

**T.C.**

**Sağlık Bakanlığı**

**Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**1. Üroloji Kliniği**

**Şef: Prof. Dr. Erbil Ergenekon**

**LOKALİZE PROSTAT KANSERİ TANISIYLA RADİKAL  
RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ UYGULANAN  
HASTALARDA PREOPERATİF PSA BİYOPSİ GLEASON  
SKORU VE KLİNİK EVRENİN CERRAHİ SINIR  
POZİTİFLİĞİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burhan Coşkun  
İSTANBUL  
2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlerin her anlamda iyi bir ürolog olması için yol gösteren saygıdeğer hocam klinik şefimiz Sayın **Prof.Dr.Erbil Ergenekon'a**, yetişmemde büyük emeği olan, değerli vaktini hiçbir zaman benden esirgemeyen, klinik şef yardımcımız Sayın **Op.Dr. Ayhan Dalkılıç'a**, asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, Sayın **Doç.Dr. Turhan Çaşkurulu'ya**, 'ağabey' olarak her zaman için yanımda olan, kendilerine birçok şey borçlu olduğum Sayın **Op.Dr. Soner Güney'e**, Sayın **Op.Dr. Nurettin Cem Sönmez'e**, Sayın **Op.Dr. Serdar Arısan'a**, asistanlıklarının son dönemlerine yetişebildiğim Sayın **Op.Dr. İbrahim Duman'a**, Sayın **Op.Dr. Serdar Ogan'a** , Sayın **Op.Dr. İlker Çömez'e**, aynı çalışma ortamını paylaşmaktan mutluluk duyduğum ve temel eğitimimde çok büyük katkısı olan, başta Sayın **Op.Dr. Murat Can Kiremit** olmak üzere, Sayın **Op.Dr. Bahadır Ermeç'e**, Sayın **Op.Dr. Zeynel Canoğulları'na**, Sayın **Op.Dr. Ömer Onur Çakır'a**, Sayın **Op.Dr. Ramazan Gökhan Atış'a**, Sayın **Op.Dr. Oktay Akça'ya** ve yine birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Sayın **Dr. Tuncay Arı'ya**, Sayın **Dr. Yılmaz Ofluoğlu'na**, Sayın **Dr. Mehmet Pehlivanoglu'na**, Sayın **Dr. Abdülmecit Yavuz'a**, Sayın **Dr. Fatih Kılınc'a** ve Sayın **Dr. Abdullah Demir'e** kliniğimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşirelerine, klinik sekreterimiz Sayın **Sema Kızılırmak'a** personel arkadaşlarıma, bu çalışmanın istatistiklerinin oluşturulmasında değerli katkılarını esirgemeyen Sayın **Prof.Dr. İsmet Kan'a** ve Sayın **Arş. Gör. Gökhan Ocakoğlu'na**, bana her konuda destek olan ve herseyi borçlu olduğum aileme ve eşime teşekkür ederim

**Dr.Burhan Coşkun**  
İstanbul 2009

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
PROSTAT BEZİ.....	2
EMBRİYOLOJİ.....	2
ANATOMİ.....	3
HİSTOLOJİ.....	4
VASKÜLER YAPI.....	6
İNNERVASYON .....	6
FİZYOLOJİ.....	6
PROSTAT KANSERİ.....	8
Epidemiyoloji.....	8
Risk faktörleri.....	9
Heredité.....	9
Sigara.....	10
Meslek.....	10
Enfeksiyon, Enflamasyon .....	10
Androjenler.....	10
İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü.....	11
Diyet.....	11
PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ.....	12
Klinik Bulgular.....	13
Tanı .....	14
Parmakla Rektal Muayene.....	14
PSA.....	15
Görüntüleme Yöntemleri.....	23
LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	27
Radikal Prostatektomi.....	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	43
KAYNAKLAR.....	44

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri yeni vaka sayısı bakımından dünyada, erkekler arasında en yaygın üçüncü kanser olup insidans ve mortalite oranları ülkeler arası farklılık göstermektedir (1). Otopsi çalışmalarında 40 ile 50 yaş arası erkeklerin üçte biri ile dörtte birinde prostat kanseri saptanmıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada bir erkeğin hayat boyu klinik prostat kanserine yakalanma oranı %16 iken, bu hastalıktan ölüm oranı %3 olarak bulunmuştur (3).

Prostat kanseri sırasıyla lokalize evre (organa sınırlı) hastalık, lokal ileri evre hastalık, metastatik hastalık ve hormonal tedaviye dirençli hastalık evrelerinden oluşur. Prostat spesifik antijen (PSA) nin klinik kullanıma girdiği seksenli yılların ortalarından sonra prostat kanseri tanısı ve tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. PSA ile birlikte erken evrede tanı konulan hastaların sayısında artış saptanmıştır (4).

Günümüzde prostat kanseri tanısı, PSA ile birlikte, parmakla rektal muayene (PRM) ile seçilen hastalarda trans rektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan sistematik biyopsi ile konulur. Gleason dereceleme sistemi prostat kanseri patolojisini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan sistemdir. En sık rastlanan birinci ve ikinci glandüler patternlere 1' den 5'e kadar birer derece verilir ve bu ikisinin toplamıyla 'Gleason Skoru' elde edilmiş olur. Gleason skorunun yüksek olması kanserin agresifliğinin bulgusudur (5).

Radikal prostatektomi, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart tedavi yöntemidir. Radikal prostatektomiden en fazla fayda sağlayacak olan bu grupta amaç, tümörü prostat dışına çıkmadan ve cerrahi sınırlarda tümör kalmayacak şekilde çıkarmaktır. Bununla birlikte bu grup hastaları önceden tahmin etmek her zaman kolay değildir. Bu amaçla birtakım nomogramlarla postoperatif elde edilecek olan patolojik verilerin preoperatif tahmin edilmesi sözkonusudur. Partin tabloları bu amaç için sıklıkla kullanılan nomogramlar olmakla birlikte cerrahi sınırda tümör (CST) pozitifliğini öngörmezler. Ameliyat sonrası verilerin kullanıldığı Kattan nomogramında cerrahi sınır durumu kullanılmış ve cerrahi sınırda tümör pozitif olan hastaların nüks açısından daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir(6). Ekstra prostatik yayılım (EPY)' in ameliyat öncesi öngörüsü, bu hastalara radyoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerinin sunulmasında yardımcı olur. Ayrıca radikal prostatektomi kararı verilen hastalarda cerrahi sırasında CST pozitifliğini önleyebilmek amacıyla ilgili bölgeye geniş rezeksiyon yapılmasının gerekliliğini gösterebilir.

Çalışmamızda klinik olarak lokal evre prostat kanseri tanısıyla radikal retropubik prostatektomi (RRP) operasyonu uygulanan hastaların, operasyon öncesi tümör belirteçlerinin operasyon sonrası, patoloji bulgularıyla karşılaştırılarak, CST pozitifliğindeki önemini, öngörülülüğünü araştırmak amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### PROSTAT BEZİ

#### EMBRYOLOJİ

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki çok sayıda üretral epitelyum tomurcuklarından köken alır. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bu süreç dihidrotestosteron (DHT) etkisinde gerçekleşir. DHT, 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin aktivitesi ile testosterondan oluşur. Bu enzimin yokluğunda prostat rudimenter halde kalmaktadır. Bu süreçte ortaya çıkan oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur (7).

Beş grup epitel tomurcuğundan en sonunda anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayrık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler. Anterior lobun tübülleri diğer lobların tübülleri ile aynı anda gelişmeye başlarlar.

Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda lümenleri gözükmeyip, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar (7).

## ANATOMİ

Prostat mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Normal prostat 18 gram ağırlığında olup 3 cm uzunluğunda 4 cm genişliğinde 2 cm kalınlığında olup içerisinde üretra geçer. Ovoid bir yapı göstermesine rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzeylere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üste mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülün posterior ve lateralde ortalama kalınlığı 0,5 mm olup bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir. Düz kasın mikroskopik bantları posterior yüzeyinden Denonviller fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar.

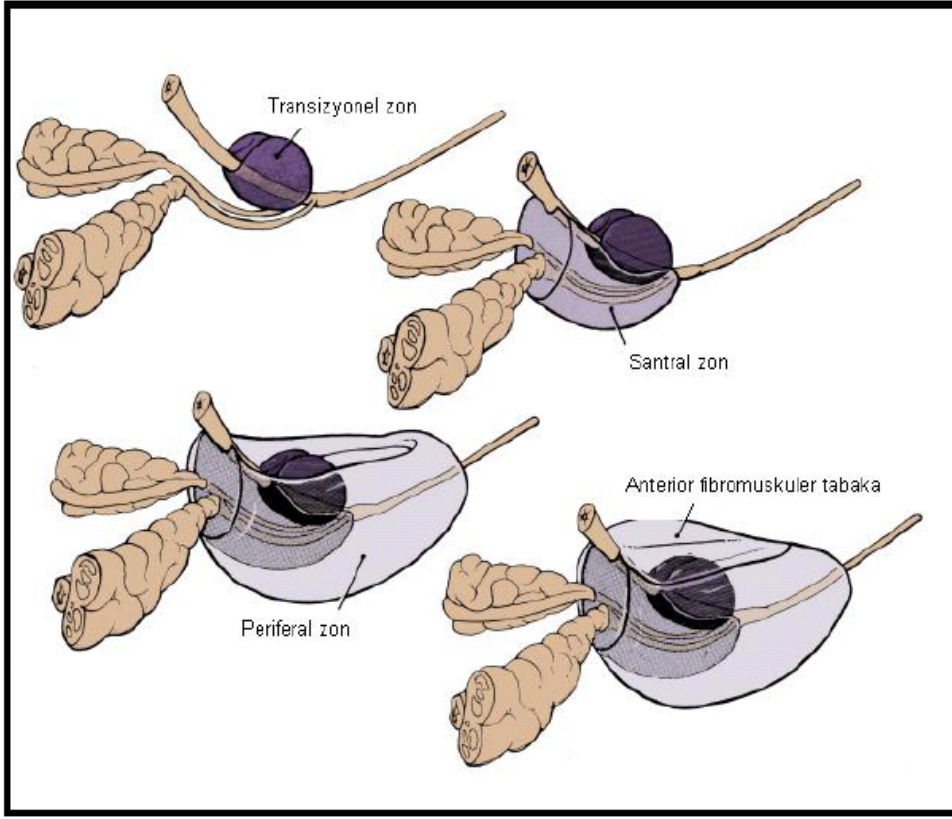
Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Puboprostatik ligamanlar apekse doğru prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Dorsal venin süperfisiyal dalı retropubik yağ dokusu içinde bu fasyanın dışından seyreder ve dorsal ven kompleksinin içine drene olmak için fasyayı deler. Prostat lateralde, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın birleştiği yerin altında (pelvik arkus tendinöz fasya) pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır, arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur.(8)

Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezlerinin fibromusküler stroma ya da kapsüle karışmaksızın çizgili kaslara uzandığı görülebilir. Prostatın tabanında detrusörün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile harmanlanır. Orta sirküler ve iç longitudinal kaslar prostatik üretradan aşağı doğru preprostatik sfinkter olarak uzanırlar. Apekte olduğu gibi gerçek kapsül prostatı mesaneden ayırmaz. Cerrahi olarak rezeke edilmiş prostat kanserlerinde bu özel anatomik oluşum, bu sınırların zor yorumlanmasına yol açar. Bazı patologlar bu nedenle prostatın gerçek bir kapsülü olmadığına inanırlar (8).

## HİSTOLOJİ

Prostat % 70 glandüler elamanlardan ve % 30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Glandüler elementin duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar, prostatik uretranın tabanına, verumontanum ile mesane boynu arasına drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Sekretuar hücreler arasına saçılmış fonksiyonu bilinmeyen nöroendokrin hücreler de mevcuttur. Her asinüste epitelyal hücrelerin altında bazal hücreler yer alır. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır. Stroma kapsülle devam edip kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, prostat sekresyonunu uretraya atmak için kontrakte olur.

Prostat histolojik yapısına göre ve farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır. Bu zonlar TRUS'de açıkça görülebilir. Preprostatik ve prostatik uretrayı birbirinden ayıran açıdan transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun % 5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartımanları birbirinden ayırır. Bu ayırım TRUS ile rahatlıkla görülür. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomun % 20'si bu zondan köken alır. Şekil 1'de prostatın bölgesel anatomisi görülmektedir.



**Şekil 1. Prostatın bölgesel anatomisi**

Prostatın glandüler dokusunun % 25'ini oluşturan santral zonun kanalları ejakulatuar açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zondaki glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır ve bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir. Adenokarsinomaların % 1–5 arasında bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekteyse de komşu zonlardaki kanserler tarafından infiltre edilebilir.

Periferal zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (% 70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin % 70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitte en sık etkilenen zondur (8).

## VASKÜLER YAPI

Prostatın arteryal dolaşımı genellikle inferior vezikal arterden köken alır ve bu arterler beze yaklaştıkça, üretral ve kapsüler olmak üzere iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeye posterolateralden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyreder. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır son olarak üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale döner.

Prostatik arterin ikinci ana dalı olan kapsüler arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyreder ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla deler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip eder. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur.

Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarıdır. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlarına olabilir (8).

## İNNERVASYON

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernöz sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsüller arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları beslerler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Prostattan kalkan afferent nöronlar pelvik pleksus aracılığıyla pelvik torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar (8).

## FİZYOLOJİ

Prostat glandi içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, süt görünümünde, alkalin bir sıvı salgılar (9,10). Emisyon sırasında vaz deferentteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar oluşur ve bu

sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısı 3-3.5 ml'lik ejakülatın yaklaşık 0.5 ml'sini oluşturur ve prostat salgısının alkaleen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır (9). Vaz deferenslerin içindeki sıvı sperm metabolizması artıkları ile asidik bir hal alır ve bu asit ortamda motilite inhibe olur. Vajinal sekresyonlar da yapı olarak asidik karakterdedir. Spermin optimal motilitesini kazanması için ise çevre pH'sının yaklaşık 6-6.5 kadar olması gereklidir (10).

