

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE YAPILAN PROSTAT
BİYOPSİSİNDE SAPTANAN ATİPİK SMALL ASİNER
PROLİFERASYON VE PROSTAT KANSER BİRLİKTELİĞİNİN
RADİKAL PROSTATEKTOMİDEKİ PATOLOJİK EVRELEME
İÇİN ÖNEMİ**

Dr. Murat DEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper ÖZORAK

ISPARTA - 2021

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntıları öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Alper ÖZORAK olmak üzere, Prof. Dr. Alim Koşar'a, Prof. Dr. Sedat Soyupek'e, Prof. Dr. Taylan OKSAY'a, Doç. Dr. Osman Ergün'e, Dr. Öğr. Üyesi Sefa Alperen Öztürk'e yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım; Dr. Tayfun Çiftçi'ye, Dr. Mücahit Baltık'e, Dr. Hüseyin Bıçakcıoğlu'na, Dr. Sabri Aydemir'e, Dr. Kadir Eryılmaz'a, Dr. Osman Mert Yirmibeş'e, Dr. Mustafa Bozlu'ya teşekkür ederim.

Yine bu süreçte ailemden daha çok vakit geçirdiğim, bir aile olmanın sevincini yaşadığım servis, ameliyathane ve poliklinikte birlikte çalıştığım hiç bir zaman desteklerini esirgemeyen Süleyman Demirel Üniversitesi Üroloji ailesi mensuplarına fedakarca çalışmalarından dolayı minnettarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde fevkalade bir çaba gösteren, eşsiz bir fedakarlık örneği ortaya koyan sevgili annem Makbule ve babam Alaettin Demir'e, ablalarım

Sonsuz teşekkürlerimle..

Dr. Murat Demir
ISPARTA-2021

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostatın Embriyolojisi ve Histolojisi	2
2.2. Prostatın Fizyolojisi.....	4
2.3. Prostatın Anatomisi	5
2.4. Prostat Kanseri	7
2.4.1. İnsidans ve Mortalite	7
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.4.3. Semptom ve Belirtiler	10
2.4.4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri	11
2.4.5. Prostat Kanseri Patolojisi.....	14
2.4.6. Prostat Kanserinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.4.7. Prostat Kanserinde Evreleme.....	21
2.4.8. Prostat Kanseri Risk Grupları	22
2.4.9. Prostat Kanseri Tedavisi	24
3. GEREÇ-YÖNTEM	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	40
SONUÇ.....	45
ÖZET.....	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Yaşa göre değişen PSA referans aralıkları.....	12
Tablo 2. Prostat kanseri sınıflaması	15
Tablo 3. International Society of Urological Pathology” ISUP Evreleri.	18
Tablo 4. Prostat kanseri TNM evrelemesi.....	22
Tablo 5. D’Amico risk sınıflaması	23
Tablo 6. EAU 2020 kılavuzuna göre risk sınıflaması	23
Tablo 7. NCCN versiyon 2.2019 kılavuzuna göre risk sınıflaması.....	23
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların prostat biyopsisi özellikleri	29
Tablo 9. Hasta gruplarının yaş, PSA, sPSA ve prostat ağırlığı değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları	31
Tablo 10. Hasta gruplarının sPSA/PSA değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları	32
Tablo 11. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	32
Tablo 12. Prostat Biyopsisi odak noktalarının dağılımı ve hasta grupları arasındaki farklar.....	33
Tablo 13. TRUS-Bx materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	35
Tablo 14. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları	35
Tablo 15. TRUS-Bx ve RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları	36
Tablo 16. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	36
Tablo 17. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	37
Tablo 18. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları	37
Tablo 19. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları	38
Tablo 20. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	38
Tablo 21. Hasta gruplarının RP tümör evreleri ile araştırma değişkenleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Klasik 12 kadran biyopsi yapılma diyagramı	14
Şekil 2. 2005 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Modifiye Gleason Sistemi	17



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADT	Androjen deprivasyon tedavisi
AFMS	Anterior fibromusculer stroma
AR	Androjen reseptörü
ARİ	Androjen reseptör inhibitörü
ASAP	Atipik small asiner proliferasyon
AUA	American Urological Association
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BPH	Benign prostat hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DHT	Dihidrotestosteron
Dk-MRI	Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERSPC	The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FDG	Florodeoksiglikoz
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GS	Gleason skoru
HGPIN	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
HIFU	Yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrason
IPSS	Uluslararası prostat semptom skoru
ISUP	International Society of Urological Pathology
IVP	İntravenöz piyelografi
KT	Kemoterapi
LHRH	Lüteinizan hormon salgılatıcı hormon
LN	Lenf nodu
MAB	Maksimal androjen blokajı

MpMRI	Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopisi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NVD	Nörovasküler demet
PCA	Prostat Adenokarsinomu
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PIN	Prostatik intraepitelyal neoplazi
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PRM	Parmakla rektal muayene
PSA	Prostat spesifik antijen
PSAD	PSA dansitesi
PSADT	PSA ikilenme zamanı
PSMA	Prostat spesifik membran antijeni
PZ	Periferik zon
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
RF	Radyofrekans
RP	Radikal prostatektomi
RT	Radyoterapi
SV	Seminal vezikül
SVI	Seminal vezikül invazyonu
SWOG	Southwest Oncology Group T Testosteron
TNM	Tümör, nod, metastaz
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TRUS-Bx	Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi
TUR-P	Transüretral prostat rezeksiyonu
TVKS	Tüm vücut kemik sintigrafisi
TZ	Transizyonel zon
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
ÜGS	Ürogenital Sinüs
5ARI	5 α redüktaz inhibitörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, etiyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı oldukça heterojen ve insidansı yüksek bir hastalıktır. Prostat kanseri tanısı, artmış PSA düzeyi ve/veya anormal PRM bulguları varlığında TRUS-Bx histopatolojik incelemesine dayanmaktadır. Prostat biyopsisinin yıllar içerisindeki sekstant biyopsiden 12 kor sistemik biyopsiye geçmesiyle prostat kanserini yakalama oranı artmıştır.

Atipik small asiner proliferasyon (ASAP) atipik gland olarak bilinmekte ve prostat kanseri etiyolojisinde yer almaktadır. Prostat biyopsisinde ASAP saptanan hastaların yapılan rebiyopsilerinde veya radikal prostatektomilerinde ASAP alanlarında %18-69 oranında prostat kanseri saptanmıştır.

TRUS-Bx de ASAP saptanan PCa lı hastaların erken dönemde PSA, DRM, mp-MRI ile değerlendirilip daha doğru evreleme için RP yapılması gerektiği bilinmelidir. Bu çalışmada standart 12 kor TRUS-Bx de izole bir prostat lobunda sadece ASAP bulunan, diğer prostat lobunda PCa bulunan hastalardan RP yapılanlarda ASAP'ın bulunduğu kor lobunda kanser bulunup, bulunmadığını ve patolojik evreye etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatın Embriyolojisi ve Histolojisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri (PCa) gibi patolojilerin oluşmasında, prostatın gelişimsel aşamaları çok önemlidir. Bu yüzden de prostatın embriyolojik gelişimi ve fizyolojik fonksiyonları ile ilgili bilgiler giderek önem kazanmaktadır (1).

Prostat primitif endodermden gelişmektedir. Primitif endoderm bölgesel farklılaşma ile foregut, midgut ve hindgut olarak bölümlere ayrılır. Plasentalı memelilerde kloaka embriyonez sırasında idrar ve sindirim kanallarını oluşturmak için ürorektal septum tarafından bölünür (2). Prostatik gelişimin moleküler detayları hayvan modelleri (kemirgen ve fare) kullanılarak ortaya çıkarılmıştır (3). Kemirgen prostatının embriyogenezisi insana göre çok daha hızlı olmasına rağmen benzer gelişim süreçleri göstermektedir. Ürogenital sinüs (ÜGS) oluşumu farelerin embriyonik gelişiminin 16. gününde oluşurken sıçanların 18. gününde meydana gelir ve erken prostatik tomurcuklar 24 saat içinde görülmeye başlanır (4).

İnsanlarda, erkek cinsel farklılaşması fetal testisin Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteronun etkisi altında gerçekleşir. Bu dönemde, vas deferensi oluşturmak için testis ve mezonefroz ile ilişkili tübüllerdeki değişiklikleri, epididimal kanal ve vaz deferensin oluşumunu içermektedir. Androjenik sinyaller aynı zamanda ÜGS ve eksternal genitalerin maskülinizasyonu için de gereklidir. Bu süreç prostat ve prostatik kesecik oluşumunu içermektedir (5). Lümen oluştuğunda, apikal hücrelerin bazıları yapısal olarak polarize olur ve bazı salgı faaliyetlerini gerçekleştirir. Prostat dokusunda düz kasların geniş bir bölümünü oluşturan stroma gelişir. Kanallar ve asinuslar yassı bazal epitelyumun bir tabakası ve uzun kolumnar salgı epitelinin luminal tabakası şeklinde dizilim gösterirler (6).

