		RRP'de EPE	
		Var	Yok
MRI'da EPE	Var	3 fokal 5 non-fokal ve yaygın	1
	Yok	4 fokal 18 non-fokal ve yaygın	16

Seminal veziküllerin histopatolojik incelemesi, 8'i unilateral (7 hastada sağ, 1 hastada sol) ve 4'ü bilateral olmak üzere 12 hastada (%25.53) seminal veziküllerin tümör ile invaze olduğunu göstermiştir. MRI çalışmasında ise bu hastalardan, unilateral SVI olan hastalardan 1 tanesi, bilateral SVI olanlardan 1 tanesi ve diğer bir bilateral SVI olanın sadece sağ tarafı görüntülenebilmiş, bu hastada sol SVI bulgusuna rastlanmamıştır. Bu nedenle SVI açısından hasta bazında analizin yanında seminal vezikül bazında da değerlendirme gereksinimi ortaya çıkmıştır. Buna göre SVI bazında incelendiğinde referans test olan RRP'nin histopatolojik incelemesine göre tümörle invaze olduğu saptanan 16 seminal vezikülün (%17.02) sadece 4'ü (%25)

MRI ile tespit edilmiş ve 12'si (%75) atlanmışken MRI ile invazyon bulgusu saptanmayan 78 seminal vezikülde (%82.98) patolojik inceleme ile de invazyon görülmemiştir. MRI'nın SVI göstermediği 35 hastanın hiçbirinde (%74.47) pT3b hastalık izlenmemiştir. Buna göre MRI'nın SVI saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i sırasıyla 0.25, 1.00, 1.00 ve 0.87 bulunmuştur. SVI'ü olan ve olmayan hastaların tanı anındaki PSA değerleri sırasıyla 38.10 ± 58.30 (5.6-216 arasında) ve 10.94 ± 7.99 'ü (4-46 arasında). MRI tarafından tespit edilen ve edilmeyen SVI dağılımı hasta ve SV bazında tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4. 12. MRI ile SVI tespit edilen ve edilemeyen hastaların dağılımı

		RRP'de SVI	
		Var	Yok
MRI'da SVI	Var	2	0
	Yok	9	35

*1 hastada sağ SVI tespit edilmiş, sol SVI tespit edilememiş.

Tablo 4. 13. SV bazında MRI tarafından tespit edilen ve edilemeyen invazyonlar

		RRP'de SVI	
		Var	Yok
MRI'da SVI	Var	4	0
	Yok	12	78

Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 6'sına (%12.77) LN diseksiyonu yapılmamış, 41'ine (%87.23) ise tek taraflı veya bilateral diseksiyon uygulanmıştır. LN diseksiyonu yapılan hastalardan ortalama 20.27 ± 13.30 LN çıkarılırken (4-59 arasında) histopatolojik incelemeler sonucunda 7 hastada (%17.07) metastatik lenf nodu saptandı. Bunlardan 3'ünde 1'er, diğerlerinde ise 3, 4, 6 ve 8 adet metastatik lenf nodu tespit edildi. LN metastazı olanlardan 1 hasta T3a, 6 hasta ise T3b evresindeydi. Yine LN metastazı saptanan hastaların tanı anındaki ortalama PSA değerleri 62.92 ± 68.61 (12.6-216 arasında), metastaz saptanmayanlarınki ise 9.99 ± 5.59 idi (4-27.89 arasında). LN diseksiyonu yapıp spesimde metastatik LN saptanan 7 hastanın 2'si (%28.57) MRI'da tespit edilebilirken 5'inde (%71.43) görüntüleme sonucunda patolojik LN izlenmemiştir. 1 hastanın MRI çalışmasında patolojik olarak değerlendirilen LN

raporlanmasına rağmen diseksiyon materyallerinin incelemesinde metastatik LN izlenmemiştir. MRI’da patolojik vasıfta özellikler gösteren LN saptanmayan 39 hastada (%82.98) buna uyumlu şekilde histopatolojik incelemede de metastatik LN tespit edilmemiştir. Buna göre MRI’nın metastatik LN saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV’i sırasıyla 0.28, 0.97, 0.66 ve 0.88 bulunmuştur.

Tablo 4. 14. Metastatik olan ve olmayan lenf nodlarının MRI bulgularına göre dağılımı

		RRP’de metastatik lenf nodu	
		Var	Yok
MRI’da patolojik lenf nodu	Var	2	1
	Yok	5	39

Bu veriler ışığında, RRP yapılan hastaların patolojik evrelemeleri ve hasta sayıları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 15. Patolojik T evresi ve TNM evresine göre hastaların dağılımı

Patolojik T evresi	TNM evrelemesi
T2a (1 hasta)	T2aN0M0 (1 hasta)
T2c (17 hasta)	T2cN0M0 (17 hasta)
T3a (17 hasta)	T3aN0M0 (16 hasta)
T3b (12 hasta)	T3aN1M0 (1 hasta)
	T3bN0M0 (6 hasta)
	T3bN1M0 (6 hasta)

RRP sonrası 47 hastanın 1’i takiplere gelmemiş, takip edilenlerin 16’sında (%34.78) biyokimyasal PSA nüksü saptanırken 30’unda (%65.22) PSA nüksü olmadı. Metastatik lenf nodu olan 7 hastanın hepsinde (%100), SVI olan 12 hastanın ise 11’inde (%91.67) takipler sırasında PSA nüksü gelişmişti. Ayrıca cerrahi sınır

devamlılığı olan 9 hastanın 7'sinde (%77.78) biyokimyasal PSA nüksü saptanmış, takiplerinde PSA nüksü gelişenlerin 9'unda (%56.25) ise RRP materyallerinde cerrahi sınırlar intakt olarak raporlanmıştı.



5. TARTIŞMA

Prostat kanserinin tanısı ve evrelemesi ile son zamanlarda giderek artan sayıda çalışma yapılmaktadır. Bunların arasında en dikkat çekici olanlar MRI'ın prostat kanseri yönetimine hem tanı hem de evreleme ve cerrahi planlamada yaptığı katkılar ile ilgili olanlardır.

Çalışmamızda öncelikle MpMRI'ın prostat kanseri tanısındaki rolünü araştırdık. Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 46'sında (%97.87) tümör saptanması, birçok çalışmada gösterildiği gibi, MRI'ın anatomik ve fonksiyonel sekansları ile prostat kanserini tespit etmede en faydalı görüntüleme yöntemi olduğunu teyit etti. Buna rağmen odak bazında incelendiğinde bu görüntüleme tekniğinin TRUS-Bx'ye göre daha az sayıda tümör odağını saptadığını gördük. TRUS-Bx'nin tespit ettiği odakların MRI ile görüntülenenlerden sayıca daha fazla olmasına rağmen odak bazındaki araştırmada, sadece TRUS-Bx tarafından saptanan 16 odağın 10'unun boyutunun <1 cm ve 14'ünün Gleason 3+3 paterninde olması, sistematik biyopsi ile klinik önemsiz kanserlere de tanı konulduğuna işaret etmektedir.

Bir kez tanı konulduktan sonra, klinik önemsiz bile olsa, prostat kanseri hastanın yaşamında büyük değişikliğe yol açmakta, vücutlarında kanser varlığı düşüncesi endişe ve korkuya sebep olmaktadır. Bu nedenlerle klinik önemsiz kanser tanısı alan hastalar bazen kendileri radikal tedavileri tercih ederken bazen de hekimler tarafından yönlendirilmektedir. Böylece hastalar büyük bir cerrahi girişim olan radikal prostatektominin komplikasyonları ve idrar kaçırma ile erektil disfonksiyona bağlı hayat kalitesindeki düşme ile karşı karşıya kalabilmektedir. Hasta ile birlikte aktif izleme karar verilse de, uzun süre düzenli şekilde takip edilmeleri ve aralıklarla TRUS-Bx yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda TRUS-Bx'nin saptayamadığı 26 odağın 4'ünün Gleason 3+4, 1'inin de Gleason 4+3 paternine sahip olması, bunlar arasında 2.4 cm ve 2.5 cm boyutlarında odakların bulunması klinik önemli kanserlerin sistematik biyopsi şemasında atlanabildiğini göstermektedir. Bu da, tümör şüphesinin devam etmesi nedeniyle tekrarlayan biyopsilere, tanıda ve tedavide gecikmelere, tüm bu süreçte hastalarda anksiyeteye ve ek masraflara yol açmaktadır. Oysa MRI ile bunlardan

sadece Gleason 3+4 olan 0.2 cm boyutundaki tümör odağı saptanamamış, diğerleri ise görüntülenmiştir.