Prostat salgısındaki diğer elemanların yapısı çok kesin olmamakla birlikte işlevleri konusunda çeşitli öneriler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar ve metal iyon şelatörü işlevinde önemli bir rolü olabilir. Çinko birçok metallo-enzimin yapısında yer alır ve ayrıca serbest çinkonun bakteriyostatik bir işlevi olduğu düşünülmektedir. Prostatik aist fosfatazın semendeki görevi net olarak bilinmemekle birlikte metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakülatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı yaklaşık 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir (11). Seminal koagulumun pıhtılaşmasını sağlayan yapısal protein olan semenogelinin PSA'nın ejakülattaki fizyolojik substratı olabileceği bildirilmiştir (12). PSA'nın biyolojik işlevi ejakülat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın üreme fizyolojisindeki önemi tam olarak anlaşılabilmiş değildir (13). PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavisi ve izleminde yaygın olarak kullanılan çok önemli bir belirteçtir (4,11).

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile hızla diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun çok büyük bir kısmı 5 alfaredüktaz enzimi ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tarafından en önemli prostatik androjen olan dihidro-testosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir (13). DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar. DHT ayrıca kellik, hirsutizm ve akne gibi patolojilerin ve benign prostat hiperplazisinin (BPH) etyolojisinde önemli role sahiptir (7,13).

# PROSTAT KANSERİ

## Epidemiyoloji

Prostat kanseri yeni vaka sayısı bakımından dünyada, erkekler arasında en yaygın üçüncü kanser olup insidansı ve mortalite oranları ülkeler arası farklılık göstermektedir (1). ABD’ de erkekler arasında en sık tanısı konulan kanser prostat kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak da ikinci sırada yer alır (14).

Doksanlı yılların başından itibaren yeni tanılmal yöntemler ve yeni geliştirilen tedaviler sayesinde hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalite oranlarında anlamlı düzelmeler olmuştur. En düşük insidans başta Japonya ve Çin olmak üzere Asya ülkelerindeyken (1,9/100.000), İskandinav ülkeleri ve Kuzey Amerika’da, özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyededir (272/100.000). Prostat kanseri nedeniyle mortalite oranlarına bakacak olursak en yüksek oran İsveç’teyken (23/100.000 yıl) en düşük oran Asya ülkelerindedir (<5/100.000 yıl) (15).

Ülkemizde İzmir’ de yapılmış ilk ve tek insidans çalışmasında prostat kanseri en sık görülen 5. kanser olarak tespit edilmiş ve 1995–1996 yılları arasında insidans 9,1/100.000 olarak bildirilmiştir (16). Prostat kanseri insidansı 1995’ ten beri yıllık %1,7 artış gösterirken, mortalite oranı 1994’ten buyana her yıl %4 azalamaya devam etmektedir (17).

Kanser epidemiyolojisinde coğrafyanın, ırkın ve yaşam tarzının birbirleriyle olan yakın ilişkisini en iyi gösteren örnek göç olayıdır. Japonya’ dan Hawaii adalarına göç edeneler arasında, Japonya’ da yaşamaya devam edenlere göre prostat kanserinin daha fazla oranda görülmesi, riskteki artışın yetişkin dönemde olduğu hipotezini geliştirmiştir (18).

Otopsi çalışmalarında 40 ile 50 yaş arası erkeklerin üçte biri ile dörtte birinde prostat kanseri saptamıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri’ nde yapılan bir çalışmada bir erkeğin hayat boyu klinik prostat kanseri geliştirme oranı %16 iken, bu hastalıktan ölüm oranı %3 olarak bulunmuştur (3).

Prostat kanseri 50 yaş altı erkeklerde nadiren görülürken (% 0,1), pik insidansı 70–74 yaş arasında yapar ve tanı konulan hastaların % 85’i 65 yaş üzerindedir(19). PSA ölçümünün tanımlanmasıyla birlikte 50–59 yaş arası erkeklerde prostat kanser insidansı belirgin şekilde artmıştır(20). Yeni tarama çalışmalarıyla birlikte prostat kanserine daha erken yaşta tanı konulur hale gelinmiştir ve lokal bölgesel hastalığın insidansı artarken metastatik hastalığın insidansı azalmıştır.

Günümüzde yeni tanı konulan olguların % 75'ini palpe edilemeyen kanserler oluşturmaktadır (21). Bu değişikliklere paralel olarak klinik lokalize prostat kanser insidansı artmış ve radikal prostatektomi ile tedavi edilmiş erkeklerin yüzdesi 1983'de % 7'den 1992'de % 32'ye yükselmiştir (21).

Tarama yapılan popülasyonda mortalitede belirgin azalmayı gösteren randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle prostat kanseri taraması modern ürolojide en çok tartışılan konularından biridir. Bu düşünceyi savunanlar, erken tanının mümkün olabileceğini ve uygun tedaviyle kür sağlanabilecek hasta sayısının artabileceğine inanmaktadırlar. Karşı düşüncede olanlar ise erken tanının prostat kanserinin mortalitesinde değişikliklere yol açtığına dair kanıtların olmadığını ve gereksiz tedavinin yarardan çok zarar verebileceğini ileri sürmüştür(22,23). Sonuç olarak son yıllardaki gelişmeler prostat kanseri insidansında artışa ve tanının erken evrelere kaymasına neden olmuştur. Bu konudaki taramanın katkısıyla ilgili kesin kanı Avrupa (*European Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*) ve ABD'de (*The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)*) devam eden çok merkezli tarama çalışmalarının sonucunda oluşacaktır.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Prostat kanseri etyopatogenezinde rol alan spesifik nedenler henüz tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.

### Heredité:

Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir(24,25). Brott ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada etkilenen aile bireylerinin sayısı, bunların akrabalık derecesi ve tanı anındaki yaşlarıyla rölatif riskin ve nüks oranının arttığı bildirilmiştir(26).

Şu ana kadar 9 adet sorumlu gen tarif edilmiştir, bunlar RNASEL/HPC1, ELAC/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC1 ve TLR4' dir. Bunların en iyi karakterize olanı HPC1 olarak bilinmektedir (27).

Prostat kanseri gelişimi için yüksek riske sahip pozitif aile öykülü erkelerin erken yaşta ve sık aralıklarla yapılan PSA tarama testinden, genel populasyona göre yarar görebileceği bugün için kabul edilen görüştür (28,29)

### Sigara:

Sigara içimi prostat kanseri açısından bir risk faktörü olabilir. Kadmiyuma maruziyeti artırarak, dolaşımdaki androjen seviyelerinin artışına neden olabilir, ayrıca önemli derecede hücrel oksidatif stresi artırabilir. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir ve hiçbirisi düzgün bir doz cevap ilişkisini gösterememiştir. Yine de bazı çalışmalarda tanı anında ileri evre kanser saptama ve artmış mortalite oranları elde edilmiştir (30).

### Meslek :

Prostat kanseri için artmış risk, böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde (31) ve petrol endüstrisinde çalışanlarda (32) bildirilmiştir. Yüksek elektromanyetik alanlarda çalışan elektrik sağlayıcı işçiler arasında artmış prostat kanser mortalitesi saptanmıştır (33).

### Enfeksiyon, Enflamasyon

Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan erkeklerde yapılan 17 çalışmanın meta-analizinde, genel risk 1.4 oranında artmış olarak bulunmuştur (34). Prostatit ile prostat kanserinin artmış riskini ortaya koyan çalışmaların yanında (35), prostat kanser riskini artırmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (36)

### Androjenler

Androjenler prostatın gelişimini, maturasyonunu ve devamlılığını sağlayan başlıca hormonlardır. Yüksek androjen seviyesinin prostat kanser riskini artırıp artırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak kesin ilişki saptanamamıştır. Ancak Shaneyfelt ve ark.'larının prostat kanserinin hormonal habercileri hakkında önceden yayınlanmış çalışmaların meta-analizini yapmışlar ve total testosteron seviyesinin yüksek olduğu erkeklerde kanser gelişme olasılığının 2,34 kez yüksek olduğu sonucuna varmışlardır

(37). Ancak, Prostat Kanseri Çalışma Grubu tarafından 2008 yılında yapılan, endojen seks hormonları ile prostat kanseri arası ilişkiyi araştıran çok merkezli prospektif çalışmada arada bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (38).

### İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) hem normal hem transforme prostat epitelyal hücrelerinde mitojenik ve antiapoptotik etkileri vardır. Androjen reseptörleri büyütücü etkilerinin bir kısmını IGF-1 üzerinden yapmaktadırlar. Androjenler serumda IGF bağlayıcı proteinleri azaltarak serumdaki serbest IGF-1 düzeyini artırırlar. Yapılan bir prospektif çalışma serumdaki IGF-1 miktarındaki 100 ng/ml'lik bir artışın prostat kanseri riskini 2 kat artırdığını göstermiştir (39).

### Diyet

Coğrafi değişiklikler ve göçebeler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar prostat kanseri gelişiminde diyetin önemini vurgulamıştır (40). Özellikle diyetin latent ya da histolojik kanserlerin klinik olarak ortaya çıkmasında rol alabileceği öne sürülmektedir.

Dünyada prostat kanseri insidansı ve mortalite oranları özellikle çoklu doymamış yağlar olmak üzere diyetsel yağ miktarı ile koreledir (41). Yüksek miktarda alınan yağ miktarının *in-vivo*, *in-vitro* ve hayvan modellerinde prostat kanser hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (42).

Vücut kitle indeksiyle ölçülen obezitenin prostat kanseri mortalite ve agresifliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (43,44). Adipoz dokuda üretilen leptin, tümör nekrotizan faktör alfa, adiponektin gibi sitokinler obeziteyle kanser arasındaki bağlantının temsilcisi olabilir (45). Ancak obezitenin prostat kanser prognozu ve insidansındaki rolü hala tartışmalıdır.

Yüksek kalsiyum tüketiminin de prostat kanser riskini artırdığı bildirilmiştir (39). Tam olarak bilinmemekle birlikte, yüksek kalsiyumun D vitamini üretimini azaltabileceği ve böylelikle hücre proliferasyonunu uyarabileceği öne sürülmüştür.

Domateste yüksek oranda bulunan bir karotenoid olan likopen, güçlü bir antioksidandır ve kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. Domates suyu tüketiminin koruyucu etkisi bulunmamaktadır, bu da likopenin biyoyararlanımının pişirmeyle arttığını göstermektedir (46).

Selenyum, bir antioksidan olan glutatyon peroksidazın eser mineral komponentidir.

Yapılan olgu-kontrol ve plasebo-kontrol çalışmalarda selenyumun prostat kanser gelişimini karsinogenezisin erken safhalarını etkileyerek azalttığı gösterilmiştir (47,48).

Vitamin E (alfa tokoferol), hücre zarlarını serbest radikallere karşı koruyan yağda çözülebilen antioksidandır. E vitamini direk antiandrojen aktivite ve apoptozis indüksiyonu ile kanser gelişimini önler (49).

ABD’de devam etmekte olan ve 10000’den fazla hastayı içeren bu konudaki “*Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*” (SELECT) çalışması bu maddelerin kanseri önlemedeki etkisini ortaya çıkaracaktır (48).

Ayrıca yeşil çay ve soya tüketiminin düşük kanser gelişme riskiyle ilgili olduğu bildirilmiştir (49). Tütün kullanımı, alkol, seksüel aktivite ve vazektomide prostat kanserinde suçlanan risk faktörlerindedir (50,51).

## PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ

Prostat kanseri büyüme hızı tümörün davranışına göre geniş bir yelpaze gösterir. Çok yavaş büyüyen ve multifokal olmaya eğilimli bir kanser olarak bilinir. Prostat kanserinin en sık görülen histolojik tipi adenokarsinomdur (%98). Geriye kalan yaklaşık %1-2 değişici epitel hücreli kanser, %0.5-1 skuamöz hücreli kanserdir (5,52). Prostat kanserinde histopatolojik derecelendirme önemli bir prognostik faktördür. Prostat kanserinin histolojik derecelendirilmesinde kullanılan bir çok sistem olmakla birlikte, en yaygın olanı Gleason sistemidir (5). Gleason derecelendirmesi yapısal farklılaşmayı değerlendirir. Glandüler farklılaşma derecesinin ve tümörün büyüme paterninin stromaya göre ilişkisinin mikroskop altında düşük büyütmede incelenmesine dayanır. Yapısal farklılaşma bir şema ile 5 dereceleme altında toplanmıştır. Herhangi bir tümör içerisinde hemen her olguda birden fazla patern görüldüğü için, tümör heterojenitesi en sık görülen iki derecenin birlikte alınmasını öngörür. Gleason skoru, bu en sık iki derecenin toplamını yansıtır. Sübjektif kriterlerin azlığı, şematize edilmiş olması, heterojenite sorununu ortadan kaldırmış olması nedeni ile diğer derecelendirme sistemlerine göre daha başarılı bir sistemdir (52). Farklılaşma dereceleri 1 ile 5 arasında değer alır. Skor bu durumda 2 ile 10 arasında değer bulur. İyi, orta ve kötü diferansiye olarak üç alt gruba ayrılır. Buna göre skor 2-4 iyi diferansiye, 5-7 orta diferansiye 8-10 kötü derecede diferansiye . Gleason farklılaşma derecesi 4, 3 den anlamlı olarak

farklılık göstermektedir. Bunun bir önemi de 3+4 veya 4+3 toplam skorunun aynı olmasına karşın, 4+3 skorunun daha agresif seyretmesidir (5).

Prostat adenokarsinomu ile ilişkili iki tip prekanseröz lezyon olduğunu gösterilmiştir; bunlar transizyonel zon tümörleri için atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) ve periferik zon tümörleri için periprostatik intraepitelial neoplazi (PIN)'dir. Atipik adenomatöz hiperplazi görülen olguların %6,4'ünde 5-15 yıllık takip süresinde karsinom geliştiği bulunmuştur (53). PIN, karsinomun öncü lezyonu olarak kabul görse de adenozis bu açıdan tartışmalıdır (54). Yüksek dereceli PIN tek başına radikal prostatatektomi nedeni olmamakla birlikte bu tanıyla opere edilen hastaların önemli bir kısmında organa sınırlı, Gleason skoru 5-7 olan karsinom saptanmıştır (52). PIN, düşük ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılır. PIN, prostat kanseri gibi multisentriktir ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artar, %70'i periferik zondan kaynaklanır. Prostat adenokanserlerinin %80-100'ünde PIN odakları mevcuttur (55).

İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla birlikte kesin adekarsinom tanısı için yetersiz olduğu durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP) kullanılmaktadır (56). ASAP bir tanı olmaktan daha çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli PIN ve tanı konmamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu içerir. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konmamış adenokarsinom grubunu oluşturur (57).

İğne biyopsisi sonucunda benign, yüksek dereceli PIN, ASAP, PIN ve ASAP tanıları alan hastalarda ikinci kez yapılan biyopsilerde karsinom çıkma olasılıkları sırasıyla %20, %23-30, % 43 ve %53 olarak bildirilmiştir (52,56)

### Klinik Bulgular:

Prostat kanserinin klinik bulguları değişkenlik gösterir. Benign prostat hiperplazisine bağlı oluşan alt üriner sistem semptomlarını (dizüri, idrar akımında azalma, pollaküri, noktüri, sıkışma hissi) taklit edebilir ancak prostat kanseri için spesifik değildir. Prostat kanserlerinin %70'i periferik zondan ve multifokal olarak geliştiği için ilk dönemlerde alt üriner sistem semptomları görülmez. Transizyonel zondan gelişen tümörler ise düşük evreli olup yavaş büyürler ve yayılım göstermezler. Ancak alt üriner sistem yakınmaları ile kendini gösterebilirler. Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu hastaların %15'inden azında hematüri görülür. Ejakulatuar kanala invazyonu ile hemospermi ya da azalmış ejakulat

volumü görülebilir. Prostat ile rektum arasındaki Denonvillier fasyası rektuma invazyona engeldir. Ancak lokal ilerlemiş hastalıkta rektuma invazyon sonucu konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve intermitan diyare, korporeal cisimlere invazyon sonucu ise priapizm, penil endürasyon, şişlik ve ödem görülebilir. Tümörün trigona invazyonu sonucu üreteral obstrüksiyon gelişerek renal yetmezlik, üremi, anüri, oligüri, ödem ve pulmoner ödem ile sonuçlanır (58).

Bölgesel lenf nodlarına ve kemiğe metastaz ileri evre prostat kanserinde görülen sistemik bulgulardır. Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonucu sırt ve gluteal bölge ağrısı görülebilir. Kemik sintigrafisine göre en sık metastaz alan bölgeler lumbar ve torasik vertebralar (%74), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuzdur (%41). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda alt ekstremitede venöz ve lenfatik dönüşü engelleyerek ödeme neden olabilir. Nörolojik semptomlar prostat kanserli hastaların %20-37'sinde görülebilir (59). Epidural metastaz sonucu gelişen akut spinal kord kompresyonu ürolojik bir acildir. Kauda ekuinanın başladığı L2'nin üzerindeki lezyonlar çok ciddi seyreder. İleri evrelerde akciğer ve karaciğer tutulumu, paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen semptomlar kötü prognoz göstergesidir (58).

## TANI

Prostat kanserinin erken tanısında kullanılan yöntemler parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA seviyesi ve TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. PRM ve serum PSA seviyelerinin beraber kullanımı prostat kanser riskini değerlendirmede ilk aşamada en yararlı parametrelerdir(60). TRUS prostat kanserinin erken tanısında düşük prediktif değer olması nedeniyle ilk aşamada tarama amaçlı kullanılmaz (61).

### Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanserinin tanısında en temel inceleme PRM'dir. PRM'de nodül, endürasyon, asimetri, yüzey düzensizliği, fiksasyon prostat kanserini şüphelendirmelidir. Muayene bulgularına göre şüpheli lezyonun yeri, kıvamı, büyüklüğü ve sınırları prostat kanserinin organa sınırlı olup olmadığı yönünde önemli ipuçları verir (58).

## PSA

PSA, ilk defa 1980'de erkeklerin serumunda ölçülmüş, 1988'den itibaren ise prostat kanseri için klinik bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (62,63)

. PSA moleküler ağırlığı 33.000 dalton olan, % 7 karbohidrat içeren ve serin proteazı olarak görev yapan bir glikoproteindir. Özellikle prostatın epitelyal hücrelerinde bulunmaktadır. PSA'nın serumdaki seviyesi prostat kanserinin tanı ve izleminde önemli bir tümör belirteçidir (64).

PSA fizyolojik olarak hem kimotripsin benzeri, hem de tripsin benzeri aktiviteye sahip bir serin proteaz ve arginin esteraz olarak görev yapmaktadır. Semenogelin seminal sıvısının yapısındaki bir proteindir ve ejakülata pıhtılaşmasına neden olmaktadır. Semenogelin PSA'nın fizyolojik bileşenlerinden biridir. PSA'nın biyolojik rollerinden bir diğeri ejakülata oluşan pıhtının çözülmesini sağlamaktır; ancak günümüzde bu pıhtılaşma ve çözülme mekanizmasının üreme fizyolojisi açısından önemi halen bilinmemektedir (64).

PSA geni insan doku kallikrein gen ailesinin bir üyesi olan hKLLK3'dür (65). Günümüzde prostat, mesane, over ve testiküler kanserlerde saptanabilen 15 farklı insan kallikreini bulunmaktadır (66). Bütün bu genler 19. kromozom yerleşimlidir. PSA'nın ektopik ekspresyonu daha düşük konsantrasyonlarda olmak üzere kötü huylu meme tümörlerinde, normal meme dokusunda, sütte, kadın serumunda, adrenal ve renal karsinomlarda saptanabilmektedir. Ancak pratikte ve klinikte PSA organ için spesifik (prostat) fakat prostat kanseri için spesifik olmayan bir belirteç olarak kabul edilmektedir (64).

Seminal sıvıdaki PSA konsantrasyonu serumdaki düzeyin yaklaşık olarak bir milyon katıdır. Seminal plazmadaki PSA konsantrasyonu 0.5 - 5.0 mg/ml iken, prostat hastalığı bulunmayan 50 – 80 yaş arasındaki erkeklerde serum PSA konsantrasyonu 1.0 – 4.0 ng/ml'dir (67). Serumdaki PSA'nın değişik formları bulunmaktadır. Bunlar serbest (bağlanmamış) ve kompleks (bağlı) formlarıdır. Kompleks PSA serumda geri dönüşümsüz biçimde alfa1-antikimotripsine (endojen serumproteaz inhibitörü) bağlıdır. Kompleks PSA (PSA-ACT) enzimatik olarak inaktif iken immunreaktivitesi vardır. Ek olarak bir miktar PSA'da alfa2-makroglobuline (PSA-A2M) ve alfa 1-proteaz inhibitörüne (PSA-API) bağlıdır. Serbest PSA ise kompleks PSA'dan daha düşük konsantrasyonlarda bulunur ve enzimatik olarak inaktif iken immunreaktiviteye sahiptir. Serbest PSA ile kompleks PSA birlikte toplam PSA'yı oluşturur. (64,67,68).

### Serum PSA seviyelerinin klinik kullanımı

PSA hem normal hem de kanserli prostat hücrelerinden salındığı için prostat kanserine özgül bir belirleyici değildir (68). Birçok Avrupa ülkesinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 ng/ml'nin üzerindeki PSA değerleri anormal olarak kabul edilmekte ve hastalar prostat biyopsisine yönlendirilmektedir. Özellikle organ sınırlı ve potansiyel olarak tedavi şansı olduğu düşünülen prostat kanserli olgularda PSA değeri 4-10 ng/ml arasındadır. Ancak PSA'nın özgüllüğü bu grup için oldukça düşük olup, PSA değerleri bu aralıkta olan hastaların sadece % 20-30'unda prostat kanseri saptanabilmekte, hastaların % 70-80'ine gereksiz biyopsi yapılıyor gibi gözükmemektedir (69). PSA değeri 0-4 ng/ml arasında olan kişilerde de prostat kanseri varlığı ekarte edilememektedir. Thompson ve arkadaşlarının bu grupta yaptığı çalışmada %15 oranında prostat kanseri varlığı saptanmış ve bu hastaların % 15'inde de yüksek dereceli kanser (Gleason skoru  $\geq 7$ ) bildirilmiştir (70). Daha önceki düşüncelerin aksine bu bulgular prostat biyopsisi istemek adına PSA için net bir sınır değer olmadığını ve geniş bir PSA yelpazesinde prostat kanseri riskinin bulunduğunu düşündürmektedir (71). Ancak bunun pratik klinik uygulamaya nasıl yansıtacağı konusunda henüz bir fikir birliği oluşmuş değildir.

The National Comprehensive Network kılavuzuna göre PSA değeri 2.5 ng/ml'nin üzerindeki erkeklere prostat biyopsisi yapılması önerilirken, Avrupa Üroloji kılavuzlarında bir öneride bulunabilmek için daha fazla veri toplama gerekliliği ifade edilmektedir (72). PSA değerlerine göre prostat kanseri oranları tablo 1'de görülmektedir.

Bu veriler ışığında PSA için sınır değerinin düşürülmesi en azından erken tanıdan fayda görebilecek genç erkeklerde prostat kanseri yakalama oranını arttırabilecektir. Yine bu hastalarda, PSA düzeyinin radikal prostatektomi spesimenlerindeki prostat boyutundan çok kanser volümü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (73). İdeal olarak prostat kanseri için kullanılacak tümör belirteçinin agresif tümörleri yavaş büyüyen veya latent hastalıktan ayırabilmesi, bu ayrımı henüz sağaltımın olanaklı olduğu aşamada yapabilmesi ve gereksiz biyopsilerden kaçınılmasını sağlaması gerekmektedir. Burada devreye PSA için tanımlanan bir takım formüller ve hesaplama yöntemleri girmektedir. Bunlar yaşa bağlı PSA, PSA'nın moleküler çeşitleri, serbest/ total PSA oranı, PSA velositesi ve PSA dansitesi olarak sayılabilir.

### Yaş ve ırka bağlı PSA

Yaşa ve ırka bağlı PSA aralıkları belirlenirken, sağlıklı erkek popülasyonu prostat kanserini dışlamak açısından dikkatle taranır ve bu gruptaki erkeklerin hem yaş aralıklarına hem de ırksal özelliklerine göre % 95'lik PSA persentilleri çıkarılır. Yaşa bağlı PSA değerleri

tablo 2’de görülmektedir. Bu yöntem genç erkeklerde prostat kanseri tanı oranını arttırırken, yaşlı erkeklerde klinik olarak belirgin hastalıkların atlanması veya daha düşük oranlarda tanımlanmasına neden olabilmektedir (68).

### PSA’nın moleküler formları, serbest / total PSA oranı

PSA’nın tanımlanmasından ve klinik kullanıma girmesinden sonra, bu konu ile ilgili en heyecan verici gelişmeler PSA’nın serumdaki çeşitli moleküler formlarının tanımlanması olmuştur. PSA’nın çoğunluğu kanda proteinlere bağlı olarak bulunurken, daha az bir yüzdesi serbest PSA şeklinde bulunmaktadır. PSA’nın moleküler alt gruplarının serumdaki dağılımı şu şekildedir: kompleks PSA %60-95 (PSA- ACT % 60- 90, PSA-API % 1-5, PSA-A2M % 10-20) ve serbest PSA %5-40 şeklindedir (68). Prostat kanseri hücreleri benign prostat epitelinde daha fazla PSA üretmezken, kanserli hücreler tarafından üretilen PSA proteolitik yıkımlardan kaçabilme özelliği göstermektedir. Prostat kanserli erkeklerde ACT’ye bağlı kompleks PSA yüzdesi daha yüksektir. Bu nedenle serbest PSA/ total PSA yüzdesinin prostat kanseri yakalanmasında özgüllüğü arttıracığının düşünülmesine neden olmuştur. Serbest / total PSA oranları arasındaki farklılık özellikle prostat kanseri olmayan BPH’lı erkeklerle ve prostat kanseri olan ancak prostatik büyümesi olmayan erkekler arasında fazladır (68).

Bu oransal farklılık PSA’nın transizyonel zon (BPH için kaynak) ve periferik zondan (prostat kanseri için kaynak) üretilen izoformlarındaki ekspresyon farkından doğmaktadır. Serbest PSA oranının 10 ng/ml’nin altında olduğu durumlarda doğru tanısal değer açısından rolü PSA 10-20 ng/ml arasında olduğu değerlere oranla daha fazladır. Günümüzde serbest PSA oranının 4-10 ng/ml arasındaki total PSA düzeylerinde (gri zon) kullanımı önerilmektedir (68). Christensson ve arkadaşları prostat kanseri olan ve olmayan erkekleri karşılaştırdıklarında, serbest/total PSA açısından % 18’lik bir oranı sınır değer olarak kabul etmekte, oranın bu değerinin altında olmasını prostat kanseri için risk olarak kabul etmektedirler (74). Değişik çalışmalarda ise serbest / total PSA oranının % 14-28 olduğu durumlarda gereksiz biyopsilerin % 20- 65’inin önüne geçilebileceği ve duyarlılığın % 70-95 arasında olacağı belirtilmektedir (75). Prospektif çok merkezli bir çalışmada PSA değerleri 4-10 ng/ml ve rektal muayenesi normal olan 50-75 yaş arasındaki erkeklerde sınır değer % 25 olarak kabul edildiğinde, prostat kanserlerinin % 95’ine tanı konurken, gereksiz biyopsilerin % 20 önlenilebileceği bildirilmiştir(76).

Total PSA düzeyinin  $< 4$  ng/ml olması durumunda da klinik olarak anlamlı ve histolojik olarak agresif seyir gösteren prostat kanseri varlığı olabileceğinden, serbest PSA oranının özellikle 2.5-4 ng/ml arasındaki total PSA seviyelerinde kullanımı gündeme gelmiştir. Djavan ve arkadaşları  $< 4$  ng/ml PSA düzeylerinde serbest PSA oranı % 27 olarak kabul edildiğinde, kanserlerin % 90 oranında tanınabildiğini ve gereksiz biyopsilerde % 18'lik azalma olduğunu bildirmişlerdir (77). Haese ve arkadaşları da total PSA 2-4 ng/ml arasında iken, % 18-20'lik serbest PSA oranının kanserlerin yaklaşık yarısına tanı konulabilmesini sağlarken, gereksiz biyopsilerde % 73'lük bir azalma meydana geldiğini ortaya koydular (68). Catalona ve arkadaşları % 25'lik serbest PSA oranının hem siyah hem de beyaz erkeklerde prostat kanserlerinin % 95'ini saptadığını ve serbest PSA oranı kullanılırken ırksal farklılıkların önemli olmadığını bildirmişlerdir (78).