Dihidrotestesteron (DHT) aracılıklı androjen reseptör (AR) sinyal yolağı, prostat gelişiminde dokuların yerinden ziyade zamanlamasını belirler. AR sinyal yolağı alt genitoüriner sistem boyunca diffüz olarak bulunmaktadır (7). Prostatik epitelyal tomurcukların kesin lokalizasyonlarında nasıl oluştukları halen net olarak bilinmemektedir (8).

Mezenkimal yoğunlaşma iki cinsiyette de gerçekleşir, fakat prostat gelişiminin devamı için yeterli değildir. Yoğunlaşan mezenkim, epitelyal tomurcuk gelişimi için gerekli olan fibroblast büyüme faktörlerinin (FGF) ekspresyonu açısından oldukça zengindir. FGF ailesi hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp intraselüler ikinci haberci kaskadını aktive ederek büyümeyi artırır. Akciğer, tükürük bezleri, memedeki bezlerde olduğu gibi prostatta da, epitelyal dallanma morfogenezi bu sinyal yolağına gerek duyar (9).

Cunha ve Lung'ın yaptıkları çalışmada epitelyal tomurcuklanma ile ilgili önemli bulgulardan birisi de AR sinyalinin mezenkim için gerekli olduğunu fakat epitel için elzem olmadığını göstermeleridir (10). Bu yüzden androjenlerin epitel üzerine etkisi indirekt olarak görülmektedir ve mezenkimal hücrelerin androjenlere yanıt olarak indükleyici faktörler salgıladığı hipotezi yapılmıştır (11).

Prostat epitelyumu; epitelyal hücreler ve stromal hücreler olmak üzere iki majör kompartmandan oluşur. Prostat epitelyal dokusu; luminal sekretuar hücreleri, bazal hücreleri, intermediate hücreleri ve nöroendokrin hücreleri içerir (12). Stromal kompartman mimari olarak yapısal destek sağlar ve bağ doku, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur (13).

Luminal epitelyal hücreler prostat epitelyumunun çoğunluğunu oluşturur; epitelyal bariyer bütünlüğünden ve prostatik sekresyondan sorumludur. Luminal hücreler oldukça farklılaşmış ve düşük proliferatif indekse sahiptirler (14). Bu hücreler morfolojik özellikleri, bol miktardaki sekretuar granülleri ve enzimleri sayesinde kolayca tanınabilirler. Sekretuar hücreler prostatik farklılaşmayı gösteren prostat spesifik antijen (PSA), asit fosfataz, AR, lösin amino peptidaz, 15-lipoksijenaz-2 gibi bazı proteinler salgılar (15). Bunlar aynı zamanda tip 8 ve 18 keratin filamanları açısından da zengindir (16).

Bazal hücreler epitelyal hücreler arasında en küçükleridir ve toplam hücre sayısının yaklaşık %10'unu oluştururlar, düşük mitotik indeksleri vardır. Bazal hücreler kolumnar epitel hücrelerinden farklı olarak tip 5 ve 14 keratin alt tipleri eksprese ederler. Bunlar tipik olarak bazal membranın üzerinde uzanan piramid şeklinde, az sitoplazmalı ve kondanse kromatinli hücrelerdir (12). Farelerdeki son

alışmalar prostattaki kök hücre popülasyonunun bazal kompartmanda, özellikle de prostatik duktusların proksimal kısımlarında olduğunu göstermiştir (17).

İntermediate hücreler, bazal ve luminal hücreler arasında fenotipik özellikler gösterirler ve prostat kanseri hücrelerine olan benzerlikleri neoplastik dönüşümün hammaddesi oldukları hipotezine yol açmıştır (18). İntermediate hücreler bazal hücrelerin (5 ve 14 alt tipi) ve sekretuar hücrelerin (8 ve 18 alt tipi) rettiėi keratinleri üretir (19).

Nöroendokrin hücreler nöral uyarıya yanıt olarak hormon salgılayan hücrelerdir. Prostatta nöroendokrin hücreler, prostatik üretranın epitelyumunun yanı sıra sekretuar epitelyal hücrelerin arasında bulunur (20). Güncel kanıtlar nöroendokrin hücrelerin parakrin ve otokrin mekanizmalarla hem normal hem de malign durumlarda prostat epitelyumunun büyüme, farklılaşma ve sekretuar aktivitesini etkileyebildiğini göstermektedir (21). Nöroendokrin hücreler, düzenleyici aktivitelerini salgıladıkları hormonal polipeptidler veya serotonin gibi biyojenik aminler aracılığıyla gerçekleştirirler (22).

Hücresel olmayan stroma ve bağ dokusu, prostat fonksiyonu ve hastalıklarında önemli rol oynar. Ekstraselüler matriksin birçok hücre tipinin normal gelişimi sırasında önemli bir indükleyici etken olduğu bilinmektedir (23). Epitel hücreleri; tip 4 ve tip 5 kollajen, glikozaminoglikan, polisakkarid ve glikolipid içeren kompleks bir yapı olan bazal lamina üzerine oturur. Ekstraselüler matriks; fibroblastlar, kapiller ve lenfatik endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, nöroendokrin hücreler ve aksonlar gibi çeşitli stromal hücreler barındırır (24). Laminin ekstraselüler matriksin glikoprotein yapıda bir elemanıdır ve hücrelerin bazal membrandaki tip 4 kollajene tutunmasını sağlar (25). Laminin yapısı ve dağılımı BPH, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) ve yüksek dereceli PCa da bozulur (26).

2.2. Prostatın Fizyolojisi

Erkek yardımcı üreme bezlerinin en büyüğü olan prostat bezi, mesane boynu ve üretranın ilk parçasını sarar. Prostat içinde yaklaşık olarak sayıları 30-50'yi bulan tbloalveolar yapıda bez bulunur ve bunlarda boşaltım kanalları vasıtasıyla

üretranın prostatik kısmına açılırlar (27). Yardımcı seks dokuları içinde epididimis, ampulla, seminal vezikül, prostat, cowper (bulboüretral) bezi, litre bezi bulunmaktadır. Normal semen hacmi ortalama 3 ml iken, 2-6 ml arası değişen miktarda da olabilir. İnsan ejakülatı iki komponentten oluşur; spermatozoa ve seminal plazma. Spermatozoa ejakülatın %1'inden azını oluşturur ve mililitrede 100 milyon civarındadır. Seminal plazmanın (ortalama 3 ml) en fazla kısmı seminal vezikülden (1.5-2 ml arası) olmak üzere prostattan (0.5 ml), cowper ve litre bezinden (0.1-0.2 ml) salgılanır (28). Ejakülatın ilk kısmı spermden sonraki kısmı seminal vezikül sıvısından oluşmaktadır (29). Seminal plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve prostat tarafından salgılanan maddeler sitrik asit, poliaminler, çinko, PSA, prostat spesifik glutaminaz, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostatik asit fosfatazdır (30).

2.3. Prostatın Anatomisi

Prostat; erişkinlerde yaklaşık 20-30 gram ağırlığında, ortalama 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında, tabanı mesane boynunda, tepesi ise ürogenital diyaframın distalinde bulunan ters çevrilmiş koni şeklindeki erkekteki en geniş aksesuar bezdir (31).

Prostatın ilk anatomik illüstrasyonları Andreas Vesalius tarafından 16. yüzyılın ortalarında yayınlamıştır. John Hunter'ın 1786 da kaleme aldığı kitabında prostat ve cowper bezi üretra çevresinde bulunan, sağlıklı erkeklerde yumuşak ve yuvarlak hacimli, tuzlu salgısı olan bezlerdir diye bahsetmiştir (32). 1912'de Oswald Lowsley insan prostatını: anterior, posterior, 2 lateral ve 1 orta lop olmak üzere 5'e ayırarak, anterior lobun doğumdan sonra regrese olduğunu bildirmiştir. 1954 yılında L. M. Franks prostatı iç mukozal, submukozal, ve dış bölge olarak 3 konsantrik bölgeye ayırmış, BPH da içteki 2 tabakayı sorumlu tutmuştur (33).

Prostat; pelvik diyafram ve peritoneal kavite ile subperitoneal kompartman arasına yerleşmiştir. İnferiordan eksternal üriner sfinkter ve membranöz üretraya bağlıdır. Lateral yüzler levator ani kaslarının medial kenarları ve endopelvik fascia ile ilişkilidir. Posterior kısım rectumla komşudur ve rektumdan denonvillier fasyasıyla ayrılır. Prostatın posterosüperiorunda ise seminal veziküller ve vas deferensin

ampullası mevcuttur. Prostat, lig. puboprostaticum ile simfizis pubis ve pubis gövdesine tutunur. Prostatın anterior yüzüyle simfizis pubis arasındaki potansiyel boşluğa retzius boşluğu denir ve içerisinde santorini ven plexusu, yüzeysel dorsal ven ve yağlı doku bulunur. Prostatın taban kısmı üretra ve detrüör kasıyla devamlılık gösterir. Mesane boyununun sirküler düz kas lifleri, verumontanum seviyesindeki prostata kadar uzanım gösterebilir ve preprostatik sfinkter olarak bilinir. Prostatın apexi ise çizgili üretral sfinkter ile devam eder (34).