Çağımızda artık MpMRI'dan tanısallık anlamında beklenen işlev, bütün tümörleri tespit etmekten daha fazlası; tedavi edilmesi ile hastaya onkolojik açıdan faydalı olacak tümörleri tespit etmesi, tedavi edilmezse bir erkeğin yaşamı boyunca herhangi bir soruna yol açmayacak olan tümörlerin ise tanı almamasıdır.

Birçok çalışmada da DAG'den hesaplanan ADC'nin Gleason skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (4) fakat bizim çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak ADC hesaplanmadığından bu korelasyon değerlendirilememiştir.

Bizim çalışmamızdaki veriler, literatürdeki güncel bulgularla uyumlu şekilde, PSA ve sistematik TRUS-Bx çağında artan klinik önemsiz kanser tanılarının azaltılmasında MRI'nın büyük yararı olabileceğine işaret etmektedir. Böylece gereksiz tedavilerden kaçınılması, yaşam kalitesinin sürdürülmesi ve tedavi maliyetlerinin azaltılması sağlanabilir. Diğer taraftan bakıldığında, çalışmamızda sistematik TRUS-Bx ile atlanabilen Gleason 4 paternine sahip büyük hacimli kanser odaklarının çoğu MRI ile tespit edilmiştir. Bu da hastaların kür şanslarını kaybetmeden tedavi olmalarını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar da prostat kanseri odağını ve lokalizasyonunu en iyi tanımlayan görüntüleme yönteminin MRI olduğunu göstermektedir. Bu nedenle son zamanlarda MR-InBore ve MRI-TRUS füzyon biyopsiler artmış ve biyopsilerin tanısal performansı da böylece yükselmiştir.

Çalışmamızın amacının dışında olarak, MRI'nın klinik önemsiz kanserlerdeki tanısal değerinin incelenmesi için en uygun çalışma dizaynının daha farklı olduğu açıktır. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların klinik önemli prostat kanseri olması ve özellikle tümör tespiti ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi açısından referans test olarak kabul ettiğimiz radikal prostatektomi operasyonunun tüm hastalara yapılmış olmasından dolayı MRI sadece klinik önemsiz odakları değerlendirmiş; hasta bazında değerlendirme mümkün olmamıştır. Bu nedenle, klinik önemsiz kanseri olup bu nedenle radikal prostatektomi yapılmamış hastaların da yer aldığı çalışmalarda MRI'nın performansının değerlendirilmesi daha sağlıklı veriler sağlayacaktır.

Özetle, MRI varlığı yaşam boyunca zararlı olmayacak tümörlerin tanı olarak büyük bir cerrahi ile tedavisinin yol açacağı komplikasyonların ve yaşam kalitesindeki

bozulmaların önüne geçerken; hastanın yaşamını kısaltacak biyolojideki tümörlerin erken ve doğru tanısı sayesinde hastaliksız sağkalımda uzama ve kür sağlamada ürologlara oldukça yardımcı olacak, klinik önemli kanser açısından orta ve yüksek şüpheli odakların görüntülemesi, yapılacak olan biyopsilerin de duyarlılığını artıracaktır. Dahası MpMRI'nin PSA'dan sonraki ikinci nesil tarama aracı olma potansiyelinin daha ileri araştırmalarla netleşeceğini ve kılavuzlardaki yerini alacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ikinci olarak MRI'nin TRUS-Bx ile prostat kanseri tanısı alan hastalardaki klinik evrelemeye katkısı değerlendirildi. Çalışmamızda her ne kadar veri eksikliğinden dolayı klinik evreleme ile patolojik evreleme karşılaştırması yapılamasa da, MRI'nin SVI, EPE ve LN metastazlarının tespitindeki özgüllük, duyarlılık, NPV ve PPV'i hesaplandı.

Prostat kanseri tanı aldıktan sonra tedavi planlaması için evrelemesinin yapılması esastır. EPE ve/veya SVI, T3 olarak evrelendirilen ekstraprostatik hastalığın kriterleridir. Bu hastalar daha önceden geleneksel olarak RT ve/veya hormonoterapi ile tedavi edilirlerken, cerrahi de bu grup hastalarda artan şekilde önem kazanmıştır (388) ve hatta son zamanlarda bu tedavi modalitelerinin önüne geçmiştir. Bu nedenle T3 hastalığın evrelemesinde daha duyarlı metotlara her zamankinden daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda EPE için MRI'nin duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i sırasıyla 0.26, 0.94, 0.88 ve 0.42 bulunmuştur. Literatürde ise endorektal MRI'nin EPE tespitindeki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %13-71, %47-97 ve %58-91 olarak bildirilmiştir (389-391). MRI'nin mikroskopik EPE'yi tanımlamadaki yetersizliğinin sonucu olarak EPE tespitindeki genel duyarlılığı %75'in altında kalmaktadır (392). Çalışmamızda endorektal MRI kullanılsa da özgüllük literatürdeki veriler ile kıyaslanabilir seviyede yüksek saptanmışken, duyarlılık ise oldukça düşüktür.

MRI'da, kapsül ile geniş temas, prostatik kapsülde bozulma veya düzensizlik, kapsülde şişkinlik, kalınlaşmış NVD veya mesane boynuna görülebilir invazyon, periprostatik yağ dokuya uzanım, rektoprostatik açının kaybolması gibi EPE göstergeleri bulunmasına rağmen (215, 393, 394), tanıda en önemli parametrenin

radyoloğun bu konudaki deneyimi olduğu kesindir (395). EPE'nin, kliniğimizde daha fazla sayıda hasta tecrübesi kazanılması ile özellikle daha duyarlı şekilde tespit edilebileceğini düşünmekteyiz.

Burada önemli noktalardan ilki; MRI'da EPE saptanan hastalarda radikal prostatektomi sırasında, trifektanın onkolojik parametresi olan kanser kontrolünün sağlanması için rezeksiyonun EPE olan tarafta daha geniş yapılarak negatif cerrahi sınır elde edilmeye çalışılması, ikincisi de MRI'da tümörün NVD ile ilişkisini değerlendirerek trifektanın diğer bir parametresi olan erektil fonksiyonun uygun hastalarda korunmaya çalışılmasıdır.

Üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkezimizde radikal prostatektomi yapılan hastaların çoğunun lokal ileri evrede tümörü olmasına rağmen (47 hastanın 29'u, %61.7); iyi teknikle yapılmış bir cerrahi ile negatif cerrahi sınırların elde edilmesi sayesinde bu hasta grubunda bile kür şansının olduğu aşıkardır. Çalışmamızda cerrahi spesmenlerinin histopatolojik incelemesi sonucunda T3a veya T3b evrede tümör saptanan 29 hastadan 20'sinde (%68.96) cerrahi sınırlar negatif olarak raporlandı ve bunların takibinde de 11 hastada (%55) PSA nüksü gelişmemiştir.

Bazı klinik parametreleri ve bunların kombinasyonunu kullanan evreleme nomogramları prostat kanserli hastalarda SVI'ı tahmin etmek için kullanılmaktadır. Fakat bu nomogramlar SVI ihtimali hakkında öngörü sağlarken özellikle anatomik bilgi sağlamamasından dolayı cerrahi planlamadaki rolü kısıtlıdır. SVI'nın tarafı ve yaygınlığı hakkında bilgi sağlayacak tek preoperatif modalite MRI'dır.

Çalışmamızda SVI olan hastaların tanı anındaki PSA değerleri SVI olmayanlara göre daha yüksek olmasına rağmen (sırasıyla 38.10 ng/ml'a karşı 10.94 ng/ml) bu fark istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olarak bulunmuştur. Örneğin, PSA değeri 5.6 ng/ml olan iki hastada RRP spesmenlerinin histopatolojik incelemesi sonrası SVI saptanırken 46 ng/ml olan hastada ise SVI tespit edilmemiştir. Böylece PSA ile SVI arasındaki ilişkinin zayıflığı ve iki grup hasta arasındaki PSA örtüşmeleri bir kez daha ortaya konulmuştur. Bu da MRI'nın lokorejyonel evrelemedeki rolünün önemini bir kez daha dikkat çekmiştir.

Literatürde farklı MRI sekanslarının kombinasyonlarının kullanıldığı çalışmalarda SVI'nın saptanmasında MRI yüksek özgüllük (%81-100), fakat değişken

duyarlılık (%23-93) göstermiştir (396-403). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV sırasıyla 0.25, 1.00, 1.00 ve 0.87 bulunmuştur.

Seminal veziküllerin normal anatomisinin bozulması, fokal veya diffüz düşük sinyal intensiteli alanlar bulunması, SV duvarında asimetrik kalınlaşma veya düzensizlik veya prostatın bazalinden SV'e uzanan belirgin tümör bulunması (398), prostat bazali ile SV arasındaki açının kaybolması (388) gibi objektif kriterlerin kullanılması sonucunda SVI olasılığının raporlarda belirtilmesi, endorektal sarmal kullanılması ve radyoloğun deneyiminin artması merkezimizde MRI'nın SVI saptamadaki duyarlılığını da artıracaktır.