Finasterid kullanan erkeklerde serbest ve total PSA seviyesi birlikte azalma gösterir ve dolayısıyla serbest PSA oranında değişiklik meydana gelmez (79). Serbest PSA oranının belirli aralar ile takibi, hastalığın seyri ve prognozu hakkında bilgi edinilmesini de sağlamaktadır. Serbest PSA oranı çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar prostat hacmi, prostat manipülasyonları (biyopsi, sistoskopi, cerrahi), serum örneğinin çalışma, saklama ve analiz teknikleri olarak sayılabilir (68). PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan, prostat hacmi 40 gr'ın altındaki erkeklerde % 23'lük serbest PSA oranı % 90'lık duyarlılığa sahipken, daha büyük prostat hacimlerinde sınır değer % 14'e düşürülmesi ile aynı duyarlılığa ulaşılabilmektedir (68). Serbest PSA'nın çalışma şekli ölçümde farklılıklara neden olabilir; bu nedenle, her laboratuvar kendi çalışma yöntemine göre serbest PSA oranı için bir sınır değer belirlemelidir.

### Serbest PSA'nın serumdaki izoformları

PSA 17 aminoasitli bir zincirdir. Bu yapının öncül inaktif formu pro PSA (pPSA) olarak adlandırılır. Hücresel yıkımla birlikte bu inaktif formlar serbest PSA gibi kanda dolaşır hale gelir ve prostat kanserli hastalarda dolaşımdaki serbest PSA'nın çoğunluğunu oluşturur. pPSA prostat kanserli dokularda daha yoğun olarak bulunmaktadır. pPSA'nın prostat kanseri erken tanısındaki rolü çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir. Total PSA düzeyi 2.5-4 ng/ml ve 4-10 ng/ml olan hastalarda pPSA oranının kanserde % 75 oranında tanı konulabilmesine, gereksiz biyopsilerde %59'luk azalmaya neden olduğu saptanmıştır(68).

Serbest PSA'nın diğer bir formu benign PSA (BPSA) olarak tanımlanmıştır. Özellikle transizyonel zondaki nodüler BPH dokusunda saptanmaktadır. Semptomatik BPH'yi

BPH olmayan erkeklerden ayırtetmede kullanılır; ancak hiperplazi ile kanser ayırımını tek başına yapamamaktadır.

BPSA'nın pPSA ile kullanımı prostat kanseri tanısı için ek bilgi verebilir (68,80). Pro PSA'nın diğer bir şekli olan ACT ile kompleks yapmayan inaktif ayrı bir formu intakt PSA olarak tanımlanmıştır. İntakt PSA insan prostat kanseri hücrelerinde saptanmıştır ve intakt PSA'nın serbest PSA'ya olan oranının prostat kanserinin erken tanısında rol oynayacağı düşünülmektedir (68,80).

Bütün bu serbest PSA alt tiplerinin özellikle total PSA düzeyi 2.5-4 ng/ml arasındaki erkeklerde prostat kanserinin erken tanısında rol oynayacağını bildiren çalışmalar bildirilmiştir (68).

### Kompleks PSA

Serumdaki PSA serbest ve serin proteaz inhibitörlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Günümüzde immunolojik yöntemlerle tanımlanabilen kompleks PSA formları ACT ve daha az oranda API'ye bağlıdır. Bu ve diğer bilinmeyen kompleks PSA formlarının toplamı kompleks PSA'yı (cPSA) oluşturur. cPSA'nın ana formu olan ACT'ye bağlı PSA, prostat kanserli erkeklerde selim prostat hiperplazisi olanlara kıyasla daha yüksek oranda bulunmaktadır. Günümüzde çeşitli immunolojik yöntemler kullanılarak cPSA düzeyi ölçülebilmektedir. cPSA için 3.75 ng/ml sınır değer kullanıldığında total PSA'nın 4.0 ng/ml düzeyine göre özgüllük % 13 oranında artış göstermektedir (81,82). Djavan ve arkadaşları cPSA ve parametrelerini (cPSA'nın total PSA'ya oranı, cPSA dansitesi, cPSA transizyonel zon dansitesi) değerlendirdiklerinde total PSA, serbest PSA oranı, PSA dansitesi ve transizyonel zon PSA dansitesine göre daha iyi sonuçlar alındığını göstermişlerdir. PSA düzeyi 2.5-10 ng/ml arasında olan erkeklerde de cPSA/ total PSA oranı, serbest/ total PSA oranına göre daha iyi sonuç vermektedir. cPSA için 2.2 ng/ml sınır değer kullanıldığında prostat kanseri tanısındaki özgüllük % 35, duyarlılık ise % 85 olmaktadır (83). Total PSA değeri 2.5-4 ng/ml arasında olan erkeklerde serbest PSA'nın kullanımı sınırlı iken, cPSA kullanımı duyarlılığı arttırmaktadır. cPSA prostat kanseri evrelemede de kullanılabilir. cPSA'nın radikal prostatektomi yapılan hastalarda ekstrakapsüler yayılım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (68). Ellison ve arkadaşları prostat kanseri taramasında cPSA kullanımını maliyet-yarar açısından irdelediler. cPSA sınır değeri 3.0 ng/ml olduğu durumda % 92 duyarlılığa ulaşıldığını, yöntem maliyetli olsa da önüne geçtiği gereksiz biyopsiler hesaplandığında avantajlı gibi görüldüğü kanısını bildirdiler (68).

## PSA Dansitesi

PSA'sı yüksek olan erkeklerin % 80'inde PSA 4-10 ng/ml arasındadır. Bu erkeklerde PSA yüksekliği için en sık sebep prostat hiperplazisidir. Bu ilişki dikkate alınarak prostat hacmi ile PSA düzeyi arasındaki korelasyonun değerlendirilebilmesi için PSA dansitesi (PSAD) tanımlanmış ve PSA / Prostat hacminin  $\geq 0.15$  olması, PSA 4-10 ng/ml aralığında, rektal muayenesi normal olan erkeklerde prostat kanseri için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda PSAD 0.15'den küçük olan hastaların % 50'sinde ise prostat kanseri tanısının atlanabileceği ve PSAD'ın PSA üzerine ek avantaj getirmediği belirtilmiştir (68). PSAD çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Bunlar prostatın şekli ve boyutundaki değişiklikler, stroma ve epitel oranı, ve ultrasonografiyi yapan kişinin ölçümündeki farklılıklar olarak ifade edilebilir. BPH'da salınan PSA'nın ana kaynağı transizyonel zon olduğu için formüldeki modifikasyonla PSA / transizyonel zon volumu (PSATD) oranı hesaplanmıştır. Bu yöntemin özellikle PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde duyarlılık ve özgüllük açısından PSAD'a göre daha üstün olduğu belirtilmektedir (68).

## PSA ikiye katlanma süresi (PSADT)

Prostat kanseri tanı ve seyrinde kullanılan bir diğer parametre olan PSA doubling time (PSADT veya ikiye katlanma süresi) özellikle daha agresif ilerleyen kanserlerin belirlenmesi açısından veya izlemde ne zaman aktif tedaviye geçileceğinin belirlenebilmesi açısından önemlidir. Bu konuda D'Amico ve arkadaşlarının T1cNxM0 olan 5918 radikal prostatektomi yapılmış ve 2751 radyoterapi görmüş toplam 8669 hastalık serilerinde PSADT 3 aydan kısa olanların takiplerinde metastatik hastalık gelişme riskinin 3 aydan uzun olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu hastalarda erken hormonal tedavinin prognoza katkı sağlayacağı belirtilmiştir (84). Klotz ve arkadaşlarının 299 iyi-risk grubundaki prostat kanserli hastada (PSA < 15 ng/ml, Gleason skoru < 7 ve tümör evresi < 2b) yaptıkları çalışmada PSADT < 2 yıl olan hastalarda lokal ileri hastalık riski artmaktadır. Bu hastaların 64 aylık takiplerinde 2 hasta prostat kanserinden kaybedilmiş ve yine PSADT < 2 yıl olanlardan radikal prostatektomiye gidenlerde de lokal ileri hastalık saptanmıştır (85).

## PSA Velositesi (PSA değişim hızı)

Prostat kanseri varlığı veya yokluğunda serum PSA düzeylerinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Belirli bir zaman diliminde meydana gelen bu PSA değişiklikleri PSA velositesi veya PSA değişim hızı olarak tanımlanmaktadır. Yıllık 0.75 ng/ml ve üzerindeki PSA değişim hızı prostat kanseri varlığı açısından spesifik bir belirleyicidir. PSA değişim hızı 0,75 ng/ml olarak kabul edildiğinde, PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında iken duyarlılık %79, 4 ng/ml altındaki PSA düzeylerinde ise % 11 olmaktadır (68). Bir diğer çalışmada PSA velositesi >0.75 ng/ml olan erkeklerde prostat kanseri tanısı koyma oranı % 47, < 0.75 ng/ml'nin altındaki hastalarda ise % 11 olarak bulunmuştur (68). Prostat kanseri olmayan hastaların ise % 5'inden azında PSA velositesi 0.75 ng/ml'nin üzerindedir. PSA velositesinin doğru olarak hesaplanabilmesi için ardışık hesapların (en az 3) yapıldığı en az 18 aylık bir süre gerekmektedir (68). PSA velositesi için değişik hesaplama yöntemlerinin irdelendiği bir çalışmada ise 3 farklı metod (1-zaman içindeki PSA değişikliğinin aritmetik denklemi, 2- lineer regresyon, 3- ilk ve son değer arasındaki PSA değişimi) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada aynı PSA değerlerinin farklı hesaplama yöntemleri kullanıldığında değişik sonuçlara yol açtığı görülmüş, lineer regresyon modelinin tercih edilmesi gereken yöntem olduğu, ancak ilk ve son PSA değerlerine göre yapılan PSA değişim hızı hesaplamasının günlük pratikte kullanıma en uygun yöntem olduğu belirtilmiştir (86). D'Amico ve arkadaşları radikal prostatektomi uygulanmış 1095 prostat kanserli hastada yaptıkları çalışmada, yıllık 2.0 ng/ml'lik artış hızının biyokimyasal nükse kadar geçen sürede kısalma ile ilişkili olduğunu bildirdi (87). Aynı araştırmacıların radyoterapi ile tedavi edilen 358 prostat kanserli hastada yaptıkları değerlendirmede, yıllık 2.0 ng/ml üzerindeki PSA artışının biyokimyasal rekürrense kadar olan süreyi kısalttığı bildirilmiştir (88).

**Tablo 1 : PSA değeri ve prostat kanseri riski**

<b>PSA ng/ml</b>	<b>Kanseri öngörme oranı</b>
0-1	%2,8-5
1-2,5	%10,5-14
2,5-4	%22-30
4-10	%41
>10	%69

**Tablo 2: Serum PSA düzeyleri için yaşa özgü frekans aralıkları, PSA referans aralığı (ng/ml)**

<b>Yaş aralığı</b>	<b>Asyalı</b>	<b>Afrika kökenli Amerikalı</b>	<b>Beyaz</b>
40-49	0-2.0	0-2.0	0-2.5
50-59	0-3.0	0-4.0	0-3.5
60-69	0-4.0	0-4.5	0-4.5
70-79	0-5.0	0-5.5	0-6.5

## **GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

PSA'nın keşfi ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle beraber küratif tedaviye gidecek hastaların seçimi önem kazanmıştır. Bu nedenle tanı anında fizik muayene bulguları, PSA değeri, ve prostat iğne biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi ışığında hastalığın lokal veya uzak yayılımlarının görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulması gerekmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin prostat kanseri evrelendirmesinde kullanılabilmesi için, o yöntemin organa sınırlı hastalığı, prostat bezi sınırlarını aşmış ve böylece kür şansını kaybetmiş hastalıktan güvenilir bir şekilde ayırt etmesi gerekmektedir (89).

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

TRUS lokalize erken evre prostat kanserini saptamada doğru bir metod olmadığı için, tarama yöntemi olarak birinci sırada önerilmemektedir (90). Prostat kanseri tanısında TRUS'un primer rolü, prostat dokusunun kanser bulundurma riski yüksek olanlarını saptamak ve biyopsiye yardımcı olmaktır.

Rektal muayene ile saptanabilen nodüllerin yaklaşık %70'i ve palpe edilemeyen kanserlerin %50'sinden fazlası hipoekoiktir. Bu hipoekojenite spesifik olmayıp inflamasyon, atrofi, hiperplazi ve hatta normal prostat dokusunda da görülebilir (90). Tümör ekojenitesi, şekli ve çevre prostat dokusuna uzanımındaki değişiklikler nedeniyle tümör volümünü belirlemede yetersizdir. TRUS beklenmeyen ekstrakapsüler yayılımı ortaya çıkarabilse de tümör yayılımını doğru bir şekilde belirleyemediği için rutin tümör evrelendirilmesinde önerilmemektedir (91). TRUS rektal tuşe ile belirlenemeyen prostat kanserinin seminal vezikül invazyonlarını saptayabilir.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT'nin prostat kanseri evrelemesinde doğruluk oranı %61-75 arasındadır (92). Tümör büyüklüğü, lokalizasyonu, ekstraprostatik uzanımı, lenfatik yayılım ve mevcut uzak metastazlar hakkında evreleme için gerekli bilgileri verir. Mesane duvarına, seminal veziküllere ve rektuma invazyonu gösterebilir. Metastatik hastalıkta akciğer, karaciğer, kemik ve retroperitoneal metastazlar da BT ile saptanabilir.

### **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

PET metabolik aktivite ile organdaki hasarı gösteren yeni bir yöntemdir. Mevcut çalışmalar bu yöntemin lenf nodu, ekstraprostatik yayılım ve tedavi sonrası rölapların değerlendirilmesinde yararlı olacağını belirtmektedir (93).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)**

MRG'nin erkek pelvisindeki en önemli rolü prostat kanseri evrelemesi üzerinedir. Bu konuda MRG tüm diğer yöntemlere göre üstündür (94). Preoperatif kanser lokalizasyonunu belirlemede endorektal MRG'nin TRUS ve parmakla rektal muayeneye göre üstün olduğu belirtilmiştir (95). Tümörün prostat kapsülü ötesine yayılımını göstererek gereksiz cerrahi girişimlerin önüne geçebilir. Prostat sınırları, periprostatik venler, seminal vaziküller, lenf nodları ve şüpheli kemik metastazları değerlendirilebilir.