Prostat komşuluğunda yer alan fasyaların anatomik olarak isimlendirilmesinde çeşitli karışıklıklar mevcuttur. Bu durum anterior, lateral ve posterorda prostatik fasyanın farklı olması, ayrıca nörovasküler demetinin (NVD) fasya ile ilişkisinde netlik olmamasından kaynaklanmaktadır. 1998’de Walsh; prostatın anterior ve anterolateralde de fasya ile çevrili olduğunu, lateralde ise prostatik fasyanın pelvik kasları saran levator fasyası ile birleşerek, lateral pelvik fasyayı oluşturduğunu ifade etmiştir. NVD’nin levator ani fasyası ile prostatik fasya tabakaları arasında bulunduğunu bildirmiştir (35). NVD; prostatın posterolateralinden, üçgen alanlar oluşturup periprostatik fasya arasından saat 5 ve 7 hizasından ilerler (36). Öncelikle unutulmaması gereken konulardan biri prostatın nöral anatomisi kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Sinir koruyucu cerrahi yapılırken minimum olarak NVD saat 5 ve 7 hizasında, denonviller ve lateral fasya etrafında korunmaya çalışılmalıdır.

Prostat anatomisi ile ilgili çok fazla tartışma varken bugün en çok kullanılan terminoloji John McNeal’ın tanımlamasıdır. Bu tanımlamada yıllar içinde modifikasyonlara uğramıştır. Prostat anatomisi; McNeal’in yaptığı zonal anatomi sınıflamasına göre periferik, santral, transizyonel zon ve anterior fibromusküler stroma (AFMS) olarak dörde ayrılmıştır.

Bezin tabanını oluşturan glandüler kesim, santral zondur. Basık koni şeklinde ejakülatuar kanalları saran, prostatın tabanından başlayıp apeksi verumontanum olan zondur (37). Prostatın glandüler yapısının %25’ini oluşturur, fakat 35 li yaşlardan sonra hacmi kademeli olarak azalmaya başlamaktadır (38). Üretrayı mesane ve verumontanum arasında saran kısım transizyonel zon (TZ)’dir. TZ genç erişkinlerde prostatın %5’inden azını oluştursa da, BPH’dan sorumlu olan kısımdır.

TZ'nin nodüler olarak büyümesiyle mesane çıkım obstrüksiyonu meydana gelebilir. PCa'nın %25'lik kısmı TZ'den kaynaklanmaktadır (39). Distal üretral segmentte 2 grup kanal uzanmaktadır. Bu çift sıralı kanal verumontanumun posterior üretral duvarından ve distal üretradan tomurcuklanarak laterale yayılıp periferik zonu (PZ) oluşturur. PZ prostat dokusunun %70 gibi bir kısmını oluştururken, prostat karsinomlarının büyük çoğunluğunu ve prostatitlerin büyük bir kısmı da bu zondan gelişmektedir (40).

2.4. Prostat Kanseri

2.4.1. İnsidans ve Mortalite

2018 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 1,25 milyon kişiye prostat kanseri tanısı konulmuş olup ve en sık teşhis edilen 2. kanserdir. Bu oran tüm kanser yüzdeleri içinde %7'dir (41). Dünya çapında otopsi ile saptanan prostat kanseri sıklığı birbirine benzerdir (42). 2015 yılında yapılan otopsi çalışmalarının bir derlemesinde 30 yaş altında PCa prevalansı %5 iken, 79 yaş üzerinde %59 gibi bir prevalans saptanmıştır (43).

Türkiye'de 2020 yılında yapılan araştırmaya göre yaklaşık 20 bin kişiye PCa tanısı konulmuş ve tüm kanserler içinde %8 oranında PCa saptanmıştır. PCa insidansı ise % 0,023 olarak bulunmuştur (44).

PCa dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülme sıklığı, morbidite ve mortalitesinin yüksekliği nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Etyolojide ırk önemli bir faktördür. Siyahlarda beyazlara göre, beyazlarda da sarı ırka göre insidans ve mortalite daha yüksektir. Siyahlarda prostat kanseri daha erken yaşta ve daha ileri evrede teşhis edilir. 2014 yılında yapılan bir çalışma da ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 2. sırada ve insidans hızı yüz binde 32.9 olarak bulunmuştur (45). Prostat kanseri sıklığı yaşla birlikte artar. Toplam insidans hızına bakıldığında ABD'deki hız Türkiye'dekinin 16 katı kadardır. Ancak yaş grupları karşılaştırıldığında orta yaşlarda 20 katın üzerinde iken ileri yaşlarda 10 katın altına düştüğü görülmektedir. İleri yaş gruplarında ABD'de de görülen PCa insidansının fazla olmasının sebebi prostat kanseri tarama programlarının fazlalığına bağlanabilir.

Fakat orta yaşlardaki azlık Türkiye’de bunun dışında koruyucu faktörler olabileceğini göstermektedir. İncelenmesinde yararlı olabilecek koruyucu faktörler arasında beslenme alışkanlıkları, coğrafik özellikler ve genetik akla gelmektedir (47).

PLCO çalışması ve ERSPC’nin sonuçlarının yayımlanmasının ardından U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 2012’de yaş, ırk ve aile hikayesine bakılmaksızın sağlıklı erkeklerde PSA taramasına “D” öneri derecesi vermiştir ki bunun anlamı testin net yararı olmadığı veya zararının yararına ağır bastığına dair orta-yüksek kesinlik olduğudur (46). PSA taramasına yönelik verilen bu önerilerin gelecekteki etkisinin ve prostat kanseri insidans oranlarının ne olacağı kesin değildir.

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Genetik faktörler ve aile öyküsü prostat kanserinde diğer kanserlerden daha önemlidir. Prostat kanserlerin %9’luk kısmında gerçek kalıtsal hastalık mevcuttur. Gerçek kalıtsal hastalık terimi ise PCa olan 3 veya daha fazla akraba ya da 55 yaş altında hastalığa yakalanan 2 akraba olarak tanımlanmaktadır (47). Kalıtsal PCa erken başlangıçlı olmasına rağmen hastalığın gidişatı kalıtsal olmayanlara göre farklı değildir (48). Birinci derece akrabasında PCa olan hastalarda prostat kanseri olma riski 1.8 kat artarken, baba da ve erkek kardeşte varsa 5.5 kat, iki erkek kardeşte varsa risk 7.7 kat artmaktadır (49).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile prostat kanseri riskine neden olan 100’den fazla duyarlılık lokusu tanımlanmıştır (50). Fakat genomik çeşitliliğin belirleyicilerinin genetik ve çevresel faktörlerle ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır (51). Germline mutasyonlar kalıtsal prostat kanseri olmayan erkeklerde daha sık tanımlanmaya başlamıştır. Yapılan bir araştırmada metastatik prostat kanseri olan hastaların DNA onarım genlerinde %11 oranında germline mutasyonu insidansı saptanmıştır (52). En yaygın gen mutasyonları BRCA 2 (%5,35), ATM (%1,6), CHEK2 (%1), BRCA 1 (%0,9) ve PALB2 (%0,4) olarak bulunmuştur (53). BRCA 1, 2 ve HOXB13 genlerindeki mutasyonlar prostat kanseriyle ilişkili olduğundan bu genlerin genomik analizi yapılarak yüksek risk altındaki aileler daha erken dönemde tanınabilir (54). Özellikle BRCA2 daha fazla olmak üzere, BRCA ile ilişkili kanserler lokal tedavilerden sonra prognozları daha kötü olmaktadır (55).

PCa risk faktörleri arasında çok çeşitli eksojen ve çevresel risk faktörleri de tartışılmaktadır (56). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansının yaptığı bir çalışmada Japon erkeklerde prostat kanseri Amerikalı erkeklere göre daha az olmasına rağmen Japonyadan Amerikaya göç eden erkeklerde prostat kanseri riski Amerikalılara yaklaşmaktadır. Bu durum bize çevresel faktörlerin ve diyetin prostat kanserinde ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (57).

Metabolik sendrom da PCa risk faktörleri arasındadır. Özellikle hipertansiyon (HT) ve bel çevresi >102 cm olan hastalarda PCa görülme riski artmıştır (58, 59). Yapılan 14 prospektif randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde kan kolesterol düzeyinin prostat kanseriyle anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (60). REDUCE çalışmasında obezitenin de prostat kanserinde risk faktörleri arasında olduğu saptanmıştır (61).