Bir çalışmada prostat kanseri uzanımının tespitinin büyük oranda radyoloğun deneyimine bağlı olduğu ve bu deneyimin de radyolog, klinik patolog ve üroonkolog arasındaki takım çalışması ile artacağı belirtilmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar her hastada patolog ve ürologdan gelen raporun, radyoloğun potansiyel tuzakların farkına varması ve MRI çalışmalarında SVI yönünde yanlış yorumlanabilecek durumlardan kaçınması için birer araç olduğuna dikkat çekmişlerdir (404).

Çalışmamızda SVI olan 12 hastanın sadece 1'inde PSA nüksü olmamıştır. SVI olmayan 35 hastanın 1'i takiplere gelmemiş, 5'inde PSA nüksü olmuş, 29'unda ise nüks olmamıştır.

Merkezimizde, klinik olarak lokal ileri evredeki veya görüntüleme yöntemlerinde SVI şüphesi olan radikal prostatektomiye uygun hastaların cerrahisinde; hem prostatik pediküllerin daha lateralden kesilerek ve prostat çevresindeki dokuların geniş olarak diseke edilerek hem de SV üzerindeki fasyalar açılmadan geniş rezeksiyon tekniği uygulanmaktadır. Bu nedenle preoperatif olarak SVI varlığını güvenilir şekilde saptayacak modaliteler önem kazanmaktadır.

Prostat kanserinde doğru bir evreleme için lenf nodlarının durumunun mutlaka bilinmesi gerektiği tartışmasız bir gerçektir ve pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat bir çalışmada prostatın lenfatik drenajı ile sınırlı ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu alanları tespit edilmiş; inferior mezenterik artere kadar olan alanda lenf nodlarının bulunabileceği, sınırlı diseksiyon ile bunların %38'inin, genişletilmiş diseksiyon ile yaklaşık %63'ünün

çıkartılabileceğini gösterilmiştir (405). Lenf nodu metastazını öngörmek için oluşturulmuş nomogramlar bulunmasına rağmen bunlar da anatomik bilgi sağlamazlar. Bu nedenle hangi lenf nodu bölgesinde metastaz ile uyumlu görünüm bulunduğu konusunda sadece kesitsel görüntüleme yöntemleri fikir verebilir. Fakat BT ve MpMRI lenf nodlarının boyutlarını ölçerek metastazı indirekt olarak değerlendirdiğinden duyarlılıkları düşüktür ve mikroskobik hastalığı tespit edemezler. Bu nedenle LN metastazını değerlendirmede, MRI güvenilir değildir çünkü metastatik lenf nodlarının %70'i 8 mm'den küçüktür (406).

Bizim çalışmamızda MRI'nın metastatik LN saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'ı sırasıyla 0.28, 0.97, 0.66 ve 0.88 bulunmuştur. Bu değerler literatürdeki verilerle uyumlu görünmektedir. Örneğin 24 çalışmanın alındığı bir gözden geçirmede BT ve MRI'nın LN metastazını tespit etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla 0.42, 0.82 ve 0.39, 0.82 bulunmuş, her iki tanı yönteminin de prostat kanserinin metastatik lenf nodlarının tespitinde kötü performans gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (407). Ancak lenfotropik süpermanyetik nanopartiküllerin kullanılarak MRI çalışması lenf nodu metastazlarının saptanmasında duyarlılığı %100, özgüllüğü %95,7 bulunmuştur (259).

Çalışmamızın sonuçlarına göre MRI'nın, gereksiz ve fazlasıyla geniş yapılmış LND'unun operasyon süresini uzatacağı, derin ven trombozu, pulmoner emboli, pelvik nöropatiler, lenfosel oluşumu, vasküler yaralanmalar ve alt ekstremitede lenfödem gibi ciddi komplikasyonları olabileceği göz önünde bulundurularak hangi hastalara ve hangi sınırlarda LND yapılması gerektiğini güvenilir şekilde öngörebilecek duyarlılığa sahip olmadığı açıktır.

Bu nedenle mevcut verilerle BT veya MRI gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile lenf nodu metastazının değerlendirilmesi rutin olarak önerilmemektedir (258). Fakat MRI'nın sonuçları, yakın gelecekte lenfotropik süpermanyetik nanopartiküller gibi farklı ajanların kullanılması ile duyarlılık ve özgüllüğü geliştirilebilir, diğer görüntüleme yöntemlerinin tespit eşiğinin altında olan boyutlardakileri metastatik lenf nodları saptanabilir.

Tarihsel açıdan bakıldığında PSA'nın kullanıma girmesi, kör biyopsilerden TRUS kılavuzluğunda sistematik biyopsilere geçilmesi, vasküler anatomisinin

tanımlanarak radikal prostatektomi ameliyatlarının daha az mortalite ve morbidite ile yaygınlaşması gibi birçok dönüm noktasına sahip olan prostat kanseri için MRI da köşe taşlarından biri olma potansiyeli taşımaktadır. MRI prostat kanserinin her aşamasında; tarama, tanı, evreleme ve tedavisinde ürologlara veri sağlayacak; biyopsi yapılması gereken hastaların seçiminin daha güvenli olarak yapılmasına yardım edecek, biyopsilere kılavuzluk ederek daha az kor alınarak klinik önemli kanserlerin tespit edilmesini sağlayacak, klinik önemsiz kanser tanılarının ve bununla ilişkili olarak aşırı tedavilerin yan etkilerinin önüne geçecek, prostat kanserinin karakterizasyonunu ve evrelemesini doğru şekilde yapacak, hastalara tedavi seçenekleri sunarken daha öngörülü davranabilmemize olanak sağlayacak, prognoz ve adjuvan tedavilerin gerekliliğini tahmin etmeyi kolaylaştıracak, radikal tedavi sonrası gelişen biyokimyasal nökslerde yol gösterici olacaktır. Çekim protokolleri ve raporlamadaki standardizasyonun sağlanması, kılavuzlardaki yerini alması, özellikle cerrahi tedavisini gerçekleştiren merkezlerde yaygınlaşması MRI'ı prostat kanserinin yönetiminde önemli bir noktaya getirecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen, radikal prostatektomi yapılmış 47 hastanın tanı anındaki yaş ve PSA ortalaması sırasıyla 62.83 ve 17.87 ± 31.67 ng/ml'di.

2. Merkezimizde yapılan TRUS-Bx'lerde daha fazla sayıda kadrandan örnek alınmıştı ve pozitif kor daha fazlaydı. Dış merkezde yapılan TRUS-Bx'lere göre Re-Bx ve TUR-P öyküsünün fazla olduğu görülmüştür.

3. TRUS-Bx spesmenlerinin Gleason skorları incelendiğinde 20 hastada (%42.55) Gleason 6, 26 hastada (%55.32) Gleason 7 (17'sinde Gleason 3+4, 9'unda Gleason 4+3), 1 hastada (%2.13) Gleason 9 (5+4) prostat kanseri mevcuttu, Gleason 4+4 ve 4+5 paterninde tümörü olan hasta saptanmamıştır.

4. RRP spesmenlerinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda 9 hastada (%19.15) Gleason 6, 36 hastada (%76.60) Gleason 7 (26'sında Gleason 3+4, 10'unda Gleason 4+3), 2 hastada (%4.25) Gleason 9 (1'inde Gleason 4+5, 1'inde Gleason 5+4) olarak raporlanmıştı. Gleason 4+4 paterninde tümörü olan hasta yine saptanmamıştır.

5. 26 hastanın (%55.31) TRUS-Bx Gleason skoru ile RRP Gleason skoru uyumlu iken 17 (%36.17) hastada derece yükselmesi, 4 hastada (%8.51) ise derece düşmesi izlenmişti. En fazla derece değişimi 10 hastada izlenen Gleason 3+3'ten 3+4'e yükselmeydi. Bunun dışında 4 hastada Gleason 3+4'ten 4+3'e, 1 hastada Gleason 3+3'ten 4+3'e, 1 hastada Gleason 4+3'ten 4+5'e ve 1 hastada 4+3'ten 5+4'e yükselme saptanmıştır. Derece düşmesi tespit edilen 4 hastanın 3'ünde Gleason 4+3'ten 3+4'e, 1'inde ise Gleason 5+4'ten 4+3'e değişim tespit edilmiştir.

6. PSA arttıkça Gleason skorunun da yükseldiği görülse de bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.157$).

7. PSA ile SVI arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.059$), PSA ile EPE ve LN metastazı arasında yüksek düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.000$).