### **X-Ray Görüntüleme**

Kemik radyografileri metastazları saptamada spesifik değildir. Grafilerde osteoblastik ve daha az sıklıkla osteolitik lezyonlar izlenir. Akciğer grafisi hastalığın evrelendirmesinde önemli bilgiler sağlamasından dolayı tüm hastalara rutin olarak uygulanmalıdır (90).

### **Nükleer Sintigrafi**

Çoğunlukla kemik metastazlarının saptanması amacıyla kullanılmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda monoklonal antikor kullanılarak prostat kanserinin doğru evrelendirilmesinde geleceğe yönelik umut veren sonuçlar alınmıştır. Metastatik lenf nodunun saptanmasında da nükleer görüntüleme yararlanan çalışmalar vardır. Prostat kanserinden ölenlerin %85'inde aksiyel iskelet tutulumu mevcuttur (71). Kemik metastazlarını saptamada en etkili yöntem kemik sintigrafisidir. Gleason skoru 5'in altında veya PSA 15 ng/ml altında kemik sintigrafisinin gereksiz olduğu belirtilmiştir . Ayyathurai ve ark.(96) ise kemik sintigrafisinin <T4, PSA<20 ng/ml ve Gleason skoru <7 olan ve major bir iskelet semptomu olmayan hastalarda güvenle uygulanmayabilir sonucuna varmışlardır.

## Prostat Biyopsisi

Bugün için prostat biyopsileri TRUS eşliğinde yapılmaktadır. Başlangıçta TRUS eşliğinde prostattan sistematik olarak parasagittal planda, prostatın her iki tarafından taban, orta bölge ve apikalden olmak üzere toplam 6 biyopsi alınmış ve bunun neticesinde PRM normal olup serum PSA düzeyi 4-20 ng/ml olan hastaların yaklaşık %25'inde prostat kanseri saptanmıştır. Buna ek olarak birinci biyopsisi negatif olan hastaların da %20'inde 2. biyopside prostat kanseri tanısı konulmaktadır. Sadece hipoekoik lezyon biyopsileri ile kıyaslandığında da tanı oranı çok daha yüksektir. Bu teknik ile prostat kanseri insidansı PSA: 4-10 ng/ml olanlarda %20-30, PSA >10 ng/ml olanlarda ise %50-67 olarak bildirilmiştir (97).

Standart "sextant" biyopsiye ek olarak uzak sağ ve sol lateral bölgelerden ikişer adet ve orta hattan da 3 adet ek biyopsi örneklerinin alınması ile prostat kanseri tanı oranında %35'lik bir artış bildirilmiştir. Bunlara ek olarak son yıllarda satürasyon biyopsisi tekniği de kullanılmaktadır. Önceden yapılan ve negatif olan 2 biyopsi sonrası 24 kor biyopsi ile %33 oranında prostat kanseri tanısı bildirilmektedir (90).

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

## EVRELEME

Prostat karsinomunun evrelemesinde iki amaç vardır: Prognozu tayin etmek ve hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi belirlemek (89). Prostat karsinomu için yapılan TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) ortak verilerine dayanmaktadır (98). Bu verilere göre "p" ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmasını simgeler (pTNM). Klinik evreleme, genellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından, parmakla rektal muayene, serum tümör belirleyicileri, tümör derecesi ve görüntüleme

yöntemleri ile değerlendirilmesidir. Patolojik evreleme ise makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayandırılır (99). Patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha faydalıdır. Çünkü tümör volümü, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, vezikülo seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verir (89,100).

## **Prostat karsinomunda klinik ve patolojik evreleme**

### **Primer tümör (T)**

#### **Klinik**

**TX** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0** Primer tümör bulgusu yok

**T1** Palpasyonla ya da görüntüleme ile klinik olarak belirgin olmayan tümör

**T1a** Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör

**T1b** Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha fazlasında tümör

**T1c** Yükselmiş PSA gibi nedenlerle yapılan iğne biopsilerinde saptanan tümör

**T2** Prostat içinde sınırlı tümör\*

**T2a** Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör

**T2b** Bir lobun yarısından fazlasını tutan fakat iki lobu tutmayan tümör

**T2c** Her iki lobu tutan tümör

**T3** Prostat kapsülü boyunca yayılan tümör\*\*

**T3a** Ekstrakapsüler yayılım (tek ya da iki taraflı)

**T3b** V. seminalis (lere) yayılan tümör

**T4** Tümör, v. seminalis dışındaki komşu yapılara da fikse olmuş veya yayılmıştır:

Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar.

\* İğne biyopsisi ile bir ya da iki lobda saptanan tümör, palpe edilemiyor ya da görüntüleme ile güvenilir olarak gösterilemiyorsa T1c olarak sınıflandırılır

\*\* Prostat apeksine ya da kapsül içine invazyon (dışına değil), T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır

### **Patolojik (pT)**

**pT2\*** Organa sınırlı

**pT2a** Tek taraflı, bir lobun yarısını veya daha azını tutan

**pT2b** Bir lobun yarısından fazlasını tek taraflı tutan fakat her iki lobu tutmayan

- pT2c** Çift taraflı hastalık
- pT3** Kapsül dışına yayılım
- pT3a** Kapsül dışına yayılım
- pT3b** V. seminalis invazyonu
- pT4** Mesane, rektum invazyonu
- \* Patolojik T1 evrelemesi yoktur

#### **N- Bölgesel Lenf Düğümler**

- NX** Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
- N0** Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
- N1** Tek bir nodül ve çapı  $\leq 2$  cm
- N2** Tek bir nodül  $\geq 2$ cm  $\leq 5$  cm
- N3** Tek veya birden fazla 5 cm den büyük nodül

#### **M- Uzak Metastaz**

- MX** Uzak metastaz değerlendirilemiyor
- M1** Uzak metastaz var
- M1a** Bölgesel lenf nodları dışında tutulum var
- M1b** Kemiklerde metastaz var
- M1c** Kemik metastazı olsun/ olmasın başka bölgelerde metastaz var

## **LOKALİZE PROSAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Prostat kanserinin, prevalansında, insidansında, morbidite ve mortalite oranlarında geniş farklılıklar izlenmektedir (101). Yapılan otopsi çalışmalarında 40-50 yaş arası erkeklerin 1/3 ile 1/4' ünde mikroskopik prostat kanseri odağı saptanırken, Amerika' da bir erkeğin klinik prostat kanserine yakalanma oranı %16 ve bu hastalıktan ölme ihtimali ise % 3

olarak saptanmıştır (2,3). Buna göre bazı hastalara belki de yaşabilecekleri tedaviye ait komplikasyonlar nedeniyle, hiç tanı konulmaması daha yararlı olacaktır (101).

Tümörün prostat içine sınırlı olduğu evre lokalize evre olarak adlandırılır ve küratif tedaviden en fazla fayda sağlayacak olan hastalar bu gruptadır. Görüntüleme yöntemlerinin yetersizliği nedeniyle bu evreyi doğru olarak tahmin edebilmek her zaman mümkün değildir. Bu amaçla bir takım nomogramlar geliştirilmiştir (101). Partin tablolarında preoperatif PSA, klinik evre, biyopsi Gleason Skoru kullanılarak patolojik spesimende organa sınırlılık, prostat dışı yayılım, veziküloseminalis tutulumu ve lenf nodu pozitifliği ihtimali tahmin edilmeye çalışılmaktadır (102). Ayrıca Kattan nomogramları preoperatif verilerle 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımı tahmin etmede kullanılır (103).

Lokalize evre prostat kanserinde mevcut tedavi alternatifleri: yakın izlem, aktif izlem, radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi, brakiterapi, hormonoterapi ve kriyoterapi gibi tedavi metodlarının içinde olduğu diğer tedavi modalitelerini içerir (101).

Yakın izlem (watchfull waiting) hastanın metastatik evreye gelene kadar takibini ve bu evrede palyatif olarak hormonoterapi ile tedavisini içerir. Yakın izlemi, radikal prostatektomi ile karşılaştıran prospektif, randomize bir çalışmanın sonuçlarına göre yakın izlem uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha fazla lokal kanser progresyonu, metastaz sapatırken, genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım oranları anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (104). Bu nedenle yakın izlem seçeneği, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan ve iyi prognostik faktörleri olan ( Gleason Skoru 2-5) arası hastalar için saklanmalıdır (101).

Aktif izlem ise yakın izlemden farklı olarak, hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden, tedavinin olası komplikasyonlarının bir süreye kadar daha yaşanmasını önlemek amacıyla, tedaviyi ertelemek anlamındadır. Aktif izlem uygulanabilmesi için çeşitli gruplarca değişik protokoller ortaya atılmıştır (101). D'Amico ve arkadaşlarının Gleason 6 ve altında T1c-T2a ve PSA <10 ng/ ml ölçütlerinden oluşan düşük risk grubu ve Epstein ve arkadaşlarının eklediği kanserli kor sayısının 2 veya daha az olması ve kor/kanser oranının <%50 olması gibi 'klinik önemsiz kanserin' sıkı ölçütleri bu protokollerde kullanılmaktadır. Hastalar genellikle yılda iki kez PSA ve PRM takibi ve yıllık biyopsilerle progresyon açısından incelenir. Gleason 4 veya 5 paternlerinden biri mevcut olduğunda, iki biyopsi korundan daha fazlasında tümör saptanmışsa, veya bir biyopsi korunda % 50' den fazla tümör izlenmişse müdahale gereklidir (101). Aktif izlem protokollerindeki hastalarda ortalama olarak 5 yıl içinde %25-50 oranında progresyon geliştirirler. Bu anlamda aktif izlemin

hastalarda güvenli olarak kullanılabilmesi için günümüzde yeterli prognostik parametreler olamaması nedeniyle, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (101).

Eksternal radyoterapide gamma radyoaktif ışınları prostat ve etrafındaki dokulara yönlendirilir. Mesane ve rektuma olabilecek hasarı azaltmak amacıyla '3 boyutlu konformal radyoterapi' ve 'yoğunluk ayarlı' radyoterapi geliştirilmiştir. PSA değeri yüksek olan ve Gleason skoru yüksek olan hastalar, radyoterapi ile birlikte androjen baskılamasından fayda görebilirler. Radikal prostatektomi ile radyoterapinin onkolojik sonuçlarını karşılaştıran geçerli çalışmalar olmamasına rağmen radikal prostatektomi radyoterapiden etkin görünmektedir.

Brakiterapi ile de radyoaktif tohumlar direkt olarak prostatın içine verilerek rektum ve mesane korunmuş olur. Uygulanması göreceli olarak kolaydır ve popülerliği gün geçtikçe artmaktadır. Bununla birlikte yüksek risk taşıyan ve prostat hacmi büyük olan hastalarda nadiren kullanılır.

Primer androjen baskılaması, bu evre hastalarda hiçbir zaman küratif değildir ancak ileri derecede komorbiditesi bulunan ileri yaşlı hastalarda ve hiçbir küratif tedavinin kabul edilmediği durumlarda remisyon süresini artırmak amacıyla kullanılabilir (101)

### **Radikal Prostatektomi**

Radikal perineal prostatektomi ilk olarak 1904'de Hugh Hampton Young tarafından yapılmıştır ve radikal retropubik yaklaşım ilk olarak 1945'de Millin tarafından tanımlanmıştır. Ancak prosedür inkontinans ve impotans gibi sıklıkla oluşan komplikasyonlar nedeniyle popüler olmamıştır. Pelvisin cerrahi anatomisinin daha iyi anlaşılması radikal prostatektominin yeniden doğuşuna neden olmuştur. Dorsal ven kompleksinin anatomisinin tanımlanmasıyla, cerrahi teknikte operatif kan kaybının azalmasını sağlayan modifikasyonlar yapılmıştır. Bununla birlikte görüntünün daha iyi olması, idrar yolunun rekonstrüksiyonunun daha iyi yapılmasını ve kontinansın daha iyi olmasını sağlayan daha hassas apikal disseksiyon yapılmasına olanak sağlamıştır. Anastomoz öncesi mesane mukozasının eversiyonu, mukazaların karşı karşıya gelmesini temin eder. Anatomik disseksiyonlar, prostat apeksinin anatomisini ve bunun distal üretral sfinkterik mekanizma ile olan ilişkisini daha iyi anlamamıza imkan sağlamıştır. Kavernöz sinirlerin izlediği yolun tanımlanması, potensin korunmasını sağlamak amacıyla cerrahi teknikte modifikasyonlar yapılmasına neden olmuştur (51).

Radikal prostatektomideki birincil amaç kanseri tamamen çıkarmaktır. Negatif cerrahi sınırlarla birlikte organa sınırlı hastalık, biyokimyasal rekürrens (ölçülebilir PSA), lokal progresyon, metastazlar, kanser spesifik sağkalım ve total sağkalım kanser kontrolünde önemli sonuçlanım noktalarıdır. Klinik ve patolojik özelliklere göre progresyonsuzluk oranları değişmektedir. Tümör evresi, Gleason skoru, preoperatif PSA seviyesi, tanı yılı ve tedavi bağımsız klinik prognostik faktörlerdir. Organ sınırlı olamayan hastalık, perinöral veya lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüller yayılım, cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği, veziküloseminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı kötü prognostik özelliklerdir. Biyokimyasal rekürrens tedavi sonuçlarını değerlendirmede sıklıkla kullanılır, bununla birlikte biyokimyasal rekürrens sonrası her hastada biran önce metastaz gelişmez. Catolona'nın ilk serilerinde kanser progresyonsuz sağkalım, organ sınırlı hastalık için %85, ekstrakapsüller yayılım olanlarda %65, ekstrakapsüller yayılım ve cerrahi sınırdaki tümör pozitifliğinde %55, vezikülo seminalis invazyonunda %25 ve lenf nodu tutulumunda % 10 olarak saptanmıştır (101).