PCa etyolojisinde enfeksiyon ajanlarının yeri tartışmalıdır. 40-75 yaş arası 51.529 Amerikan erkek sağlık personelinin yer aldığı prospektif bir çalışma olan Health Professionals Follow-up Study'de gonore ve sifiliz öyküsü ile prostat kanseri arasında ilişki bulunamamasına rağmen, Sarma ve ark. yaptığı çalışmada gonore ve prostatit enfeksiyonunun prostat kanseri olasılığını 1.78 kat artırdığını ortaya koymuşlardır (62, 63). Genel olarak çalışmalara bakıldığında prostat kanserine neden olan kesin bir enfeksiyöz ajan tespit edilememiştir.

Testesteron seviyesi düşük erkeklerde prostat kanseri riski daha düşükken, hipogonadal erkekte testesteron replasmanı prostat kanseri riskini artırmamaktadır (64). 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin (5 ARI) %25 oranında prostat kanserini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (65). Çoğu çalışma D vitamini seviyeleri ile PCa riski arasındaki ilişkinin çok zayıf veya hiç olmadığını göstermektedir (66).

Saç dökülmesi, HPV-16 virüs enfeksiyonu, sigara kullanımı, kadmiyum maruziyeti, ultraviyole ışın maruziyeti prostat kanseri riskini artırırken, sık ejakülasyon, sünnetli olmak, baklagil, likopen, yeşil çay, vit E içeren besinlerin tüketiminin prostat kanserinde önleyici etkisi olduğu bulunmuştur (67-73).

Yukarıda da anlattıklarımızdan anlaşılacağı üzere prostatın karsinogenez süreci net olarak anlaşılamamıştır. Yapısal, davranışsal, moleküler ve çevresel

etmenlerin hepsinin prostat kanserinin gelişimindeki faktörler olduğunu unutmamak gerekir.

2.4.3. Semptom ve Belirtiler

1990'lı yıllardan önce PCa PSA kullanımının yaygın olmaması nedeniyle daha ileri evrelerde yakalanmaktaydı. Fakat günümüzde PSA kullanımının çok yaygınlaşmasıyla birlikte PCa daha erken evrelerde yakalanabilmektedir (74).

Prostat kanserinin %70 den fazlası PZ den geliştiği için erken dönemde asemptomatik olabilirken, %25 lik kısmı da TZ den gelişmektedir. BPH gibi TZ den gelişen prostat kanseri daha erken dönemde semptom verebilmekte ve bazen transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrasında tanı alabilmektedir (75).

PCa da erken evrede semptomlar farklılık gösterebilmekle beraber genellikle obstrüksiyona bağlı alt üriner sistem semptomlarından (AÜSS) oluşmaktadır. Dizüri, pollaküri, noktüri, azalmış idrar akımı, işeme sonrası damlama gibi semptomlar bunlardan bazılarıdır.

İleri evre ve metastatik PCa da semptomlar farklılık gösterebilmektedir. PCa öncelikle lokal invazyon gösterirken uzak organ metastazı da yapabilmektedir. En sık lenf nodlarına ve kemiğe metastaz yapar. Özellikle lenf nodu metastazına bağlı alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüşü azaltarak ödeme yol açabilir. Kemik metastazlarını sıklık sırasıyla lumbal, torakal vertebralara daha sonra costalar, pelvis, femur ve omuza yapmaktadır. Bu metastazların %75-80'i osteoblastik, %3-4'ü osteoklastik, %15-16'sı miks tiptedir. Bu kemik metastazlarına bağlı olarak da hastalarda spinal kord basısı nedeniyle parastezi ve spastisite gibi nörolojik bozuklar, idrar ve gaita inkontinansı, patolojik kemik kırıklıkları oluşabilir. Denonvillier fasiası rektuma invazyonu engellemesine rağmen rectum invazyonu bağlı hastalarda kabızlık, rektal kanama görülebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi, NVD tutulumuna bağlı erektil disfonkiyon, corpus cavernozum tutulumuna bağlı priapizm ve üreter ve mesane tutulumuna bağlı olarak da hematüri, postrenal böbrek yetmezliği görülebilir (76, 77).

2.4.4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri

Prostat kanserinde tanı koyulurken genellikle parmakla rectal muayenede (PRM) anormallik ve/veya PSA seviyesinde yükseklik nedeniyle şüphe oluşur. Kesin tanı ise prostat biyopsisinde histopatolojik olarak karsinom tanısı koyularak kesinleştirilir.

PRM: PCa genellikle periferik zon kaynaklı olduğu için 0,2 ml üstündeki tümör hacimleri PRM de ele gelebilir. %18 olguda ise PSA düzeyinden bağımsız olarak PRM ile PCa tanısı konulabilir. Anormal PRM sonrası alınan prostat biyopsisindeki PCa skoru daha yüksek ISUP evresi ile ilişkilendirilmiştir (78-80).

Prostat spesifik antijen (PSA): PSA kallikrein gen ailesi üyesidir. 19.kromozom uzun kolunda kodlanır. Prostat dokusunda kolumnar epitel hücrelerinden salgılanır. PSA 261 aminoasitten oluşan preproPSA olarak üretilir. Daha sonra proPSA olarak oluşur. En son olarak da proPSA'dan humankallikrein 2 ve 4 ayrılarak aktif PSA oluşmaktadır (81).

PCa'nın tanısında PSA'nın serum belirteci olarak kullanılması devrim niteliği taşımaktadır (82). PSA organa spesifik olup kansere spesifik olmadığı için prostat ile ilgili tüm patolojilerde (BPH, prostatit, üriner retansiyon, mesaneye girişimsel işlemlerde) PSA yüksekliği görülebilir. PSA değişken olmasına rağmen PRM ve transrectal ultrason (TRUS) daha iyi kanser belirtecidir (83). PSA'yı ölçmek için kabul edilmiş bir standart olmamasına rağmen daha yüksek PSA değerlerinde PCa riskide artmasına rağmen düşük PSA değerinde de PCa olabileceği unutulmamalıdır. PSA değerlerinin kullanıldığı nomogramlarda PCa riskini tespit etmede faydalı olabilir (84, 85).

Yaşa göre PSA: Yaşla beraber PSA değerinde artış görülmektedir. Oesterling ve ark. yaptığı çalışmada yaşa göre normal PSA aralıklarını (tablo 1) belirtmişlerdir (86).

Tablo 1. Yaşı göre değişen PSA referans aralıkları

YAŞ ARALIĞI	NORMAL PSA ARALIĞI
40-49 yaş	0-2,5 ng/ml
50-59 yaş	0-3,5 ng/ml
60-69 yaş	0-4,5 ng/ml
70-79 yaş	0-6,5 ng/ml

Yaşı göre PSA değerleri kullanılarak genç hastalarda erken dönemde PCa saptanmasında artış mevcut iken yaşlı hastalarda PCa saptanması daha geç evrelerde olmaktadır.

PSA dansitesi: PSA seviyesi prostat dokusunun büyüklüğüne bağlı değişebilmektedir. PSA dansitesi ilk olarak Benson ve ark tarafından tanımlanmış olup PSA değerinin prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. PSA dansitesi ne kadar yüksekse klinik anlamlı PCa riski de artmaktadır. Fakat benzer büyüklükteki prostatlardan farklı miktarda PSA salgılanabildiği için bu formülün kısıtlamalarından biri olarak düşünülebilir (87).

PSA hızı: PSA değerinin yıllık artış hızını gösterir. Carter ve ark. yaptığı bir çalışmada 2 yıl içinde 3 kez ölçülen PSA değerinin yılda $>0,75$ ng/ml/yıl olması PCa açısından anlamlı olabileceğini vurgulamışlardır. Fakat yapılan bazı çalışmalar da PSA hızı takibinin düşük PSA'lı ve erken evre kanserlerde pek anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir (88, 89).

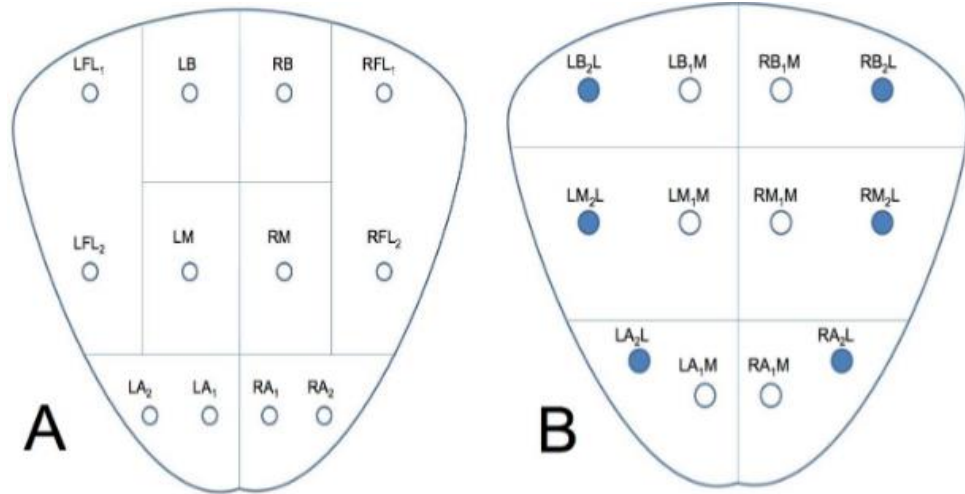
PSA ikiye katlanma hızı: Logaritmik bir formülle hesaplanan PSA ikiye katlanma hızı; tanıdan daha çok tedavi sonrası takip için kullanılmaktadır (90).