8. PSA ile EPE, SVI ve LN metastazı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrilerine göre AUC sırasıyla 0.732, 0.685 ve 0.973 olarak hesaplanmıştır.

9. RRP spesmenlerinin histopatolojik incelemesine göre 47 hastada toplam 88 tümör odağı tespit edilmiş olup ortalama 1.87 (1-5 arasında) olarak hesaplanmıştır.

10. Bunlardan 47 tümör odağının (%53.41) Gleason 3+3, 28 odağın (%31.82) 3+4, 11 odağın (%12.5) Gleason 4+3, 1 odağın (%1.14) Gleason 4+5 ve 1 odağın (%1.14) Gleason 5+4 paternine sahip olduğu görülmüştür.

11. MpMRI verileri değerlendirildiğinde 46 hastada (%97.87) tümör saptanmış, 1 hastada (%2.13) ise tümör bulgusuna rastlanmamıştır. MRI'nın prostat kanserini tespit etmede hasta bazındaki duyarlılığı 0.979 ve PPV'i 1.00 olarak bulunmuştur.

12. 47 RRP spesmenindeki toplam 88 tümör odağından, 47 odak (%53.40) MRI ile tam olarak, 1 odak (%1.14) kısmen (eksik), 1 odak (%1.14) kısmen (fazla) tespit edilmiş, 39 lezyon (%44.32) ise MRI ile tespit edilememiştir.

13. 88 tümör odağı değerlendirildiğinde, 62 odak (%70.45) TRUS-Bx ile tespit edilirken 26 odak (%29.55) ise saptanamamıştır.

14. TRUS-Bx ve MRI bulguları karşılaştırıldığında, 16 odak (%18.18) sadece TRUS-Bx tarafından tespit edilirken MRI'da bu lezyonlar saptanamamıştır. Bunların 2'si Gleason 3+4, diğerleri Gleason 3+3 paterninde olup ortalama boyutları 1.05 ± 0.88 idi. 10 tümör odağının boyutu < 1 cm'dir. Tamamı Gleason 3+4 paterninde olan 3 odak ise TRUS-Bx'de atlanmış fakat MRI ile tespit edilmiştir. Bu odakların boyutları ise 0.8, 2.4 ve 2.5 cm'dir.

15. TRUS-Bx ve MRI'nın ikisinin de tespit edemediği 23 tümör odağının (%26.14) ortalama boyutu 0.37 ± 0.29 iken ve bunlardan sadece birisi > 1 cm'dir. 23 odak arasında 1 tane Gleason 3+4 (0.2 cm), 1 tane Gleason 4+3 skoruna sahip lezyon (0.7 cm) varken diğerleri Gleason 3+3'tü. Ortalama boyutları 2.56 ± 1.15 (0.5-5.5 arasında) olan 46 odak (%52.27) hem TRUS-Bx hem de MRI ile saptanmıştır.

16. RRP materyallerinin incelenmesi ile 47 hastanın 30'unda (%63.83) EPE saptanmış 17 hastada (%36.17) ise EPE izlenmemiştir. MRI ile 3 hastadaki fokal EPE ve 5 hastadaki non-fokal ve yaygın EPE tespit edilebilirken, EPE olmayan 17 hastanın 16'sında MRI da bu yönde raporlanmıştır. Buna göre EPE için MRI'nın duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i sırasıyla 0.26, 0.94, 0.88 ve 0.42 bulunmuştur.

17. RRP'nin histopatolojik incelemesine göre tümörle invaze olduğu saptanan 16 seminal vezikülün (%17.02) sadece 4'ü (%25) MRI ile tespit edilmiş ve 12'si (%75) atlanmışken MRI ile invazyon bulgusu saptanmayan 78 seminal vezikülde

(%82.98) patolojik inceleme ile de invazyon görülmemiştir. Buna göre MRI'nın SVI saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i sırasıyla 0.25, 1.00, 1.00 ve 0.87 bulunmuştur.

18. Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 6'sına (%12.77) LN diseksiyonu yapılmamış, 41'ine (%87.23) ise tek taraflı veya bilateral diseksiyon uygulanmıştır. LN diseksiyonu yapılan hastalardan ortalama 20.27 ± 13.30 LN çıkarılırken histopatolojik incelemeler sonucunda 7 hastada (%17.07) metastatik lenf nodu saptanmıştır. LN diseksiyonu yapıp spesimde metastatik LN saptanan 7 hastanın 2'si (%28.57) MRI'da tespit edilebilirken 5'inde (%71.43) görüntüleme sonucunda patolojik LN izlenmemiştir. 1 hastanın MRI çalışmasında patolojik olarak değerlendirilen LN raporlanmasına rağmen diseksiyon materyallerinin incelemesinde metastatik LN izlenmemiştir. MRI'da patolojik vasıfta özellikler gösteren LN saptanmayan 39 hastada (%82.98) buna uyumlu şekilde histopatolojik incelemede de metastatik LN tespit edilmemiştir. Buna göre MRI'nın metastatik LN saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV'i sırasıyla 0.28, 0.97, 0.66 ve 0.88 bulunmuştur.

19. RRP sonrası 47 hastanın 1'i takiplere gelmemiş, takip edilenlerin 16'sında (%34.78) biyokimyasal PSA nüksü saptanırken 30'unda (%65.22) PSA nüksü olmamıştır. Metastatik lenf nodu olan 7 hastanın hepsinde (%100), SVI olan 12 hastanın ise 11'inde (%91.67) takipler sırasında PSA nüksü gelişmiştir. Ayrıca cerrahi sınır devamlılığı olan 9 hastanın 7'sinde (%77.78) biyokimyasal PSA nüksü saptanmış, takiplerinde PSA nüksü gelişenlerin 9'unda (%56.25) ise RRP materyallerinde cerrahi sınırlar intakt olarak raporlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990 Apr;143(4):747-52.
2. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*. 1986 Dec;136(6):1228-30.
3. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998 160(6 Pt 2):2407-11.
4. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, Pang Y, Daar D, Benjamin C, McKinney YL, Trivedi H, Chua C, Bratslavsky G, Shih JH, Linehan WM, Merino MJ, Choyke PL, Pinto PA. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818–24.
5. Barocas DA. The emerging role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016 Jul;34(7):294-5.
6. Pritchard C, Mecham B, Dumpit R, Coleman I, Bhattacharjee M, Chen Q, Sikes RA, Nelson PS. Conserved gene expression programs integrate mammalian prostate development and tumorigenesis. *Cancer Res* 2009;69(5):1739–47.
7. Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. *Differentiation* 2008;76(6):587–98.
8. Berman DM, Tian H, Russell DW. Expression and regulation of steroid 5 alphareductase in the urogenital tract of the fetal rat. *Mol Endocrinol*. 1995 Nov;9(11):1561-70.
9. Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. *Science* 2003;301(5631):331–3.

10. Barnett DH, Huang HY, Wu XR, Laciak R, Shapiro E, Bushman W. The human prostate expresses sonic hedgehog during fetal development. *J Urol* 2002;168:2206–2210.
11. Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. *J Exp Zool* 1978;205(2):181–93.
12. Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL. Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Mol Endocrinol*. 1992 Dec;6(12):2123-8.
13. Thielen JL, Volzing KG, Collier LS, Green LE, Largaespada DA, Marker PC. Markers of prostate region-specific epithelial identity define anatomical locations in the mouse prostate that are molecularly similar to human prostate cancers. *Differentiation*. 2007 Jan;75(1):49-61.
14. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate*. 1996 Feb;28(2):98-106.
15. Peehl DM. Primary cell cultures as models of prostate cancer development. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(1):19–47.
16. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, Coffey DS. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol*. 1998 Sep;153(3):911-9.
17. Bhatia B, Maldonado CJ, Tang S, Chandra D, Klein RD, Chopra D, Shappell SB, Yang P, Newman RA, Tang DG. Subcellular localization and tumorsuppressive functions of 15-lipoxygenase 2 (15-LOX2) and its splice variants. *J Biol Chem*. 2003 Jul 4;278(27):25091-100.
18. van Leenders GJ, Schalken JA. Epithelial cell differentiation in the human prostate epithelium: implications for the pathogenesis and therapy of prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46(Suppl.):S3–10.