Radikal prostatektomi morbiditesi önem arzeder ve kısmen cerrahın tecrübesiyle ilgilidir. İntraoperatif komplikasyonlar, kan kaybı, rektal yaralanma ve üretral yaralanmadır. Kan kaybı retropubik yaklaşımda, perineal yaklaşıma nazaran daha sık görülür çünkü teknik olarak dorsal ven kompleksi kesilmektedir. Rektal yaralanma, retropubik yaklaşımda nadiren oluşur ve perineal yaklaşımda daha sık görülür ancak genellikle sekel kalmaksızın, hemen onarılabilir. Üretral yaralanma oldukça nadirdir. Perioperatif komplikasyonlar, derin ven trombozu, pulmoner emboli, lenfösel oluşumu ve yara enfeksiyonunu içerir. Geç komplikasyonlar üriner inkontinans ve impotansdır. Bu hastalarda total üriner inkontinans nadiren (<%3) görülmesine rağmen, stres üriner inkontinans hastaların %20'sine kadar görülebilir. Cerrahi sonrası inkontinans yavaş yavaş geri döner. Hastaların %50'si ilk 3 ayda, %75'i 6 ayda ve geri kalanı 9-12 ayda kontinans hale gelir. Yaş kontinans hale gelmek için en önemli faktördür. Cerrahi öncesi potent ve seksüel olarak aktif olan hastalarda tek veya her iki nörovasküler paketin korunması erektil fonksiyonun korunmasını sağlayabilir. Ancak lokalize prostat kanserli olduğu varsayılan hastalarda ekstrakapsüller yayılım sık rastlanan bir bulgu olduğu için sinir koruyucu cerrahi selektif olarak uygulanmalıdır. Eğer ekstrakapsüller yayılım varsa nörovasküler paketin korunması tümör rekürrensini olasılığını artırır. Cerrahi sonrasında potensin korunması yaşa, cerrahi öncesi seksüel fonksiyona ve bir veya her iki nörovasküler paketin korunmasına bağlı olarak değişir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre 60 yaşın altında olan ve her iki sinirin korunduğu hastalarda potensin korunma oranları %40-

%82 arasında iken tek sinir korunduğunda bu oranlar %20-%60'a düşer. Yaşları 60 ve 69 arasında olan erkeklerde potensin korunma oranları her iki sinir korunduğunda %25-%75 ve tek sinir korunduğunda ise %10-%50 arasında değişir. Seksüel fonksiyonun tekrar kazanılması cerrahiye takiben 6-12 ay sonra olur (51).

Son zamanlarda laparoskopik ve özellikle robotik yöntemle radikal prostatektomi gündeme gelmektedir. Konvansiyonel yöntemle göre daha az kanama, daha iyi görüntüleme, daha az postoperatif ağrı ve kısa hastane kalış süresi sunsa da operasyonun sonuçları açısından hasta için fark yaratmamaktadır (101)

### Radikal Prostatektomi Sonrası Cerrahi Sınırdaki Tümör Pozitifliği

CST pozitifliğinin tanımı değişiklik gösterse de, tümörün boyalı cerrahi sınıra uzanması şeklindeki tanımlar genel kabul görmektedir. Her zaman için doğru olmasa da CST olması tümörün tamamen çıkarılmadığını düşündürmektedir.

CST pozitifliği, patolojik örneklem sırasında oluşan artefaktlar, yanlışlıkla prostat içine insizyon nedeniyle ya da rezeksiyon limitlerinin gerisine uzanan bir ekstraprostatik tümöre olan insizyon nedeniyle olmaktadır. Patolojik inceleme yöntemi de ayrıca CST konusunda farklılık yaratabilir.

Kapsül insizyonu ve CST (iyatrojenik) durumu tahmin edilebilmesi zor bir durumdur ve cerrahi teknik ile ilgilidir. Prognozun iyatrojenik olmayan duruma göre daha iyi olması beklenir. Prostat kanseri cerrahisi sırasında prostatik fossanın anatomisi, prostatik kapsül ile cerrahi sınırlar arası mesafeyi 2-3 mm' ye sınırlar. Örneğin distal cerrahi sınır, ürogenital diafram tarafından sınırlandırılmıştır ve bu nedenle üretra diseksiyonunu apekse yakın olarak yapmak faydalıdır. Tümörün prostat dışına yayıldığı durumlarda, cerrah tümör içine insizyonlar yapabilir. Bu durum cerrahi teknikten çok tümörün yaygınlığıyla ilişkilidir. PSA 10ng/ml ve üzeri, Gleason skoru 7 ve üzeri, biyopside birçok kor tutulumu olan ve ileri klinik evreli hastalar CST pozitifliği açısından artmış risk altındadırlar (105)

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

1998 ile 2008 yılları arasında kliniğimizde lokalize prostat kanseri tanısı koyularak retropubik radikal prostatektomi ve bilateral lenfadenektomi yapılan 126 hasta çalışma gurubuna alındı. RRP operasyonu kliniğimizde, 6 uzman doktor tarafından gerçekleştirilmiştir. Operasyon öncesi PSA veya biyopsi gleason skoruna ulaşılamayan 17 hasta ve operasyon sonrası patoloji değerlendirilmesine ulaşılamayan 9 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil olan ilk 27 hasta 2004' den önce 73 hasta ise son 5 yılda opere edilmiştir.

Tüm hastalara ameliyat öncesi ayrıntılı fizik muayene, PSA değerlendirmesi, TRUS eşliğinde biyopsi yapılmıştır. Evreleme için TNM 2002 sınıflaması kullanılmıştır. Serum PSA değeri 10 ng/ml den fazla olan hastalara bilgisayarlı tomografi, PSA değeri 20 ng/ml den fazla olanlara kemik sintigrafisi çekilmiştir.

Bütün hastaların PSA değerleri parmakla rektal muayeneden ve TRUS eşliğinde biyopsiden önce ölçülmüştür. Hastanemizde elde edilen serum değerleri 'Hybritech Tandem-R PSA monoklonal immünoradyoterapi' tekniği ile biyokimya laboratuvarında saptanmış olup kan örnekleri standart olarak PRM öncesinde alınmıştır. Polikliniğe başvuran hastalara parmakla rektal muayene yapılmış ve tuşe bulguları not edilmiştir.

Tüm hastalarda TRUS incelemesi ve aynı seansta uygulanan biyopsi işlemi, hastaların sol lateral dekübit pozisyonda olması sağlanarak gerçekleştirilmiş olup 7 MHz. Biplan transrektal probu bulunan Toshiba Medical Systems USG cihazıyla gerçekleştirilmiştir. Tüm biyopsiler tam otomatik biyopsi tabancası ve 18 gauge biyopsi iğnesi kullanılarak yapılmıştır. Biyopsilerde örnekleme parasagittal plan kullanılarak başlıca prostat tabanı ve apeksin her iki tarafından olmak üzere 8 ve 10 kadran örnekleme protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Elde edilen örnekler formol bulunan 'Eppendorf' tüplerine konularak patolojik inceleme için hazırlanmıştır.

TRUS eşliğinde alınan biyopsi parçalarının ve RRP sonrası elde edilen spesmenlerin histopatolojik incelemeleri S.B. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde yapılmıştır. Biyopsi örneklerinin değerlendirilmesiyle Gleason paterni, skoru ve tümör lokalizasyonları belirlenmiştir. Cerrahi materyal en az 24 saat %10'luk formaldehit ile tespit edilmiş ve cerrahi sınırların belirlenmesi amacıyla tüm dış yüzeyi siyah çini mürekkebi ile boyanmıştır. Önce distal (apikal) ve proksimal (mesane boynu) cerrahi sınırlar alınmıştır.

Distal ve proksimal cerrahi sınır 0.5 cm'lik bir bölümü ampute edilerek ayrılmıştır, konizasyon şeklinde dilimlenerek tümü yan yatırılarak işleme alınmıştır. Veziküloseminalisler; prostat ile birleşme yerlerinden örnekler yapılarak sağ ve sol olarak işleme alınmıştır. Alınan dokularda v.seminalis-prostat geçişi görülmüştür. Daha sonra prostat tam örnekleme işlemine alınmıştır. Prostat dokusu apeksden (distalden) proksimale (mesane boynuna) olacak şekilde 3mm aralarla dilimlenmiştir. Her bir dilim ayrı ayrı makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Distalden proksimale, sağ ve sol anterior ve posterior olarak kodlanıp, her bir dilim kasetlere sığacak boyuta gelecek şekilde kesilerek işleme alınmıştır. Rutin işlemlerden geçirilerek parafine gömülen bloklardan 4-5 mikron kalınlıkta kesiler elde edilen preparatlar Hematoksilen-Eozin ile boyanmıştır. Cerrahi materyal Gleason grade ve skor, yüksek dereceli PİN, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstraprostatik yayılım, cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği açısından değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analizler: Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) istatistiksel analiz programında yapılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama ve standart sapma, Kesikli değer alan değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile birlikte frekans dağılımları ile ifade edilmiştir Kesikli değer alan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. PSA ya ilişkin duyarlılık, özgüllük ve kesim noktası değerlerinin hesaplanması için ROC Analizi kullanılmıştır.

## BULGULAR

1998 ve 2008 yılları arasında kliniğimizde radikal retropubik prostatektomi uygulanmış 100 hastada klinik evre, PSA ve biyopsi Gleason skorunun, cerrahi sınırdaki tümör pozitifliğine olan etkisinin araştırıldığı çalışmada hastaların ortalama yaş ve PSA değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Hastaların yaş ve PSA ortalamaları**

	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Yaş</b>	64,6	6,08	66	50	77
<b>PSA</b>	11,5	10,22	9,1	0,4	69,72

Ortalama yaş 64,6 olarak saptandı. En genç hasta 50 yaşında iken, en yaşlı hasta 77 yaşında bulundu. Hastaların PSA ortalaması 11,5 ng/dl olarak hesaplanırken, en düşük PSA değeri 0,4 ng/dl, en yüksek PSA değeri ise 69,72 ng/dl olarak bulundu.

Hastaların yaş, PSA ve klinik evrelerine göre sınıflandırılmaları ise Tablo 2’de gösterilmektedir.

**Tablo 2: Hastaların yaş, PSA , klinik evre ve biyopsi Gleason skorlarına göre sınıflandırılmaları**

		<b>Hasta Sayısı</b> <b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b>	<b>&lt;60</b>	25	25
	<b>60-70</b>	59	59
	<b>&gt;70</b>	16	16
<b>PSA</b>	<b>&lt;10ng/ml</b>	57	57
	<b>10-20ng/ml</b>	31	31
	<b>&gt;20ng/ml</b>	12	12
<b>Klinik Evre</b>	<b>T1c</b>	50	50
	<b>T2a</b>	18	18
	<b>T2b</b>	8	8
	<b>T2c</b>	24	24
<b>Biyopsi Gleson Skoru</b>	<b>&lt;7</b>	73	73
	<b>≥7</b>	27	27

Hastalar yaş dağılımlarına göre incelendiklerinde 60 yaşın altında olanların sayısı 25, 60 ile 70 arasında olanların sayısı 59, 70 yaşından büyük olanların sayısı 16 olarak hesaplanmıştır. PSA değeri 10 ng/dl'nin altında olan 57 hasta bulunurken, 10-20 ng/dl arası 31 hasta, 20 ng/dl'nin üzerinde 12 hasta bulunmuştur. T1c klinik evresinde olan hastaların sayısı 50 iken, T2a evresinde 18, T2b evresinde 8, T2c evresinde 24 hasta bulunmuştur. Gleason skoru 7'nin altında 73 hasta saptanırken, Gleason skoru 7 ve üzerinde olan hastaların sayısı 27 olarak saptanmıştır.

Operasyon sonrası Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, veziküloseminalis tutulumu, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği yönünden hastaların dağılımı tablo 3'de belirtilmiştir.

**Tablo 3: Operasyon sonrası bulgulara göre hastaların dağılımı**

	<b>Hasta Sayısı n</b>	<b>%</b>
<b>Patoloji Gleason skoru</b>		
<7	46	46
≥7	54	54
<b>Ekstraprostatik yayılım</b>	38	38
<b>Veziküloseminalis tutulumu</b>	14	14
<b>Lenf nodu tutulumu</b>	2	2
<b>Cerrahi sınırdaki tümör (CST)</b>	30	30

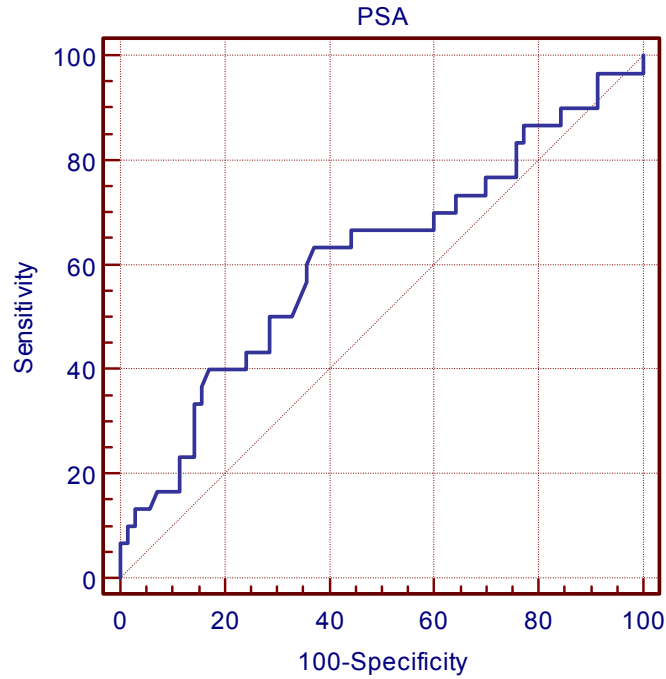
Operasyon sonrası Gleason skoru 7'nin altında olan hastaların sayısı 46 olarak bulunurken, Gleason skoru 7 ve üzerinde olan hastaların sayısı 54 olarak bulunmuştur. Hastaların 38'inde ekstraprostatik yayılım saptanırken, veziküloseminalis tutulumu olan 14 hasta, lenf nodu tutulumu olan 2 hasta saptanmıştır. CST pozitifliği 30 hastada bulunmuştur.