Serbest/Total PSA oranı: İlk olarak 1990'lı yıllarda prostat kanserli hastalarda serbest PSA oranının düşük bulunması üzerine daha sonra yapılan çalışmalarda serbest PSA (sPSA) kullanımının PCa ve BPH ayrımında etkili olabileceği görülmüştür. Catalona ve ark. yaptığı çalışmada serbest/total PSA oranı %10 altındaki hastalarda %56 PCa saptanma ihtimali varken, serbest/total PSA oranı %25 üstündeki hastalarda %8 oranında PCa saptanma ihtimali mevcuttur. Serbest/total PSA oranı eskilerden total PSA 4-10 ng/ml arasındaki gri zonda kullanırken son zamanlarda total PSA oranı 2,5-4 ng/ml arasındaki hastalarda da kullanılmaktadır. Total PSA 10

üzerindeki hastalarda, bilinen PCa'lı hastalarda serbest PSA bakılması anlamlı değildir (91-93).

PSA dışı belirteçler: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PSA türevlerinin yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle PCa tespitinde PSA dışı yeni doku ve serum belirtecinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Literatüre baktığımızda Human kallikrein 2, prostat kanseri antijeni 3, TMPRSS2-ERG gen transfüzyonu, Alfa-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz, Glutasyon S-Transferaz P 1, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), endoglin (CD 105), urokinaz plazminojen aktivasyonu, TGF- β 1 ve IL-6, Ki-67, p53, selectMDX ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Şuan için Türkiye bunlarla ilgili oturmuş bir konsensus mevcut değildir ve bu çalışmaların PSA'dan ne kadar iyi olup olmadığı zamanla anlaşılabacaktır (94, 95).

Transrektal Ultrason Eşliğinde Yapılan Biyopsiler: 1980 li yıllarda parmak yardımcı prostat biyopsisi yapılırken 1980 lerin sonunda transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) Hodge ve ark. tarafından yapılmaya başlanmıştır. Prostat biyopsisi perineal ve transrectal yolla yapılabilir. Önce 6 kor biyopsi yapılırken sonradan 12 kor biyopsi yapılması için konsensus oluşturulmuştur. PSA kullanımının yaygınlaşmasına paralel olarak da TRUS-Bx yapılma oranı artmıştır (96). Prostat biyopsi endikasyonları arasında; 1) Şüpheli rektal muayene (PSA düzeyine bakılmaksızın) 2) PSA yüksekliği 3) Şüpheli görüntüleme bulguları (TRUS da hipoekoik lezyon, mp-MRI da PIRADS 3-5 lezyon) sayılabilir (97). Prostat biyopsisi günümüzde iki ana grupta toplanmaktadır. Bunlar klasik prostat biyopsisi ve füzyon prostat biyopsisi olmak üzere 2 çeşittir. Klasik 12 kadran biyopsi yapılma diyagramı aşağıda gösterilmiştir (98).



Şekil 1. Klasik 12 kadrant biyopsi yapıma diyagramı

LFL; sol uzak lateral, RFL; sağ uzak lateral, LB; sol taban, RB; sağ taban, LM; sol orta, RM; sağ orta, LA; sol apeks, RA; sağ apeks, LBL; sol taban laterali, RBL; sağ taban laterali, LML; sol orta lateral, RML sağ orta lateral, LMM; sol orta medial, RMM; sağ orta medial, LAL; sol apeks lateral, RAL; sağ apeks lateral, LAM; sol apeks medial, RAM; sağ apeks medial.

Prostat biyopsisi yapılırken hastalara analjezik etki oluşturması amacıyla intrarektal jel ve periprostatik sinir blokajı yapılması önerilmektedir (99).

Prostat biyopsisi öncesi antikoagülan ve antiagregan kullanan hastalarının ilaçlarının kesilmesi unutulmamalıdır. Düşük doz aspirin kullanımı TRUS-Bx için kontraendikasyon oluşturmazken, varfarin ve klopidoğrel etken maddeli ilaçlar TRUS-Bx den 7-10 gün önce kesilmelidir. Apiksaban, dabigatran, rivaroxaban yeni nesil antikoagülan ilaçlar ise 2-5 gün önceden kesilmelidir (100, 101).

TRUS-Bx planan hastaların tümüne risk faktörlerinden bağımsız olarak antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. American Urological Association (AUA) kılavuzunda prostat biyopsisi için florokinolonlar, 1, 2 ve 3. kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidlerin kullanılması önerilmektedir (102).

TRUS-Bx planlanan hastalara işlem öncesi lavman yapılması rectumdaki gaita yükünü azaltır ve prostatın daha iyi görünmesini sağlar. Lavman yapılmasının biyopsi sonrası enfeksiyon riskini artırıp artırmadığı ile çalışmalar çelişkilidir.

2.4.5. Prostat Kanseri Patolojisi

80'li yıllarda Mostofi ve ark. prostat kanserlerinde hücre tipini ve maligniteyi esas alarak bir sınıflama oluşturmuşken, 2004 yılında bu sınıflama DSÖ tarafından güncellenmiştir (103).

Tablo 2. Prostat kanseri sınıflaması

Epiteliyal tümörler
❖ Glandüler Neoplazmlar
1. Asiner Adenokarsinomlar
a. Atrofik
b. Psödohiperplastik
c. Köpüksü
d. Kolloid
e. Taşlı yüzük hücreli
f. Onkositik
g. Lenfoepitelyoma benzeri Karsinom ve spindle hücre differansiasyonu
2. Prostatik intraepiteliyal neoplazi
3. İntraductal karsinom
4. Ductal adenokarsinom
a. Kribriform
b. Papiller
c. Solid
5. Üretelyal karsinom
❖ Skuamöz neoplazi
1. Skuamöz hücreli karsinom
2. Adenoskuamöz karsinom
Nöroendokrin tümörler
✓ Endokrin differansiasyon gösteren adenokarsinom
✓ Karsinoid tümör
✓ Küçük hücreli karsinom
✓ Paraganglioma
✓ Nöroblastom
Prostatik stromal tümörler
✓ Stromal karsinom
✓ Potansiyeli belirlenemeyen stromal tümör
Mezenkimal tümörler
✓ Leiomyosarkom
✓ Rabdomyosarkom
✓ Kondrosarkom
✓ Anjiosarkom
✓ Malign fibröz histiositom
✓ Malign periferel sinir kılıfı tümörü
✓ Hemanjiom
✓ Kondrom
Hematolenfoid tümör
✓ Lösemi
✓ Lenfoma
Çeşitli tümörler
✓ Kistadenom
✓ Nefroblastom
✓ Rabdoid tümör
✓ Germ hücreli tümörler
✓ Yolk sak tümörü
✓ Seminoma
✓ Embriyonel karsinom
Metastatik tümörler

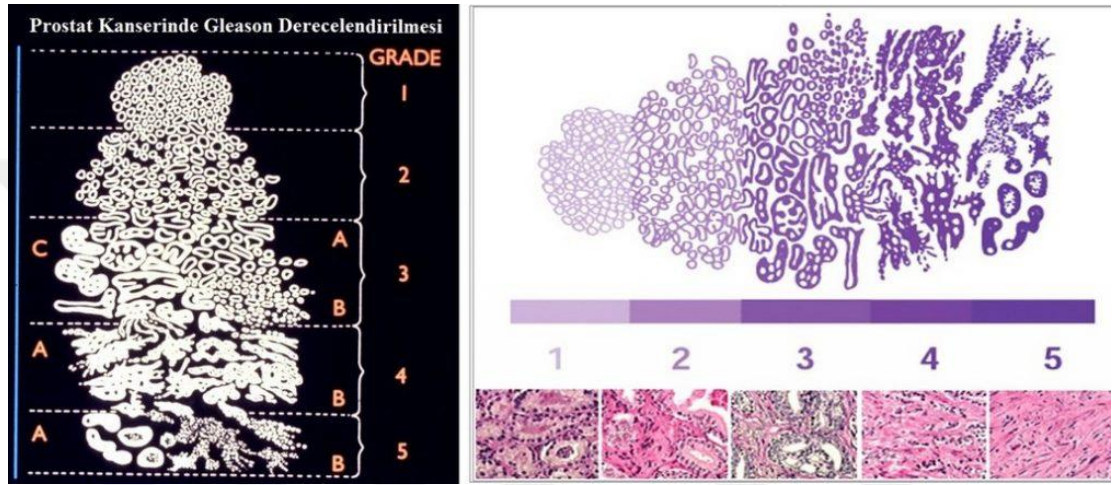
Prostat biyopsisinde kanser dışı lezyonların patolojisi