19. Tsujimura A, Koikawa Y, Salm S, Takao T, Coetzee S, Moscatelli D, Shapiro E, Lepor H, Sun TT, Wilson EL. Proximal location of mouse prostate epithelial stem cells: a model of prostatic homeostasis. *J Cell Biol.* 2002 Jun 24;157(7):1257-65.
20. Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal celltype cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res.* 1992 Nov 15;52(22):6182-7.
21. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2381-92.
22. Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology* 2003;62(5 Suppl. 1):11–20.
23. Aumüller G, Leonhardt M, Renneberg H, von Rahden B, Bjartell A, Abrahamsson PA. Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells. *Prostate.* 2001 Feb 1;46(2):108-15.
24. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol* 2005;47(2):147–55.
25. Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schröder FH. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Urol Res.* 1995;22(6):333-41.
26. Risbridger GP, Almahbobi GA, Taylor RA. Early prostate development and its association with late-life prostate disease. *Cell Tissue Res.* 2005 Oct;322(1):173-81.
27. Taylor RA, Risbridger GP. Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8(6):490–7.
28. Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev.* 2005 Jul;85(3):979-1000.
29. Miner JH, Yurchenco PD. Laminin functions in tissue morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:255–84.
30. Drake RR, White KY, Fuller TW, Igwe E, Clements MA, Nyalwidhe JO, Given RW, Lance RS, Semmes OJ. Clinical Collection and Protein Properties of

- Expressed Prostatic Secretions as a Source for Biomarkers of Prostatic Disease. *J Proteomics*. 2009 August 20; 72(6): 907–917.
31. OS Lowsley. The development of human prostate gland with reference to the development of other structures and neck of the urinary bladder. *Am J Anat*. 1912;13:299-304.
 32. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968;49:347-57.
 33. Mangera A, Osman NI, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract. *Surg* 2013;31:319–25.
 34. Amin M., Khalid A., Tazeen N., Yasoob M. Zonal Anatomy of Prostate, *Annals* Vol 16. No. 3 Jul. - Sept. 2010, 138-142.
 35. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, Reuter VE, Hricak H. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):894-902.
 36. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int*. 2014;2014:728539.
 37. Hoeks CM, Hambroek T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, Fütterer JJ, Barentsz JO. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):207-17.
 38. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell–Walsh Urology, 11 edition. In: Gomella LG, Halpern EJ, Trabulsi EJ. Prostate Biopsy: Techniques and Imaging. *ELSEVIER*;2016.s.2579-2589.
 39. Bilhim T, Pisco JM, Furtado A, Casal D, Pais D, Pinheiro LC, O'Neill JE. Prostatic arterial supply: demonstration by multirow detector angio CT and catheter angiography. *Eur Radiol*. 2011 May;21(5):1119-26.
 40. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2. cilt, 4. baskı*. Ankara-Güneş Kitabevi, 2006; 63-8, 99.

41. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt, 4. baskı. Ankara-Güneş Kitabevi, 2006; 136, 137, 174-179.
42. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Alan W. Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 9 edition, Vol 3. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2006; 2956-78.
43. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt, 4. baskı. Ankara-Güneş Kitabevi, 2006; 318, 334-336, 342.
44. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Myers RP, Rocco B, Villers A. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *Eur Urol Feb*; 57(2):179-92, 2010.
45. Netter FH, Hansen JT. İnsan Anatomisi Atlası, 3. Edisyon. Çeviri editörü: Cumhuriyet M. İstanbul-Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 352, 353, 366, 367.
46. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Br J Urol* 1996; 78:161.
47. Schwalenberg T, Neuhaus J, Liatsikos E, Winkler M, Löffler S, Stolzenburg JU. Neuroanatomy of the male pelvis in respect to radical prostatectomy including three-dimensional visualization. *BJU Int Jan*:105(1):21-7, 2010.
48. Netter FH, Hansen JT. İnsan Anatomisi Atlası, 3. Edisyon. Çeviri editörü: Cumhuriyet M. İstanbul-Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 377, 383.
49. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clin Anat* 16:119-30, 2003.
50. Mauroy B, Demondion X, Drizenko A, Gouillet E, Bonnal JL, Biserte J, Abbou C. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques. *Surg Radiol Anat*. 2003 Apr;25(1):6-15.
51. Lunacek A, Schwentner C, Fritsch H, Bartsch G, Strasser H. Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle. *BJU Int* 95:1226-31, 2005.

52. Ozdemir MB, Eskicorapci SY, Baydar DE, Cumhuri M, Onderoğlu S, Ozen H. A cadaveric histological investigation of the prostate with three-dimensional reconstruction for better results in continence and erectile function after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(1):77-81.
53. Takenaka A, Murakami G, Matsubara A, Han SH, Fujisawa M. Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationships near prostatic apex: histologic study using male cadavers. *Urology.* 2005 Jan;65(1):136-42.
54. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1071-6.
55. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):473-90.
56. Rassweiler J. Intrafascial nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: do we really preserve relevant nerve-fibres? *Eur Urol.* 2006 Jun;49(6):955-7.
57. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29.
58. Prostate at a Glance. American Cancer Society, Cancer Statistics Center. cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.197383469.347520978.1462244135#/cancer-site/Prostate [12.10.2016]
59. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, et al. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1624–8.
60. Türkiye'de Kanser Kayıtcılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html [13.01.2017]
61. Zorlu F. Üroonkoloji Derneği Adına. Türkiye'de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK). uroonkoloji9.naklenkongre.com/sunumlar/210800.pdf [14.01.2017]
62. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60–7.

63. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2002; 4(Suppl 5):S3-S10.
64. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol.* 1991 Mar;20(1):76-81.
65. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles county. *Br J Cancer.* 1991 Jun;63(6):963-6.
66. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, DiTommaso D, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008 Mar;19(2):175-81.
67. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Penson DF, Heijnsdijk EA, Katcher J, Draisma G, Feuer EJ, de Koning HJ, Mariotto AB. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer.* 2012 Dec 1;118(23):5955-63.
68. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care.* 2013 Apr;51(4):295-300.
69. Epstein MM, Edgren G, Rider JR, Mucci LA, Adami HO. Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Sep 5;104(17):1335-42.
70. Brawley O. W. Trends in Prostate Cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012 Sep; 2012(45): 152–156.
71. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol.* 2008 Aug;31(4):375-8.
72. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP,

- Reichman M, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2008.
73. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1325-9.
74. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1993;72:1701-8.
75. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1427-30.
76. Gallina A, Chun FK, Suardi N, Eastham JA, Perrotte P, Graefen M, Hutterer G, Huland H, Klein EA, Reuther A, Montorsi F, Briganti A, Shariat SF, Roehrborn CG, de la Taille A, Salomon L, Karakiewicz PI. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Jun;101(12):1513-8.
77. Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3167-72.
78. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
79. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Mänttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M,

- Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90.
80. Prostate Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/prostate-cancer-screening [15.01.2017]
81. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000 Jul 13;343(2):78-85.
82. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894–903.
83. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Apr 15;89(8):3367–3371.
84. Choudhury AD, Eeles R, Freedland SJ, Isaacs WB, Pomerantz MM, Schalken JA, Tammela TL, Visakorpi T. The role of genetic markers in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):577-87.
85. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, Easton D, Kote-Jarai Z. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014 Jan;11(1):18-31.
86. Zheng SL, Sun J, Wiklund F. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008;358:910–9.
87. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14:409–14.
88. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with

- higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1748-57.
89. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366–81.
90. Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol*. 2001 May;158(5):1767-73.
91. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, De Marzo AM. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase- π gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using lasercapture microdissection. *Am J Pathol*. 2003 Sep;163(3):923-33.
92. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72–9.
93. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60:78–83.
94. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Nov;15(11):2160-6.
95. Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D, Montie JE, Wei JT. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):1108-13.
96. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.
97. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med* 2013;369:603–10.
98. Makridakis NM, Reichardt JK. Molecular epidemiology of androgenmetabolic loci in prostate cancer: predisposition and progression. *J Urol* 2004;171:S25–8.

99. Li Q, Zhu Y, He J, Wang M, Zhu M, Shi T, Qiu L, Ye D, Wei Q. Steroid 5-alpha-reductase type 2 (SRD5A2) V89L and A49T polymorphisms and sporadic prostate cancer risk: a metaanalysis. *Mol Biol Rep* 2013;40:3597–608.
100. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, Isaacs SD, Wiley KE, Turner A, Carpten JD, Bleecker ER, Walsh PC, Trent JM, Meyers DA, Isaacs WB, Xu J. Joint effect of HSD3B1 and HSD3B2 genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility. *Cancer Res* 2002;62:1784–9.
101. Lévesque É, Laverdière I, Lacombe L, Caron P, Rouleau M, Turcotte V, Têtu B, Fradet Y, Guillemette C. Importance of 5 α -reductase gene polymorphisms on circulating and intraprostatic androgens in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:576–84.
102. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83.
103. Nelles JL, Hu WY, Prins GS. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6:437–51.
104. Biernacka KM, Perks CM, Holly JM. Role of the IGF axis in prostate cancer. *Minerva Endocrinol* 2012;37:173–85.
105. Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, Fears TR, Chatterjee N, Chia D, Crawford ED, Kaaks R, Hayes RB. IGF-1 and IGFBP-3: risk of prostate cancer among men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer* 2007;121:2267–73.
106. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 Pt. 2):S1–14.
107. Chu NF, Spiegelman D, Yu J, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and four-year weight gain among US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:346–53.
108. Chung WK, Leibel RL. The links between obesity, leptin, and prostate cancer. *Cancer J* 2006;12:178–81.