**Tablo 4: CST ( n:30) ve patolojik evre arasındaki ilişki**

<b>Patolojik evre</b>	<b>Tüm hastalar (%)</b>	<b>CST n (%)</b>
<b>pT2</b>	60 (60)	8 (13,6)
<b>pT3a</b>	23 (23)	12 (52,2)
<b>pT3b</b>	14 (14)	8 (57,1)
<b>pT4a</b>	3 (3)	2 (66,2)

Tablo 4' de hastaların patolojik evrelerine göre dağılımları ve CST pozitifliğiyle patolojik evrenin ilişkisi görülmektedir. Patolojik evrelemeye göre hastaların 60'ı pT2, 23'ü pT3a, 14' ü pT3b ve 3'ü pT4a olarak saptanmıştır. PT2 evresindeki hastaların %13,6'sında CST pozitifliği saptanırken, pT3a evresinde %52,2, pT3b evresinde %57,1, pT4a evresinde %66,2 oranında CST pozitifliği saptanmıştır.

**Tablo 5: CST için PSA değerinin kesim noktası ROC analizi**



Tablo 5’de CST için PSA değerinin kesim noktası değerlendirilmiştir. Preoperatif serum PSA değeri ve CST için ROC analiziyle elde edilen PSA değerinin kesim noktası >9,84 olarak hesaplanmıştır ve eğri altında kalan alan 0,612 olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ , sensitivite: 63,5, spesifite: 62,9).

**Tablo 6 : Preop PSA ve CST arası ilişki**

		PSA				P	
		≤ 10 ng/ml		> 10ng/ml			
		n	%	n	%		
CST	(-)	45	(78,9)	25	(58,1)	n(70)	0,025
	(+)	12	(21,1)	18	(41,9)	n(30)	

Pearson Khi-kare testi  $p<0.05$

Tablo 6’da Preop PSA ve CST arasındaki ilişki gösterilmektedir. Preoperatif serum PSA değerleri 10 ng/ml ve altında olan hastaların %21’inde CST saptanırken 10 ng/ml üzeri olan hastalarda ise bu değer %41,9 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 7: Biyopsi Gleason Skoru ve CST arası ilişki**

		Biyopsi Gleason Skoru				P	
		<7		≥7			
		n	%	n	%		
CST	(-)	55	(75,3)	15	(55,6)	n(70)	0,055
	(+)	18	(24,7)	12	(44,4)	n(30)	

Pearson Khi-kare testi  $p>0.05$

Tablo 7’ de biyopsi Gleason skoru ve CST arası ilişki görülmektedir. Hastalar CST bakımından biyopsi Gleason skoruna göre değerlendirildiğinde Gleason skoru 7 ve altında olan hastalarda %24,7 oranında CST saptanırken, Gleason skoru 7’nin üzerinde olanlarda % 44,4 oranında CST saptanmıştır. Gleason skoru 7 den fazla olanlarda daha yüksek oranda CST saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 8: Klinik evre ve CST arası ilişki**

		TNM evrelemesi				P	
		T1c		T2			
		n	%	n	%		
CST	(-)	40	(80,0)	30	(60,0)	n(70)	0,029
	(+)	10	(20,0)	20	(40,0)	n(30)	

Pearson Khi-kare testi  $p<0.05$

Tablo 8’ de Klinik evre ve CST arasındaki ilişki görülmektedir. T1c evresindeki hastalarda CST oranı %20 olarak bulunurken T2 evresindeki hastalarda ise % 40 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 9 : PSA ve Biyopsi Gleason skoru birlikte kullanıldığında CST ile olan ilişkisi**

		PSA ve Biyopsi Gleason Skoru				P	
		PSA≤ 10 ng/ml ve Gls <7		PSA>10 ng/ml veya Gls ≥7			
		n	%	n	%		
CST	(-)	61	(73,5)	9	(52,9)	n(30)	0,092
	(+)	22	(26,5)	8	(47,1)	n(70)	

Pearson Khi-kare testi  $p>0.05$

Tablo 9’da PSA ve biyopsi Gleason skoru birlikte incelendiğinde CST ile olan ilişki incelenmiştir. Gleason skoru 7 ve altında olan ve aynı zamanda PSA değeri 10ng/ml ve altında olan hastalarda CST oranı %26,5 olarak saptanırken, Gleason skoru 7’nin üzeri veya PSA değeri 10 ng/ml’ den fazla olan hastalarda CST oranı %47,1 olarak saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.( $p>0.05$ )

**Tablo 10 : Operasyon sonrası Gleason Skoru ve CST ilişkisi**

		Patoloji Gleason Skoru				P	
		<7		≥ 7			
		n	%	n	%		
CST	(-)	38	(79,2)	32	(61,5)	n(30)	0,055
	(+)	10	(20,8)	20	(38,4)	n(70)	

Pearson Khi-kare testi  $p>0.05$

Tablo 10’ da Operasyon sonrası Gleason skorları ve CST arasındaki ilişki görülmektedir. Gleason skoru 7’ nin altında olan grupta CST oranı %20,8 iken Gleason skoru 7 ve üzerinde olan grupta %38,4 olarak saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ )

## TARTIŞMA

Günümüzde PSA taramasının yaygın kullanımıyla birlikte, lokalize evredeki prostat kanseri vakalarının sayısında artış yaşanmaktadır. Radikal prostatektomi klinik olarak organ sınırlı prostat kanseri olduğu düşünülen ve 10 yıllık yaşam beklentisi olan hastalar için en çok tercih edilen tedavi metodudur (101,106). Prostat kanserinin patolojik spesimende de organa sınırlı olarak bulunduğu durumda radikal prostatektomi, iyi onkolojik sonuçlar sağlar. Bununla birlikte prostat kanserinin kapsül dışına taşıdığı durumda progresyon ihtimali artar ve daha kötü prognoz beklenir. Radikal prostatektomi uygulanan hastaların bir kısmında ekstraprostatik hastalık olasıdır (107). Radikal prostatektomi uygulanan hastalarda operasyon öncesi PSA seviyesi, biyopsi Gleason skoru, patolojik evre, veziküloseminalis invazyonu, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır durumu rekürrens ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bunların içerisinde yalnızca cerrahi sınır durumu cerrahi teknikten etkilenebilir (108).

CST, klinik olarak lokalize prostat kanseri tanısıyla RP uygulanan hastalarda göreceli olarak sık karşılaşılan bir durumdur. Prostatik fossanın anatomisi nedeniyle prostatın çıkarılması geniş cerrahi sınırlara izin vermemektedir. Aslında cerrahi sınır prostatik kapsülden 2-3 mm uzaklıktadır. Pozitif cerrahi sınırı, tümörün cerrahi sınıra uzaklığının 1 mm. den az olduğu durum olarak tanımlayanlar olsa da, bir çok araştırmacı cerrahi sınır tutulumunu, tümörün prostatın boyalı yüzeyine uzanımı olarak tanımlamaktadır ve tümörün tam olarak rezeke edilememiş olabileceğini düşündüren bir bulgudur. CST'nin 3 katagorisi belirtilmiştir: (a) cerrahi rezeksiyon limitlerinin ötesinde ekstraprostatik yayılım nedeniyle; (b) diğer durumda prostata sınırlı olacakken kapsülün cerrahi insizyonu ile CST pozitif olması ve (c) apeks veya mesane boynu gibi iyi tanımlanmış bir kapsülün mevcut olmadığı alanlarda, tümörün sınıra değmesi . Bunlarla birlikte patolojik inceleme sırasında oluşabilecek artefaktlar nedeniyle de CST oluşabilir ve ayrıca değişik patoloğlar tarafından CST farklı şekilde yorumlanabilir (105,109,110).

Radikal prostatektomi sonrası CST oranları %5-43 arasında değişmektedir (111). Bizim çalışmamızda bu oran %30 olarak bulunmuştur (tablo 3) ve literatür ile uyum göstermektedir. 1982 ile 1988 arası yayınlarda CST oranı %41 olarak gösterilirken, 1994 ve 1995' te bu oran %16 seviyesine düşmüştür. T1c evresindeki hastalar ayrı olarak incelendiğinde bu oran %8'lere kadar düşmektedir.

Yıllar içinde CST oranlarındaki bu azalmada rol oynayan faktörlerin başında, RRP uygulanacak olan hastalara daha erken evrede ve daha iyi prognostik faktörlerle tanı konulmasıdır. Bizim serimizdeki hastaların yalnızca %50'sini T1c olan hastalar oluştururken,

daha düşük CST oranlarının elde edildiği Amerika Birleşik Devletleri'nde T1c olan hastaların oranı %75'tir (21,112). Çalışmalarda, klinik evrelerine göre hastalar değerlendirildiğinde T1 evresi için %17-22 ve T2 evresi için %27-40 oranında CST pozitifliği saptanmıştır (105). Bizim hastalarımızda T1c evresinde CST oranı %20 iken T2 evresinde %40 olarak bulunmuştur (tablo 8). Bu iki değer istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte bahsedilen literatür ile de uyumludur.

RRP uygulanacak olan hastalarda rekürrens gelişiminde önemli bir prognostik faktör olan ameliyat öncesi serum PSA seviyesi, operasyon sonrası CST oranıyla da ilişkilidir (105). PSA değeri 10 ng/ml seviyesine göre incelendiğinde bu değer altında olan hastalarda %8-30 oranında CST saptanırken 10 ng/ml değerinin üstünde %25-43 CST saptanır(105). Hastalarımızda CST ile ilişkisi bakımından PSA değeri kesim noktası > 9,84 olarak hesaplanmıştır ve sensitivitesi % 63,5 iken spesifitesi 62,9 olarak bulunmuştur ve literatürdeki değerlerle benzerlik göstermektedir (tablo 5). Ayrıca çalışmamızda PSA seviyesi 10 ng/ml ve altında olan hastalarda CST oranı %21, bu değer üzerinde olan hastalarda %41,9 olarak bulunmuş ve bu iki değer istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (tablo 6). Bu ilişki bakımından sonuçlarımız literatürdeki verilerle uyumluluk göstermektedir.

Biyopsi Gleason skoru da tıpkı PSA gibi, RRP uygulanacak olan hastalar için önemli bir prognostik faktördür. Biyopsi Gleason skoru 7'nin altında CST oranı %11-30, Gleason skoru 7 ve üzerinde ise CST oranı %17-43 arasında görülmektedir(105). Bizim hastalarımızda Gleason skoru 7'nin altında olan grupta %24,7 iken 7 ve üzerinde olan grupta ise %44,4 olarak saptanmıştır (tablo 7). Bizim sonuçlarımız istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte Gleason skoru yüksek olan hastalarda daha yüksek oranda CST gözlenmiştir.

RRP sonrası elde edilen patoloji spesmenlerinde Gleason skorları, biyopside elde edilen skorlarla farklılık gösterebilmektedir. Hastalarımızın %37'sinin biyopsi gleason skoru 7 ve üzerindeyken patolojik spesimde %54'ünün Gleason skoru 7 ve üzerinde bulunmuştur (tablo 2,3). Hastaların RRP sonrası Gleason skorlarıyla CST durumunu karşılatıran bir çalışmada skor 7'nin altında %10,9 CST pozitifliği saptanırken, 7 ve üzerinde %12-33 oranında saptanmıştır (108). Bizim hastalarımızda Gleason 7'nin altında oran %20,8 iken 7 ve üstünde %38,4 saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 10).

Kandırılı ve ark., biyopsi Gleason skoru 7'nin ve PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan hastalarda % 13,9 CST pozitifliği saptarken, bu değerlerin üzerinde olan hastalarda %37,9 oranında CST pozitifliği saptamışlar ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

Bizim hastalarımızda bu oranlar sırasıyla %26,5 ve %47,1 saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 9).

Tümörün prostat dışında yaygın olarak mevcut olduğu durumlarda, CST pozitifliği oranları da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada organa sınırlı evrede (pT2+) %6.8 oranında CST pozitifliği saptanırken, ekstraprostatik yayılımı olanlarda bu oran %23 olarak bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda da CST pozitiflik oranları pT2+ için %13,6 , pT3a için %52,2 , pT3b için %57,1 ve pT4a için %66,2 oranında bulunup, belenildiği gibi, patolojik evreyle beraber artış gösterdiği izlenmektedir ( tablo 4) .

RRP planlanmadan önce organ sınırlı oldukları tahmin edilen hastalarımızın % 60'ı gerçekten organ sınırlı olarak saptanmıştır. Bir başka anlamda % 40 hastamızda kapsül dışı yayılım mevcuttur. Hastalarımızın %14'ünde veziküloseminalis tutulumunun ve %2'sinde lenf nodu tutulumu olması da prostat kanserinde klinik evreleme ile patolojik evreleme arasında farklılıklar yaşanabileceğinin bir kanıtıdır (tablo 3). Partin tablolarında ameliyat öncesi klinik evre, PSA değeri ve biyopsi Gleason skoru kullanılarak patolojik evre tahmin edilmeye çalışılmaktadır (102). Ekstraprostatik tümör yayılımı ve buna eşlik eden CST pozitifliğinin prognostik önemini inceleyen bir çalışmada, sınırlı ekstraprostatik yayılımı olan ancak CST negatif olan hastalarda prognoz, organ sınırlı tümörü olan hastalarla karşılaştırabilecek ölçüde iyi olduğu saptanırken, özellikle CST pozitifliğinin eşlik ettiği prostat dışı yayılımı olan hastalarda prognoz anlamlı olarak kötü bulunmuştur (107). Partin tabloları kullanılarak prostat dışı yayılım olasılığı yüksek olan hastalarda daha geniş diseksiyonlar uygulanarak prognozlarına katkıda bulunulabilir.

CST pozitifliğini öngörmeye en önemli faktörün biyopsi sırasında saptanan pozitif korların sayısı olduğunu, bunun yanında PSA, Gleason skoru ve klinik evrenin bu öngöründe anlamlı olmadığı sonucuna varan bir çalışma olsa da (115), 2008 yılında yayınlanan bir gözden geçirmede CST pozitifliği için risk faktörleri, yüksek Gleason skoru, PSA seviyesinin artmış olması, veziküloseminalis invazyonu, kapsül invazyonu ve patolojik evre olarak sıralanmıştır (116).