Atipik small asiner proliferasyon (ASAP): Prostat biyopsisinde terim olarak ilk defa 1997 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Prostat iğne biyopsisi, düşük morbidite oranı ile kanserin derecesi ve yaygınlığı hakkında spesifik bilgiler sağladığından erken prostat kanserinin tanısında tercih edilen bir metottur. Bununla birlikte prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %4-6'sında benign ve malign ayrımı kesin olarak yapılamaz. Prostat iğne biyopsilerinde tanıda güçlük yaratan bu lezyonlar günümüzde ASAP olarak raporlanmaktadır. Tanı alanındaki ilerlemeler prostat biyopsilerinde büyük oranlarda artışa neden olduğundan patoloğlar 'tanısı karsinom olmayan, fakat şüpheli olan küçük glandüler yapılar' sorunu ile daha sık karşı karşıya kalmaktadır (104, 105) Bu sebeple patoloğlar prostat biyopsi raporunda atipik olgularda "atipik hiperplazi" veya "atipik small asiner proliferasyon" terimini kullanabilmektedir. ASAP atipik gland varlığını ifade eden bir kelimedir. Bu atipi hiperplastik nodül, atipik adenomatöz hiperplazi, ejakülatuar kanal yada PCa'ya bağlı olabilir. Patolog böyle bir durumda patoloji raporu sonuna kanser değil fakat kanser şüphesi nedeni ile biyopsi tekrarı önermektedir. Fakat son zamanlarda immünohistokimyasal yöntemlerde gelişme ile (34ß12, p63, AMACR vb.) ASAP ile PCa ayrımı kolaylaşmıştır (106). ASAP %30-40 oranında PCa riski nedeniyle prostat biyopsisinde ASAP saptanan hastalardan 3 ay içinde rebiyopsi yapılması ve atipi olan alandan daha çok örnekleme yapılması önerilmektedir (107). Prostat rebiyopsi endikasyonları arasında; 1) Düşmeyen veya yükselen PSA 2) Şüpheli rektal muayene (%5-30 risk) 3) Birinci biyopside ASAP saptanması (%30-40 risk) 4) Birinci biyopside yaygın HGPIN saptanması (%30 risk) 5) Birinci biyopside intraductal karsinom görülmesi 6) Mp-MRI da şüpheli bulgu (PIRADS 3-5) olması sayılmaktadır (108).

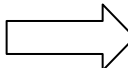
İntraepiteliyal neoplazi (PIN): Düşük ve yüksek grade'li olarak sınıflandırılan, atipik hücrelerle döşeli, yapı olarak benign karakterde prostatik asinus ya da duktuslardan oluşur (109). Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman da düşük dereceli PIN'e bağlı kanser oluşma riski yüksek değildir. HGPIN bazı prostat karsinomlarının öncüsü olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. HGPIN ne kadar fazla miktarda bulunursa PCa da o kadar fazla odakta bulunmaktadır. Bu yüzden HGPIN periferik zondan gelişen PCa'nın öncüsü olarak görülmektedir (110). Prostat

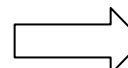
biyopsisinde iki yada daha çok odakta HGPIN saptanması PCa saptanması yönünden riskli olduğundan 1 yıl içinde biyopsi tekrarı önerilmektedir (111).

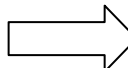
PCa değerlendirmesinde çok fazla derecelendirme sistemi olmasına rağmen en sık kullanılan Gleason derecelendirme sistemidir (112, 113). Gleason sistemi; mikroskop altında küçük büyütmede izlenen tümöral glandların yapısal özellikleri temel alınarak yapılır. Fakat hücrelerin sitolojik özellikleri tümör derecelendirme sisteminde kullanılmazlar.

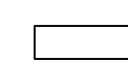


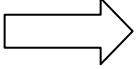
Şekil 2. 2005 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Modifiye Gleason Sistemi

Grade 1  Gleason patern 1: Sınırlı, yakın dizilmiş ama ayrı nodüller; birbirine benzer, yuvarlak, orta büyüklükteki bez yapılar (patern 3'ten daha büyük bezler).

Grade 2  Gleason patern 2: Patern 1'e benzer, hafif sınırlı, tümör nodül sınırında minimal infiltrasyon. Bezler daha gevşek yapıda ve çoğu patern 1'deki kadar birbirine benzer değil.

Grade 3  Gleason patern 3: Ayrık bez üniteleri. Gleason patern 1 ve 2'ye göre tipik olarak daha küçük bezler. Kansere olmayan bezler arasında infiltrasyon. Farklı boyut ve şekillerde.

Grade 4  Gleason patern 4: Birbirine kaynaşmış küçük bezler. Patern 3'teki gibi tanımlanmış lümen yapısı bozulmuş bezler. Geniş kribriform (delikli) bezler hipernefomatoid.

Grade 5  Gleason patern 5: Genellikle bez farklılaşması yok, solid odaklar ve tek hücreler mevcut. Merkezi nekrozlu papiller yapı ile çevrili komedokarsinom, kribriform veya solid kitleler

Primer (baskın) ve sekonder (2.sık) olarak gözlemlenen paternler mevcuttur. Grade 1 den 5'e doğru diferansiyasyon azalmaktadır. Primer ve sekonder patern beraber prognozu etkilemekte olup, primer ve sekonder paternin toplanmasıyla da gleason skor toplamı ortaya çıkmaktadır. Gleason skoru en az 2 olup en yüksek 10 olabilmektedir. Patologlar iğne biyopsisinde gleason skoru 4 altında olan hastaları rapor etmezler (114). Primer patern olarak en sık görülen yazılırken, seconder patern için 2.sık görülen yazılır. Gleason(3+4) tümör gözlenen hastaların prognozu Gleason(4+3) tümör gözlenen hastalardan daha iyidir. Radikal prostatektomi yapılan hastaların spesmenlerindeki tersiyer paternlerinde patoloji raporlarında belirtilmesi gerekmektedir (115).

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği ISUP evreleme sistemini geliştirmiştir.

Tablo 3. International Society of Urological Pathology” ISUP Evreleri.

ISUP Evresi	Gleason Skorları
1	2-6
2	7 (3+4)
3	7 (4+3)
4	8 (4+4/3+5/5+3)
5	9-10 (4+5/5+4/5+5)

Prostat patolojisinde en önemli konulardan biri de iğne biyopsisi ile alınan 0,5 mm-2 cm uzunluğundaki dokuda PCa dokusunu tanımada zorluk ve PCa tanısını atlamaktır. Bunun sebebi olarak da PCa'yı taklit eden çok sayıda benign lezyon olmasıdır. Bu amaçla bazı olgularda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, p63, alfa-metilaçil-koa rasemaz gibi doku boya maddeleri kullanılabilir (116, 117).

2.4.6. Prostat Kanserinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Direkt Grafiler ve İntravenöz Piyelografi: PCa nedeniyle ölen hastaların %80'inden fazlasında kemik metastazı mevcuttur. Kemik sintigrafisindeki artrite bağlı dejenerasyon ve travma nedeniyle oluşan sklerozun ayırt edilebilmesi için direkt grafilerle korelasyonu önerilmektedir.

İntravenöz piyelografi (İVP) nadiren yapılmakta olup böbrek fonksiyonlarını, mesane durumunu ve eğer tümöre bağlı üreter invazyonu mevcutsa gelişen üreterehidronefrozun durumunu göstermede yararlıdır.

PCa'ya bağlı akciğer metastazı olan hastalarda akciğer grafisi ile küçük nodüler metastazlar ve plevral efüzyon olup olmadığı araştırılabilir (118).

Ultrasonografi: Minimal invaziv bir işlem olan ultrasonografi ürologlar ve radyologlar tarafından sık olarak kullanılmaktadır. Prostat ve periprostatik dokuları anatomik açıdan en iyi gösteren radyolojik yöntemlerden biridir.

Özellikle genç erkeklerde prostat dokusunun homojen olması nedeniyle prostat zonları tam olarak ayırt edilemezken, yaşlı erkeklerde PZ diğer zonlardan daha ekojenik görünmesi nedeni ile ayırt edilebilir. PCa normal prostat dokusundan farklı yapıda olduğu için ultrasonografide hipoekoik görülmektedir. Benign durumlardan prostatit, BPH da hipoekoik görülürken özellikle erken evre PCa tam olarak normal dokudan farklı olmadığı için izoekoik yapıda görülmektedir (119). Yapılan bir çalışmada morfolojik olarak şüphe oluşturan lezyonlardan yapılan biyopsilerin %55'inden fazlasında benign olduğu, ilk biyopside kanserlerin %30-40'nın atlandığı gözlenmiştir (120).