109. He J, Xu G. LEP gene variant is associated with prostate cancer but not with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013;34:3131–6.
110. Somasundar P, Frankenberry KA, Skinner H, Vedula G, McFadden DW, Riggs D, Jackson B, Vangilder R, Hileman SM, Vona-Davis LC. Prostate cancer cell proliferation is influenced by leptin. *J Surg Res* 2004;118:71–82.
111. Deo DD, Rao AP, Bose SS. Differential effects of leptin on the invasive potential of androgen-dependent and -independent prostate carcinoma cells. *J Biomed Biotechnol* 2008;(2008):163902.
112. Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R. The link between obesity and prostate cancer: the leptin pathway and therapeutic perspectives. [See comment]. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:19–24.
113. Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW. Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg* 2004;188:560–5.
114. Schwartz GG. Vitamin D, sunlight, and the epidemiology of prostate cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13:45–57.
115. Barreto AM, Schwartz GG, Woodruff R. 25-Hydroxyvitamin D₃, the prohormonal form of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:265–70.
116. Whitlatch LW, Young MV, Schwartz GG. 25-Hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase activity is diminished in human prostate cancer cells and is enhanced by gene transfer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;81:135–40.
117. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:690–9.
118. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 2008;60:421–41.

119. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:597–603.
120. Giles GG, Severi G, English DR. Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int* 2003;92:211–6.
121. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004;291:1578–86.
122. Honda GD, Bernstein L, Ross RK. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 1988;57:326–31.
123. Cox B, Sneyd MJ, Paul C. Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA* 2002;287:3110–5.
124. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol* 2008;180:2565–7.
125. Huncharek M, Haddock KS, Reid R. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100:693–701.
126. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 2011;305:2548–55.
127. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer* 2014;120:197–204.
128. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079–92.
129. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991;30:133–40.
130. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101:2371–490.

131. Wu K, Hu FB, Willett WC, Giovannucci E. Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:167–71.
132. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005;23:8152–60.
133. Wallstrom P, Bjartell A, Gullberg B. A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmo, Sweden). *Cancer Causes Control* 2007;18:1107–21.
134. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1405–13.
135. Sharifi N. Mechanisms of androgen receptor activation in castration-resistant prostate cancer. *Endocrinology* 2013;154:4010–7.
136. Platz EA, Till C, Goodman PJ. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2807–13.
137. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002;106:2530–2.
138. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421–30.
139. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17:989–1003.
140. Renehan AG, Tyson M, Egger M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
141. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1977–83.

142. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:63–9.
143. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;109:675–84.
144. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol* 2007;52:331–43.
145. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *Eur Urol* 2013;63:810–20.
146. Sutcliffe S, Giovannucci E, Leitzmann MF. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2007b;120:1529–35.
147. McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk KA. Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013;24:451–61.
148. Zuccolo L, Lewis SJ, Donovan JL. Alcohol consumption and PSA-detected prostate cancer risk—a case-control nested in the ProtecT study. *Int J Cancer* 2013;132:2176–85.
149. Oh WK, Hurwitz M, D'Amico AV. Screening for Prostate Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
150. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):3078-84.
151. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Ngianga-Bakwin K, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technol Assess*. 2013 Sep;17(42):1-274.
151. Dillioğlugil Ö, Çevik İ. Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme. İç:Özen H, Türkeri L, editörler. *Üroonkoloji Kitabı. Üroonkoloji Derneği*;2007.s.610

152. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817–23.
153. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0-3.9 ng/ml). *Prostate* 2001;47:252–61.
154. Önem K., Erol B., Akduman B. 2012’de PSA Bazlı Tarama: Tartışma Sürüyor (PLCO ve Avrupa Mortalite Çalışmaları, Meslek Örgütü Önerileri). *Turk Urol Sem* 2012; 3: 70-4.
155. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 2008 Jan;101(1):5-10.
156. Ayyıldız SN., Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol.* 2014 Jun; 40(2): 82–88.
157. Xu D, Ding J, Zhu Y, Qian X, Duan L, Qi J. The new insight of prostate-specific antigen reduction during finasteride therapy in aging men. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Dec;28(6):1237-1241.
158. Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C. [5ARI and PSA: open questions.] *Urologia.* 2014 Sep 23;81(Suppl. 24):12-16.
159. Rajaei M, Momeni A, Kheiri S, Ghaheri H. Effect of ejaculation on serum prostate specific antigen level in screening and non-screening population. *J Res Med Sci.* 2013 May;18(5):387-90.
160. Puyol Pallas M, Martín Jaurena S, Juan Pereira L, Donaire Pastor F, Gómez Parada J. Effect of digital rectal examination on PSA. *Actas Urol Esp.* 1995 Jan;19(1):54-8.
161. López Llauradó H, Palou Redorta J, Montañés Bermúdez R, Samper AO, Bayarri JS, Villavicencio Mavrich H. Changes in prostate specific antigen levels during intravesical instillations with Calmette-Guerin bacillus: relationship with transurethral resection of the prostate. *Arch Esp Urol.* 2003 Jan-Feb;56(1):19-22.

162. Cetinkaya ZA, Sezikli M, Güzelbulut F, Sezikli H, Ozçaglayan A, Sengör F, Ince AT, Kurdas OO. Serum levels of prostate specific antigen are elevated after colonoscopy. *Tohoku J Exp Med.* 2010 Nov;222(3):183-6.
163. Heger Z, Gumulec J, Ondrak A, Skoda J, Zitka Z, Cernei N, Masarik M, Zitka O, Adam V. Influence of Long-Distance Bicycle Riding on Serum/Urinary Biomarkers of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2016 Mar; 17(3): 377.
164. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.
165. Bonilla JRC, MC Connel JD. Pattern of prostate growth observed in placebo treated patients in the PLEES trial over four years (Abstract). *J Urol.* 1995;159 (5)301.
166. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of health men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993;270:860–864.
167. Crawford ED, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Fagerstrom RM, Andriole G, Reding D, Gelmann EP, Levin DL, Gohagan JK. Prostate specific antigen changes as related to the initial prostate specific antigen: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Urol.* 2006;175:1286-1290.
168. 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 Mar;147(3 Pt 2):817–821.
169. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol.* 1997;158:2162–7.
170. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 1992;267:2215–20.

171. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351:125-135.
172. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):100-5.
173. Catalona WJ, Partin AW. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol.* Abstract 434, 1997;157 (2):111.
174. Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat Kanseri Doku ve Serum Biyomarkerlerinde Güncel Durum Değerlendirilmesi. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:102-107.
175. Çömez K., Bozkurt O., Mungan M.U. Prostat Biyopsi 2014: TRUS, MRG/TRUS Füzyon? *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:128-135.
176. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR, White JR, Lightner DJ. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *J Urol.* 2014 Oct;192(4):1026-34.
177. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Barbone F, Selli C. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007;70:501-5.
178. Best Practice Policy Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. American Urological Association. <https://www.auanet.org/documents//education/clinical-guidance/Antimicrobial-Prophylaxis.pdf> [18.01.2017]
179. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD006576.
180. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876-92.

181. Nam RK, Saskin R, Lee Y. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189(1 Suppl.):S12–7, discussion S17–8.
182. Bjurlin M, Wysock JS, Taneja S. Optimization of prostate biopsy review of technique and complications. *Urol Clin North Am* 2014;41:299–313.
183. Loeb S. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound biopsy. *American Urology Association Update Series, Lesson 1, Vol. 32, 2013.*
184. Society of Urological Nurses and Associates. AUA/SUNA White Paper on the Incidence, Prevention and Treatment of Complications Related to Prostate Needle Biopsy. <http://www.sun.org/resources/pnbWhitePaper.pdf> [22.01.2017]
185. Heuer OE, Kruse H, Grave K,. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis* 2009;49:1248–53.
186. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol* 2012;187:1275–9.
187. Ehdaie B, Vertosick E, Spaliviero M. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2014;191:660–4.
188. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the PLCO Screening Trial. *BJU Int* 2014;113:254–9.
189. Djavan B, Waldert M, Zlotta A. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001b;166:856–60.
190. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826–30.
191. Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy: a prospective study in 415 cases. *Br J Urol* 1997;79:777–80.