Klinik ve patolojik özellikler RRP spesmenlerindeki CST pozitifliğinde belirleyici rol oynadıkları gibi, cerrahi teknik ve deneyim de ayrıca bir faktördür . Aynı iki merkezde çalışmış 26 cerrahın değişik zamanlarda 4629 hastaya ait serilerinde CST pozitifliği oranlarının %10 ile %48 arasında değiştiği görülmüştür (117). Bizim çalışmamızda incelenen toplam 100 hasta 10 sene içinde 6 değişik cerrah tarafından opere edilmişti. Vaka sayılarının yeterli ölçüde olmaması nedeniyle cerrahi deneyim ile CST arasındaki ilişkiye çalışmada yer verilmemiştir.

Sinir koruyucu yaklaşımla CST pozitifliği arasındaki ilişki açısından değişik görüşler olsa da yayınlarda sinir korunan hastalarla korunmayanlar arasında CST pozitifliği oranları bakımından fark olmadığı belirtilmektedir (117). Bununla birlikte, sinir korumaktan çok, rektum gibi hayati organları korumaya ait çabalar daha fazla CST pozitifliğiyle sonuçlanmaktadır (112).

CST lokalizasyonları yayınlarda en çok apikal ve posterior bölgede görülmektedir, kapsüler insizyon nedeniyle oluşan CST pozitifliklerinin rekürrens oranlarını pek etkilemediği düşünülmektedir. Bunun yanında gerçek cerrahi sınır pozitifliği rekürrens için bir risk faktörü olmakla beraber, ekstraprostatik yayılım, veziküloseminalis tutulumu, lenf nodu durumu, Gleason skoru gibi prognostik faktörlerle beraber düşünülmelidir (112).

CST pozitifliğinde tedavi ile ilgili görüş birliği yoktur. Erken yada geç eksternal radyoterapi, bazı olgularda faydalı olabilirken sağ kalıma katkılı olduğuna dair bir kanıt mevcut değildir. Yine de her hasta bireysel olarak düşünülmeli kötü prognostik özellikleri olan hastalarda hormonal tedavi de düşünülmelidir (112).

## SONUÇLAR

Sonuç olarak RRP sonrası CST pozitifliği nadir görülen bir bulgu değildir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, artan klinik evre ve PSA değeri ile birlikte CST pozitifliği görülme oranları anlamlı olarak artmaktadır.

Yayınlarda, ameliyat öncesi ve sonrası Gleason skorları yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla CST pozitifliği saptansa da, bizim hastalarımızda yüksek Gleason evresinde daha fazla CST oranıyla birlikte, bu ilişki istatistiksel anlamlı olarak bulunmamıştır.

RRP operasyonu planlanan hastalara, bu prognostik değerler göz önüne alınarak yaklaşımının uygun olduğunu düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Gronberg H.: Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 8;361 (9360):859-64.2003
2. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP High grade intraepithelial neoplasia and prostatic adeno carcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases..In *Vivo*. 1994 May-Jun;8(3):439-43.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E et al : cancer statics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130
4. Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL, et al: Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. *BJU Int*. 98: 1199-1203, 2006.
5. Epstein JI. Pathology of prostatic neoplasia. *Campbell's Urology*. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed). Ninth edition Philadelphia, W.B. Saunders Company, Volume 3 2874-82, 2007
6. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al : Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients. Long term results. *J Urol*. 172: 910-914, 2004
7. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: TanaghoEA, Mc Aninch JW, Eds. *Smith' s General Urology*. 16th Ed., New York: Lange Medical Books, 2004; 18-30.
8. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ et al. *Campbell's Urology*. Philadelphia , Saunders, 2007; 38-77.
9. Turner TT: The epididymis and accessory sex organs; in Lipshultz LI, Howards SS (eds):*Infertility In The Male*, ed 3, St. Louis, Mosby-Year Book Inc., 1997.
10. Guyton AC: *Textbook Of Medical Physiology*. ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co.,1986.
11. Önder AU: Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijenin (PSA) önemi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 1998;2:76-79.
12. Lilja H: A kallikrein-like serum protease in in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76: 1899-1903.
13. Coffey D: The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; inWalsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): *Campbell's Urology*, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp 221-266.

14. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(1):10-30
15. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *Br J Urol Intl* 2002; 90:162-173.
16. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları. *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1:2-9.
17. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol* 2004; 172:13-17.
18. Haenszel W and Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in United States. *JNatl Cancer Inst.* 1968;40:43-68
19. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2004.
20. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, KaplanRS. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017-1024.
21. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, Myles J, Reuther AM, Klein EA. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004; 22:300-306.
22. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer—part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1033-1039.
23. 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; 158:1427-1430.
24. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer- analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med.* 2000; 343:78-84
25. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997;8:653-657
26. Brott O. Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. *J Urol* 2002; 168:906-913.

27. Klein EA. Identification of a Novel Retrovirus in prostate cancer. American Urological Association News 2006; 11:5.
28. Zeegers MP, Jellama A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97:1894-1903.
29. Jacobsen PB, Lamonde LA, Honour M, Kash K, Hudson PB, Pow-Sang J. Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psychooncology* 2004; 13:80-85.
30. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al : Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101:2371-2490.
31. Parent ME, Siemiatycki J. Occupation and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23:138-143
32. Gun RT, Pratt N, Ryan P and Rober D. Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. *Occup Environ Med.* 2006;63(7):476-481
33. Charles LE, Loomis D, Shy CM, et al. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:683-91
34. Dennis LK and Dawson SV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72-79
35. Patel DA, Bock CH, Schwartz K, et al. Sexually transmitted diseases and other urogenital conditions as risk factor for prostate cancer: a case-control study in Wayne County, Michigan. *Cancer Causes Control.* 2005;16:263-273
36. Lightfoot N, Colon M, Krieger N, et al. Medical history, sexual and maturational factors and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2004;14:665-662
37. Shaneyfelt R, Hüsein T, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a metaanalysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(4):847-53.
38. Endogenous Hormones, 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 Feb 6; 100(3):170-83.
39. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannuci E, Ma J, Pollak M. Plasma insulin like growth factor I and prostate cancer risk. A prospective study. *Science* 1998; 279-563.
40. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101:2371-2490.

41. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North* 2003; 30(2):181-207.
42. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, Heber D. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999; 35:130-135.
43. Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyren O. Body size and prostate cancer: A 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:385-389.
44. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638
45. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines. Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92:347-355.
46. Giovannucci E, Clinton SK. Tomatoes, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:317-331.
47. Klein EA. Racing for a cure. *J Urol* 2004; 172:1773.
48. Thorpe JF, Jain S, Marczylo TH, Gescher AJ, Steward WP, Mellon JK. A Review of Phase III Clinical Trials of Prostate Cancer Chemoprevention. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007; 89(3): 207–211
49. Ni J, Chen M, Zhang Y, Li R, Huang J, Yeh S. Vitamin E succinate inhibits human prostate cancer cell growth via modulating cell cycle regulatory machinery. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:357-363.
50. Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiological studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer* 1998; 30:1-13.
51. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW Eds., *Smith's General Urology*, New York: Lange Medical Books. 2004; 367-385.
52. Eble J. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health Organization classification of tumors. *Modern Pathology* (Eble J, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, ed). Onyedinci baskı. Lyon:, IARCC Press. 359, 2004.

53. Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B., Ulbright T.M., Cubilla A.L.: Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C, 2000; 1-344
54. Epstein JI. Histopathology of prostate cancer and pathologic staging. Prostate Cancer: Principles and Practice. (Kirby R, Partin A, Feneley M, et al, ad) Birinci baskı. London, Taylor and Francis Group. 116, 2006.
55. Qian J, Woilan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol 1997; 28:143.
56. Humperey P. The prostate gland. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology (Silverberg SG, DeLejis RA, Frable WJ, et al, ed). Dördüncü baskı. Philadelphia, Churchill Livingstone. 1791, 2006.
57. Vakar-Lopez F, Czerniak B, Troncoso P. Atypical Glands Suspicious for Carcinoma Diagnosis in Needle Biopsies of Prostate: A Case Presentation and Review of the Literature With Emphasis on the Clinical Outcome. Pathology Case Reviews 2003; 8:68.
58. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. Campbell's Urology. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 3055
59. Campbell JR, Godsall JW, Bloch S: Neurologic complications in prostatic carcinoma. Prostate, 2:417-423, 1981.
60. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening. JAMA 1993; 270:948-954
61. Van Der Crujisen, Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schröder FH. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. BJU Int. 2001; 88(5):458-66.
62. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD: Quantitation of prostatic specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980;40:4658-4662.
63. Oesterling JE: Prostate specific antigen : A critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-923.
64. Veltri R, Rodriguez R: Molecular Biology, Endocrinology and Physiology of the prostate and seminal vesicles. In Campbell-Walsh Urology, edited by Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, 9 th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007:2677-2726.

65. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW: Human Kallikrein 2 (hK2) and prostate sepecific antigen (psa): two closely related, but district, kallikreins in the prostate. *Crit RevsClin Lab Sci* 1998;35:275-368.
66. Diamandis EP, Yousef GM, Luo I: The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:54-60.
67. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA: Molecular forms of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology* 1995;45:729-744.
68. Gretzer MB, Partin AW: Prostate Cancer Tumor Markers. In *Campbell-Walsh Urology*, edited by Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, 9 th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007:2896-2911.
69. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K: Prostate specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004;63:316-320.
70. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate- specific antigen level < 4.0 ng per mililiter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
71. Miller K, Abrahamsson PA, Akakura K, Debruyne FMJ, Evans CP, Klotz L: The continuing role of PSA in the detection and management of prostate cancer. *Eur Urol Supp* (6) 2007: 327- 333.
72. Catalona WJ, Loeb S: Making prostate specific antigen testing more effective. *Urol Oncol* 2006;24:177-179.
73. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C: Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *Jama* 2005;294:66-70.
74. Christensson A, Bjork T, Nillsson O: Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1 antichymotripsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100.
75. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM: Use of the percantage of free prostate spesific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.105
76. Catolona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000b;55:791.

77. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C: PSA, PSA density, PSA density of transitional zone, free/total PSA ratio and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999 ;54:517.
78. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM: Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer.:A prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000a; 55:372.
79. Pannek J, Marks LS, Pearson JD: Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:449.
80. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW,Rittenhouse HG: Free prostate spesific antigen in serum is becoming more complex. *Urology* 2002;59:797-802.
81. Stephan C, Jung K, Diamandis EP: Prostate-specific antigen, its molecular forms and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59:2-8.
82. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361:955-964.
83. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery v, et all: Complexed prostate spesific antigen, Complexed prostate spesific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate spesific antigen ratio, free to total prostate spesific antigen ratio, density of total and transitional zone prostate spesific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 2002;60:4-9.
84. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH: Prostate spesific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer spesific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004; 172:42-6.
85. Klotz L: Active surveillance with selective delayed intervention usinf PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:16-21.
86. Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G: Methods of calculating prostate spesific antigen velocity. *Eur Urol* 2007;1044-1051.
87. 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.
88. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH: Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-447
89. Carter H.B, Partin A. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Campbell's Urology* Walsh PC. Retik AB, Vaughan ED, Jr, Wein AJ (Ed): 8 th. Ed WB Saunders, 2002; vol 4: pp. 3055.

90. Terris M. Ultrasonography and Biopsy of the Prostate. Campbell's Urology. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 3038, 2002.
91. Aus G, Abbou CC. Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005; 48: 546.
92. Hricak H, Tohenty R.F. Neoplasms of Prostat Gland. Clinical Urography. (Pollack H.M, ed). Philadelphia, WB Saunders, İkinci cilt, 1381,1990.
93. Sanz G, Rjoja J, Zudaire JJ, et al. PET and Prostate cancer. J Urol 2004; 22:351.
94. Schulam PG, Kawashima A, Sandier C, at al. Urinary Tract Imaging-Basic Principles. Campbell's Urology. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 122, 2002.
95. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. J Urol 2005;174: 2158.
96. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int 2006; 76: 209.
97. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen. digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994;52:1520-1525.
98. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby 1361-1411, 2004.
99. Hekingil M. İğne biyopside yüzdelenendirme ve evrelendirme. Prostat Patolojisi Kursu, Adana, 2004: 37-41.
100. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI onclinical relevance of prosnoctic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 1122- 1126
101. Catolana W.J, Misop H. : Definitive theraphy for localized prostate cancer – an overwiev. Campbell's Urology. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) ninth edition . Philadelphia, W.B. Saunders Company, volume three , 2932, 2007
102. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology. 58: 843-848, 2001.
103. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatec-tomy for prostate cancer. J Clin Oncol. 17: 1499-1507, 1999.

104. Bill Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al : Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer . N. Eng. J. Med. 2005 ;352:1997-1984
105. Wieder JA, Soloway MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins af-ter radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 160: 299-315, 1998.
106. Ozgur A, Onol FF, Turkeri LN: Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. Int Urol Nephrol. 36: 369-373, 2004.
107. Kausik S. J, Blute M.L, Sebo T.J, et al : Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. American Cancer Soceity 2002; 36 :1215-1219
108. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 174: 903-907, 2005.
109. Obek C, Sadek S, Lai S, et al: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: Anatomic site-spe-cific pathologic analysis and impact on prognosis. Urolo-gy. 54: 682-688, 1999.
110. Bong G. W, Ritenour C.W.M, Osunkoya A.O, Smith M.T, Keane T. E. Evaluation of modern pathological criteria for positive margins in radical prostatectomy specimens and their use for predicting biochemical recurrence. BJUI 2008; 103: 327-331
111. Grafen M. The positive surgical margin after radical prostatectomy-why do we stil not really know what it means. European Urology 2006; 50 : 199-201
112. Khan M. A, Partin A, W. Surgical margin status after radical retropubic prostatectomy. BJU 2005; 95 :281-284
113. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al: Upda-ted Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. Urology 69: 1095-1101, 2007.
114. Kandıralı E, Armağan A, Özcan F, Esen T, Aras N, Tunç M. Radikal retropubik prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği ile serum PSA düzeyi ve histopatolojik kriterler arasında ilişki. Türk Üroloji Dergisi: 34(3): 291-294,2008
115. Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K et al. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. Urology 1999; 54: 689-693
116. Yang Y. Treatment of the positive surgical margin following radical prostatectomy. Chinese Medical Journal 2008; 121(4):375-379

117. Eastham J. A, Kattan M. W, Riedel E, Begg C.B, Wheeler T. M, Gergk C, Gonen M, Reuter V, Scardino P, T. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 2003 170, 1192-2295
118. Epstein JI. Pathological assesment of the surgical specimen . Urol Clin North Am 2001;28:567-94