Ga-68 PSMA PET/BT: Pozitron emisyon tomografisinin (PET) amacıyla Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Galyum-68 (Ga-68) gibi radyoizotopların görülmek istenen organa yönlendirmesini sağlamak amacıyla bir molekülle bağlayıp elde edilen radyofarmasötiklerin vücuda verilmesi ve dedektörler yardımı ile γ ışınlarının kesitsel görüntülerinin alınması yatmaktadır. PET görüntüsüne ek olarak bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri de eklenerek morfolojik açıdan bilgi sahibi olunabilir. PCa tanısında en sık kullanılan moleküller arasında PSMA olmasına rağmen daha az sıklıkla florodeoksiglukoz (FDG), kolin, asetat, metionin, timidin, androjen analogları ve son yıllarda yeni üretilen lösin analogları da

kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalar PCa tespitinde F-18 FDG ve C-11 Kolin radyoizotoplarının özgülüğünün ve duyarlılığının düşük olması nedeni kullanımını sınırlandırmaktadır (121, 122).

Ga-68 PSMA diğer görüntüleme yöntemlerine göre PCa metastazlarını saptamada daha başarılıdır. Özellikle lenf nodu metastazlarının saptanmasında BT ve multiparametrik magnetik rezonans görüntülemeye (MRI) göre daha üstün bulunmuştur. Ga-68 PSMA'daki sonuçların radikal prostatektomi esnasında lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların patoloji sonuçlarıyla kıyaslandığından %100'e yakın duyarlılık gözlenmiştir (123). PSMA PET ayrıca PCa evrelemesinde, tedavi sonrası PSA nüksü olan hastalarda yeniden evreleme amacıyla kullanımı mevcuttur.

Kemik sintigrafisi: Düşük riskli PCa da kemik metastazı nadir olarak görüldüğü için kemik sintigrafisi çekilmesi önerilmemektedir. Fakat kemik metastaz riskinin yüksek olduğu yüksek riskli ve lokal ileri PCa da tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) çekilmelidir. Ayrıca PCa tanısı konulan ve semptomatik kemik ağrısı tarifleyen tüm hastalara klinik evre ve PSA'dan bağımsız olarak TVKS çekilmelidir. TVKS küçük ve osteoblastik olmayan kemik metastazlarını atlayabildiği için MRI ve PET-BT bu lezyonlarda daha duyarlıdır. TVKS'nin en önemli kısıtlılığı ise malign olmayan kemik lezyonlarında ek görüntüleme ihtiyacına gereksinim duyulmasıdır (124).

Bilgisayarlı Tomografi: BT genitoüriner sistemi 3 boyutlu açıdan görünür kılmasına rağmen intraprostatik anatomiye tam olarak değerlendiremez ve levator ani kası ile prostat bezi ayrımı net olarak sağlanamaz. Tüm bu nedenlerden dolayı PCa evrelemesinde BT'nin yeri yoktur. BT'nin PCa evrelemesinde az da olsa kullanıldığı yer nodal evrelemedir. Son yıllarda BT PCa evrelemesinde rutin olarak kullanılmamaktadır (125, 126).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Magnetik alan sistemindeki gelişmeler ile birlikte tesla şiddetindeki artış bez yapılarının daha iyi görüntülenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle PCa tanısı, derecesi, evreleme, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede MRI önemlidir. MRI'nın yumuşak dokuyu daha iyi göstermesi, radyasyon içermemesi, dinamik inceleme yapabilmesi diğer yöntemlerden başlıca üstünlükleridir (127).

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

Son dönemlerde yaygın olarak kullanılan MRI rehberliğinde hedefe yönelik biyopsiler yapılmaktadır. MRI ile yapılan biyopsiler 1)MR-InBore 2) Kognitif füzyon 3) MRI-TRUS füzyon olarak 3'e ayrılmaktadır (128).

EAU 2020 kılavuzuna göre daha önceden prostat biyopsisi yapılmamış hastaya eğer TRUS-Bx planlanıyorsa öncelikle mp-MRI çekilmeli ve mp-MRI da PI-RADS 3-5 gibi pozitif bulgu mevcutsa hastaya target ve sistematik biyopsi planlanmasını önermektedir. Birinci prostat biyopsisi negatif gelen hastada PCa şüphesi ile rebiyopsi planlanacaksa biyopsi öncesi mp-MRI çekilmeli ve görüntülemeye pozitif bulgu mevcutsa target biyopsi yapılması önerilmektedir.

Özetle MpMRI prostat kanserli hastalarda tanı, boyut, evre ve tedavi planı için önemli bir araçtır.

2.4.7. Prostat Kanserinde Evreleme

PCa tanısı almış hastalara klinik evreleme, tedavi başlangıcı ve prognoz tahmini için öncelikle evreleme ve risk sınıflaması yapılması gereklidir. PSA, DRM, prostat biyopsisi, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin hepsi birleştirilerek evreleme ve risk sınıflaması yapılır. PCa evrelemesi ilk olarak 1956 yılında Whitmore-Jewett tarafından yapılmıştır. Bugün ise tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. PCa evrelemesi klinik ve patolojik olarak ikiye ayrılır.

Klinik evreleme: Hastalığın yaygınlığının tedavi öncesi parametreler kullanılarak (PRM, PSA, TRUS-Bx bulguları, radyolojik görüntüleme) değerlendirilmesidir.

Patolojik evreleme: Prostat dokusu çıkarıldıktan sonra prostat, seminal veziküller ve eğer lenfadenektomi yapıldıysa pelvik lenf nodlarının analizine göre yapılmaktadır.

Tablo 4. Prostat kanseri TNM evrelemesi

T-Primer tümör
Tx Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0 Primer tümöre ait kanı
T1 Görüntüleme ve PRM ile saptanamayan tümör
T1a Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında mevcut
T1b Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında mevcut
T1c Yüksek PSA nedeni ile yapılan prostat biyopsisi ile saptanan tümör
T2-Tümör prostata sınırlı
T2a Tümör bir prostat lobunun yarısı veya daha azında
T2b Tümör bir prostat lobunun yarısı veya daha fazlası
T2c Tümör her iki prostat lobunu tutuyor
T3-Tümör prostat kapsül dışına yayılım göstermekte
T3a Mikroskopik mesane boynu tutulumunun olduğu tek veya iki taraflı kapsül dışı yayılım
T3b Seminal vezikül invazyonu
T4-Tümör fikse veya seminal vezikül dışı komşu organlara invaze (eksternal sfinkter, rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar)
N-Bölgesel lenf nodları
Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok (iliak arter bifurkasyonun altındaki pelvik lenf nodları)
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var (iliak arter bifurkasyonun altındaki pelvik lenf nodları)
M-Uzak metastaz
Mx Uzak metastaz değerlendirilmiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz
M1a Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b Kemik metastazı
M1c Diğer organ metastazları (kemik metastazı olsun veya olmasın)

2.4.8. Prostat Kanseri Risk Grupları

PCa heterojen yapıda bir hastalık olması nedeniyle sadece tek kritere göre risk sınıflaması yapmak zordur ve yeterli konsensus sağlanamamıştır (129). Bu yüzden birden fazla risk faktörü birleştirilerek (PSA, PSA kinetiği, klinik evre, gleason skoru) risk grupları belirlenir. En çok kullanılan risk sınıflama sistemi D'Amico sınıflamasıdır.

Tablo 5. D’Amico risk sınıflaması

Prostat Kanseri D’Amico Risk Sınıflaması				
	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
TANIM	PSA< 10 ng/ml ve gleason skoru< 7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya gleason skoru 7 veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya gleason skoru>7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm gleason skorları cT3-T4 veya cN+
	Lokalize			Lokal ileri

Tablo 6. EAU 2020 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Özellikler			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA<10 ng/ml	PSA 10-20 ng/mL	PSA >20 ng/ml	Herhangi PSA
ve gleason skoru<7 (ISUP derece 1)	veya Gleason 7 (ISUP derece 2/3)	veya Gleason ≥8 (ISUP derece 4/5)	herhangi bir GS (herhangi bir ISUP sınıfı)
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN +
LOKALİZE			LOKAL İLERİ

Tablo 7. NCCN versiyon 2.2019 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Çok düşük risk	T1c Grade group 1 PSA <10 ng/ml <3 kor pozitif, korlarda ≤%50 tümör PSA dansitesi <0.15 ng/ml/g
Düşük risk	T1-T2a Grade group 1 PSA <10 ng/ml
Orta risk	T2b-T2c veya Grade group 2veya 3 PSA 10-20 ng/ml
Yüksek risk	T3a veya Grade group 4/5 veya PSA >20 ng/ml
Çok yüksek risk	T3b-T4 Primer Gleason paterni 5 veya >4 korun Gleason skoru 8-10