192. Abdelkhalek M, Abdelshafy M, Elhelaly H. Hemospermia after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: a prospective study. *Urol Ann* 2013;5:30–3.
193. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of pain, anxiety and erectile dysfunction. *J Urol* 2001;165:445–54.
194. Helfand BT, Glaser AP, Rimar K. Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111:38–43.
195. Baltacı S, Gökçe İ. Prostat Kanseri. İç:Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editör. *Temel Üroloji* 4. baskı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2011.s.803.
196. Özel A, Ertürk MŞ, çeviri editörü. Prostat ve Seminal Veziküller. İç:Dunnick RD, Sandler CM, Newhouse JH, Amis ES. *Üroradyoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2010.s.338.
197. Ukimura O, Faber K, Gill IS. Intraprostatic targeting. *Curr Opin Urol*. 2012;22(2):97–103.
198. Loch T, Eppelmann U, Lehmann J, Wullich B, Loch A, Stockle M. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: random sextant versus biopsies of sonomorphologically suspicious lesions. *World J Urol*. 2004;22(5):357–360.
199. Singh H, Canto EI, Shariat SF. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol*. 2004;171(5):1850–1854.
200. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):71–77.
201. Powles T, Murray I, Brock C. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol* 2007; 51(6): 1511–21.
202. Rioja J, Rodríguez-Fraile M, Lima-Favaretto R. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int*. 2010; 106(11):1578-93.
203. Scher B, Seitz M, Albinger W. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(1): 45–53.

204. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
205. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M. PSMA PET/CT with Glu-ureaLys-(Ahx)-[⁶⁸Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1794-1800.
206. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
207. Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Urological Cancers. National Institute for Clinical Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/csg2/resources/improving-outcomes-in-urological-cancers-773372413> [25.01.2017]
208. Venkitaraman R, Cook GJ, Dearnaley DP, Parker CC, Huddart RA, Khoo V, Eeles R, Horwich A, Sohaib SA. Does magnetic resonance imaging of the spine have a role in the staging of prostate cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Feb;21(1):39-42.
209. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology*. 1999;54:490-4.
210. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122-2127.
211. Akata D. Prostat Kanserinde Radyolojik Görüntüleme. İç:Özen H, Türkeri L, editör. Üroonkoloji Kitabı. Ankara:Üroonkoloji Derneği;2007.s.624-644.
212. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1079-83.

213. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *Am. J. Roentgenol* 2004;183:1079-1083.
214. Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT. The role of magnetic resonance imaging in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int* 2014;113:218–27.
215. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R. European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746–57.
216. Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, *J Neuroophthalmol* 2002; 22: 118–122.
217. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate . *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16:685-695.
218. Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:33-37.
219. Verma S, Turkbey B, Muradyan N. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1277–88.
220. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19:273-284.
221. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dualcontrast gradient echo sequence. *Invest Radiol* 2008;43:481-487.
222. Tofts PS, Wicks DA, Barker GJ. The MRI measurement of NMR and physiological parameters in tissue to study disease process. *Prog Clin Biol Res* 1991;363:313–25.
223. Choi YJ, Kim JK, Kim N. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007;27:63–75.

224. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198:795–805.
225. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:40–6.
226. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1443–8.
227. Argun ÖB, Öbek C, Kural AR. Manyetik Rezonans - Transrektal Ultrason Füzyon Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:76-9.
228. Cancer Staging Manual. American Joint Committee on Cancer. <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx> [29.01.2017]
229. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999;161:1192–8.
230. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54:581–8.
231. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;25.
232. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015;1.

233. Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 2003;27:432–40.
234. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1884-93.
235. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1392-6.
236. Allepuz Losa CA, Sanz Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1407-11.
237. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;27.
238. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):902-6.
239. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eschenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer*. 1999 Apr 1;85(7):1577-85.
240. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int*. 2006 Nov;98(5):982-5.
241. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016;PROS-B.

242. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;27.
243. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(4):282-8.
244. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;25.
245. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):233-45.
246. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, Hélénon O, Moreau JF. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology*, 2002. 224: 203-10.
247. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, Hricak H. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004. 232: 133-9.
248. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, Tomaszewski JE, Wein A. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2000. 164: 759-63.
249. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2001. 40: 300-307.
250. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;27.

251. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Knipscheer BC, Kiemeny LA, Witjes JA, Barentsz JO. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*, 2007. 244: 184-95.
252. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 2001. 58: 843-8.
253. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1998. 160: 1722-6.
254. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996;34:33-39.
255. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 2002. 95: 1016-21.
256. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798–803.
257. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, Epstein JI, Walsh PC, Trock BJ, Partin AW. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*, 2013. 111: 22-9.
258. Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, Mondaini N, Thompson P, Muir G, Poulsen J. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in “high-risk” prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol*, 2003. 37: 382-6.

259. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491-2499.
260. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2008. 63: 387-95.
261. Talab SS, Preston MA, Elmi A, Tabatabaei S. Prostate cancer imaging: what the urologist wants to know. *Radiol Clin North Am* 2012;50:1015–41.
262. Spevack L, Killion LT, West JC Jr, Rooker GM, Brewer EA, Cuddy PG. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: 543-7.
263. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;25.
264. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016;MS-6.
265. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015;6.
266. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016; PROS-B.
267. 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 Jul;40 Suppl 1:S18-27.
268. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, Marcussen N, Svolgaard N, Vach W, Geertsen U, Walter S.

- [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: 1666-71.
269. 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 Mar;35(3):221-30.
270. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, Budiharto T, Ameye F, Bogaerts K, Van Poppel H. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):450-8.
271. Acar C, van der Poel H. Prostat Kanseri Lenfadenektomisinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:69-75.
272. Langsteger W, Haim S, Knauer M, Waldenberger P, Emmanuel K, Loidl W, Wolf I, Beheshti M. Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Oct;56(5):447-58.
273. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, Mogensen MK, Bertelsen H, Josephsen N, Petersen LJ. Prospective multicenter study of bone scintigraphy in consecutive patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2014 Jan;39(1):26-31.
274. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Picchio M, Di Girolamo V, Salonia A, Gianolli L, Messa C, Rigatti P, Montorsi F. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):551-8.
275. McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Br J Radiol*, 2012. 85: 390.
276. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;26.

277. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015;6.
278. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016;MS-28.
279. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, Janetschek G, Loidl W, Nataf V, Kerrou K, Pascal O, Cussenot O, Talbot JN. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;55(4):448-57.
280. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, Broinger G, Stoiber F, Foglman I, Langsteger W. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1766-74.
281. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, Bratt O. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1501-6.
282. Fanti S, Krause B, Weber W, Castellucci P, Grosu AL, de Jong IJ, Messa C, Picchio M, Pruim J, Langsteger W, Chiti A; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Re: Nicolas Mottet, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83. *Eur Urol*, 2011. 60: e37-e38.
283. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, Murano T, Terauchi T, Inoue T, Kim EE. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med*. 2010 Aug;24(7):523-31.
284. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with

- PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):13-26.
285. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016; MS-28.
286. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, Schmid DT, Graf N, von Weyarn CA, Willemse EM, Binkert CA. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol*. 2010 Apr;39(4):333-43.
287. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othée BJ, Therasse P, Vande Berg B, Tombal B. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3281-7.
288. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, Machiels JP, Vande Berg B, Omoumi P, Tombal B. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):68-75.
289. 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 Nov;43(11):1503-13.
290. Prostat Kanseri Yol Haritası: Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri. *Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği*. 2015;16.
https://www.trod.org.tr/files/file/Prostat_Kanseri_Yol_Haritasi_Ana_dokuman.pdf [22.01.2017]
291. Kulaç İ. Sıvı Biyopsi: Dolaşımdaki Tümör Hücreleri Kavramı ve Prostat Kanseri Hastalarının Takip/Tedavisindeki Önemi. *Bulletin of Urooncology* 2014;13:196-200

292. Eastham JA, Evans CP, Zietman A. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol* 2010;28:557-567.
293. Reese AC, Sadetsky N, Carroll PR, Cooperberg MR. Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;117:283-289.
294. Divrik RT. Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2008;1:13-19.
295. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of ≥ 8 . *BJU Int* 2003;92:539-544.
296. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1354-60.
297. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016;PROS-1.
298. Prostate Cancer Guidelines Panel. European Association of Urology. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer> [25.01.2017]
299. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015 May;25(3):232-7.
300. Köseoğlu H, Mungan U. Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve Bekle-Gör Nasıl Yapılır? *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2012;5(1):73-7.
301. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (27): 3669-76.
302. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008 Jul;102(1):10-4.
303. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology.* 2000 Sep 1;56(3):442-7.
304. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G,

- Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1708-17.
305. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1028-35.
306. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(4):265-71.
307. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1202-9.
308. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;29.
309. Sundararajana V., Henderson T., Perrya C., Muggivana A., Quanb H., A. Ghali W. New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality. *Journal of Clinical Epidemiology* 57 (2004) 1288–1294.
310. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):288-92.
311. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.

312. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
313. Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, Rubin MA, Nacey J, Klotz L, Sandler H, Zietman AL, Holden S, Humphrey PA, Evans AJ, Delahunt B, McKenney JK, Berney D, Wheeler TM, Chinnaiyan A, True L, Knudsen B, Epstein JI, Amin MB. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch*. 2014 Dec;465(6):623-8.
314. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008; 54: 1297-1305.
315. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010; 58:831-835.
316. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2185-2190.
317. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, Shinohara K, Meng MV, Greene KL, Carroll PR. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 228-234.
318. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126-131.
319. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Wolters T, Gosselaar C, van Leenders GJ, Schröder FH. Active surveillance for prostate cancers detected in 3

- subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007; 51:1244-50.
320. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, Villers A, Hugosson J, Moore CM. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):627-36.
321. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014 Jun;109(8):830-5.
322. Eskiçorapçı S, Toktaş C. Prostat kanserinde fokal tedavi gelecekte standart tedavilerin yerini alabilir mi? *Bull Urooncol* 2011; 10: 56-62.
323. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;49.
324. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104:1058-62.
325. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;48-49.
326. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;49.
327. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, MacLennan G, Fraser C, MacLennan S, Brazzelli M, N'Dow J, Pickard R, Robertson C, Rothnie K, Rushton SP, Vale L, Lam TB. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(49):1-490.

328. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;51.
329. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;70.
330. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;84.
331. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):203-13.
332. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 2003 Mar;1(4):221-6.
333. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):88-96.
334. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):480-7.

335. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17:853-866.
336. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:113-119.
337. Hsu CY, Joniau S, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. Comparing results after surgery in patients with clinical unilateral T3a, prostate cancer treated with or without neoadjuvant androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* 2007 Feb;99(2):311-4.
338. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* 2000 Oct;38(4):372-9.
339. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer.* 2007 Apr 1;109(7):1273-8.
340. Carver BS, Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):564-8.
341. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, Fergany A, Gill I, Kaouk J, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology.* 2006 Jun;67(6):1253-6.
342. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, Reuter VA, Eastham JA. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: longterm outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):991-5.
343. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Mangold LA, Humphreys E, Epstein JI, Partin AW, Freedland SJ. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1265-72.

344. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 May;53(5):950-9.
345. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, Chao-Yu H, Klein EA, Scardino PT, Reuther A, Poppel HV, Graefen M, Huland H, Karakiewicz PI. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2011 Mar;107(5):765-70.
346. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, Kneitz B, Hsu CY, Van Der Eeckt K, Bader P, Frohneberg D, Tizzani A, Van Poppel H. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol.* 2010 Jul;58(1):1-7; discussion 10-1.
347. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005. 95: 751.
348. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol.* 2007. 51: 121.
349. Joniau S, Spahn M, Briganti A, Gandaglia G, Tombal B, Tosco L, Marchioro G, Hsu CY, Walz J, Kneitz B, Bader P, Frohneberg D, Tizzani A, Graefen M, Cangh PV, Karnes RJ, Montorsi F, Poppel HV, Gontero P. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:319-325.
350. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1170-5.
351. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Cussenot O, Roupret M. Oncological control

- after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int.* 2009 May;103(9):1173-8; discussion 1178.
352. Thompson I, Tangen C, Basler J, Crawford E. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol.* 2002;1008–12.
353. Culp S, Schellhammer P, Williams M. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65D6]:1058–66.
354. Gratzke C, Engel J, Stief C. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *European Urology.* 2014;66D3]:602–3.
355. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ.* 2014;348(f6):g1502.
356. Daniel J. Stevens. Oligometastatic Prostate Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2016) 17: 62
357. Matei DV, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N, Bottero D, Mazzarella C, Terracciano D, Autorino R, De Cobelli O. Salvage Radical Prostatectomy after External Beam Radiation Therapy: A Systematic Review of Current Approaches. *Urol Int* 2015;94:373
358. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;81.
359. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1066-73.

360. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285–90.
361. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):585-91.
362. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289-95.
363. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):451-9.
364. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;43.
365. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27.
366. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Canby-Hagino E, Crawford ED, Miller G, Lucia MS, Forman J, Chin J. Update of SWOG 8794: adjuvant

- radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008. 72: S31.
367. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 Mar;181(3):956-62.
368. Soydan H, Baykal K. Metastatik prostat kanserinin tedavisinde hormonal tedavinin bugünü ve geleceği. *Bull Urooncol* 2011; 10: 76-81.
369. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):11-25.
370. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chingwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int*. 2000 Jun;85(9):1069-73.
371. Shelley MD, Kumar S, Wilt T. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb;35(1):9-17.
372. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167(1):112-6.
373. Erkan E, Toktaş G. Prostat kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi yaklaşımları. *Bull Urooncol* 2011; 10: 63-69.
374. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516-2527.
375. Widmark A, Klepp O, Solberg A. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): An open randomised Phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301-308.

376. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR. Final report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy plus Radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2143–
377. Bolla M, Collette L, Blank L. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103–6.
378. Daskivich TJ, Oh WK. Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2006;16;173-8.
379. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351;1502-12.
380. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351;1513-20
381. Gleave M, Kelly WK. High-risk localized prostate cancer: a case for early chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23;8186-91.
382. Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli L, et al. Phase 1/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer.* 2010;116;1699-708.
383. Prostat Kanseri Yol Haritası: Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri. *Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği.*2015.
https://www.trod.org.tr/files/file/Prostat_Kanseri_Yol_Haritasi_Ana_dokuman.pdf [22.01.2017]
384. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016;27-57.

385. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2017 – December 16, 2016;PROS-2-PROS-6.
386. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015;3.
387. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):477-94.
388. Rud E, Klotz D, Rennesund K, Baco E, Johansen TE, Diep LM, Svindland A, Eri LM, Eggesbø HB. Preoperative magnetic resonance imaging for detecting uni- and bilateral extraprostatic disease in patients with prostate cancer. *World J Urol.* 2015 Jul;33(7):1015-21.
389. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004; 64:101-5.
390. Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1998;159:915-9.
391. Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Ersland L, Daehlin L, Haukaas S. MRI with an endorectal coil for staging of clinically localised prostate cancer prior to radical prostatectomy. *Eur Radiol* 1999;9:29-34.
392. Park SY, Kim JJ, Kim TH, Lim SH, Han DH, Park BK, Kim CK, Kwon GY, Choi HY, Lee HM. The role of endorectal magnetic resonance imaging in predicting extraprostatic extension and seminal vesicle invasion in clinically localized prostate cancer. *Korean J Urol*
393. Cornud F, Rouanne M, Beuvon F, Eiss D, Flam T, Liberatore M, Zerbib M, Delongchamps NB. Endorectal 3D T2-weighted 1 mm-slice thickness MRI for

- prostate cancer staging at 1.5Tesla: should we reconsider the indirect signs of extracapsular extension according to the D'Amico tumor risk criteria?. *Eur J Radiol.* 2012 Apr;81(4):e591-7.
394. Hara T, Nakanishi H, Nakagawa T, Komiyama M, Kawahara T, Manabe T, Miyake M, Arai E, Kanai Y, Fujimoto H. Ability of Preoperative 3.0-Tesla Magnetic Resonance Imaging to Predict the Absence of Side-Specific Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *International Journal of Urology* (2013) 20, 993–999.
395. Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M. The current status of MRI in prostate cancer. *Aust Fam Physician.* 2015 Apr;44(4):225-30.
396. Wang L, Hricak H, Kattan MW. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182–188.
397. Wang L, Zhang J, Schwartz LH. Incremental value of multiplanar cross-referencing for prostate cancer staging with endorectal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):99–104.
398. Sala E, Akin O, Moskowitz CS. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929–937.
399. Ren J, Huan Y, Wang H, Ge Y, Chang Y, Yin H, Sun L. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2009;19(10):2481–2486.
400. Kim CK, Choi D, Park BK, Kwon GY, Lim HK. Diffusion-weighted MR imaging for the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: initial results. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(4):963–969.
401. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237(2):541–549.

402. Ogura K, Maekawa S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Oda K, Watanabe Y, Tsukayama C, Arai Y. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology* 2001;57(4):721–726.
403. Hricak H, Choyk PL, Eberhardt S, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
404. Ghafoori M, Alavi M, Shakiba M, Hoseini K. The Value of Prostate MRI with Endorectal Coil in Detecting Seminal Vesicle Involvement in Patients with Prostate Cancer. *Iran J Radiol.* 2015 January; 12(1): e14556.
405. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):118-25.
406. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63: 387-95.
407. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008 Apr;63(4):387-95.