2.4.9. Prostat Kanseri Tedavisi

PCa heterojen yapıda olması nedeniyle birden fazla tedavi seçeneğini de beraberinde ortaya çıkarmıştır. Minimal invaziv tedavilerden radikal cerrahilere kadar çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu tedaviler arasında bekle gör, aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, kriyoterapi, yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU), androjen baskılama tedavileri, kemoterapi ve bunların beraber kullanıldığı tedavi seçenekleri mevcuttur. ISUP derece 1 ve 2 olan hastaların 15 yıllık takibinde sadece %7 oranında mortalite görülmüştür (130). Bu tarz hastalarda aşırı tedavi ve yan etkilerinden kaçınmak için bekle gör ve aktif izlem de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bekle gör: Aktif tedavi düşünülmeyen ve sadece semptomlara palyatif tedavi yöntemidir. Bu tedavi öncelikle hastalığın doğal seyrinin hastanın yaşam beklentisinden daha fazla olduğu ileri yaştaki hastalarda tercih edilmektedir. Bu tedavinin tercih edilmesinde prostat kanserinin yavaş seyirli olması ve hastaların diğer komorbiditeleri nedeniyle mortalite riskinin PCa'dan daha yüksek olması bulunmaktadır (131). Literatür değerlendirildiğinde 10 yıllık takipte evresi T1-T2 ve gleason skoru 7 ve altındaki hastalarda %80 üzerinde sağ kalım bildirilmiştir. EAU 2020 kılavuzuna bakıldığında ise küratif tedavi yapılamayan yaşam beklentisi düşük hastalarda bir tedavi yöntemi olarak akılda bulundurmak gerekir (132, 133).

Aktif izlem: Yaşa bağlı sağkalımı hastalığa bağlı sağkalımından fazla olan hastalarda küratif tedavi şansını kaybetmeden hastaların yakın gözetim altında tutulmasıdır. Aktif izlemde amaç takip altında hastalığın ilerlemesini engellemek, PCa tedavisine bağlı oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek ve yaşam kalitesini en uzun süre korumaktır. Yapılan çalışmalarda aktif izlem grubunda yer alacak hastalar: 1) Gleason ≤ 6 2) T1c-2a 3) PSA < 10 ng/ml 4) PCa'lı kor sayısı ≤ 2 5) Korlardaki kanser oranı $\leq 50\%$ kriterlerini taşımaktadır (134). ProtecT çalışmasında düşük riskli hastalık grubundaki hastalarda radikal prostatektomi yapılanlarla aktif izlem yapılanlar karşılaştırıldığında kansere özgü sağkalımlarının benzer olduğu görülmüştür. Özellikle genç hasta grubunda ve aktif izlem grubunda yer alabilecek hastalarda radikal tedavilerden önce aktif izlem yapılmasını önermektedir. Aktif izlemde olan hastalardan belli aralıklarla PSA takibi, DRM, TRUS-Bx, MpMRI

yapılarak hastalıkta ilerleme olup olmadığı değerlendirilir ve ona göre tedavi planı yapılır (135). Takip altındaki hastalarda progresyona dair kesin bir konsensus mevcut değildir. Hastalarda biyokimyasal, histolojik ve patolojik progresyon görülürse zaman kaybetmeden radikal tedavilere geçilmelidir. Yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde aktif izlem altında takip edilen hastaların 3 yıl içinde %27'sinde progresyon gözlemlendiği ve küratif tedavi gerekliliği ortaya çıkmıştır (136-140).

Fokal Tedaviler: Son yıllarda PCa'ya bağlı hastalıksız yaşam süresinde artış olması ve radikal tedavilerin yan etkilerinin sosyal hayatı etkilemesinden dolayı fokal tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedaviler içinde HIFU, kriyoterapötik ablasyon (kriyoterapi), radyofrekans ablasyon (RF) bulunmaktadır (141). Tüm bu tedavilerin gelişme nedenleri arasında benzer onkolojik sonuçlar, daha az toksisite, daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi yer almaktadır. Kriyoterapi tedavisinde dondurmaya bağlı hücre içinde dehidrasyon sonucu ölüm meydana gelmektedir. Erektile disfonksiyon, idrar kaçırma, üretral darlık, fistül gibi komplikasyonlar kriyoterapi tedavisi sonrası ortaya çıkabilmektedir. Kriyoterapinin lokalize PCa'lı hastalarda uzun dönem sonuçları henüz net olarak bilinmediği için tedavide kullanımı yaygın değildir (142). HIFU tedavisi ise termal etki ile tümöral dokuda koagülasyon nekrozu yaparak etki göstermektedir. Fokal tedavilerdeki esas amaç NVD, sfinkter, üretrayı koruyarak tümöral dokuyu ortadan kaldırmaktadır (108, 143-145).

Radikal prostatektomi (RP): PCa tanısında artışla ve Walsh'ın ameliyat tekniklerini iyi tanımlamasıyla beraber lokalize prostat kanserinde altın standart tedavi haline gelmiştir.

Düşük riskli PCa tanısı alan hastaların SPCG-4 ve PIVOT çalışmalarına göre radikal prostatektomi yapılması hastaların prostat kanserine bağlı ölüm oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Bu özellikteki hastalara aktif izlem yapılabileceği de söylenmelidir (146, 147).

Orta riskli hasta grubunda radikal prostatektomi tedavisi SPCG-4 ve PIVOT çalışmalarına göre kansere bağlı ölüm oranlarını azalttığı için küratif tedavi amacıyla önerilmez.

Yüksek riskli ve lokal ileri PCa da eskiden hormonal tedavi ve radyoterapi önerilmekte iken son dönemlerde yapılan çalışmalarda lokal tümör yükünü azaltmak, doğru T ve N evrelemesi sağlamak, adjuvan tedavilere yön verebilmek amacıyla RP yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda uygun hasta seçimi ve tecrübeli merkezlerde yüksek riskli ve oligometastatik hastaların RP tedavisinden fayda görebileceği gösterilmiştir (148-150).

Lokalize PCa da altın standart tedavi olarak kabul edilen RP prostat biyopsisinden 6-8 hafta sonra planlanmalıdır. RP açık, laparoskopik, robotik olarak yapılabilmektedir.

Açık RP de retropubik ve perineal yolla yapılabilmektedir. Perineal RP'nin retropubik RP'ye göre daha küçük insizyon, daha az kanama, prostat posteriorunun daha iyi görülmesi ve daha az cerrahi sınır pozitifliği gibi avantajları bulunurken lenf nodu diseksiyonu gereken hastalarda yeni bir kesi gerekmesi dezavantajdır.

RP sırasında, prostatın tamamı ve seminal veziküller çıkarılır, bu ameliyatta eğer gerekli ise lenf nodu diseksiyonu yapılır. Anatomik retropubik RP basamakları aşağıdaki gibidir.

1. Pelvik lenfadenopati (endikasyon varsa)
2. Endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamentlerin kesilmesi (kesilmeyebilir)
3. Santorini dorsal ven kompleksinin bağlanması (dikişli) ve kesilmesi
4. Üretranın prostat apeksinden ayrılması ve üretranın kesilmesi (bazen ameliyatın bu kısmında anastomoz sütürleri konulur)
5. Prostatın nöro-vasküler bundle'dan ayrılması
6. Prostat pedinküllerinin bağlanması ve kesilmesi
7. Mesane boynunun kesilmesi ve rekonstrüksiyonu
8. Vezikulo seminalislerin, vaz deferensin diseksiyonu ve kesilerek ayrılması
9. Veziko-üretal anastomozun yapılması

Laparoskopik RP intraperitoneal ve ektraperitoneal olarak yapılabilir. Robot yardımlı RP de laparoskopik RP ile benzer şekilde yapılmaktadır. Robot yardımlı RP'nin öğrenme eğrisi laparoskopik RP'den daha kolaydır. Açık, laparoskopik, robot yardımlı laparoskopik RP'nin erektil disfonksiyon, üriner inkontinans, onkolojik sonuçlar açısından birbirine üstünlüğü mevcut değildir. Bazı çalışmalarda robot yardımlı RP'nin diğer yöntemlere göre onkolojik ve fonksiyonel açıdan daha iyi olduğu söylene de prospektif randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve kriterlerde standardizasyon sağlanamadığından kesin bir şey söylemek imkansızdır (151-153). Erken dönemde erektil fonksiyonun ve kontinansın sağlanması, hastanede kısa yatış süresi, postoperatif dönemde ağrının az olması, erken iyileşme süresi ve düşük kanama miktarı açısından robot yardımlı laparoskopik RP'nin retropubik RP'ye üstünlüğü vardır. Dezavantajı ise yüksek maliyetli olmasıdır (154).

Radyoterapi: Lokalize, lokal ileri hastalıkta, postoperatif lokal nükste, metastatik hastalıkta palyatif amaçla RT uygulanabilmektedir. Tek başına RT ile RT+androjen deprivasyon tedavisi (ADT) alan hasta grupları karşılaştırıldığında RT+ADT'nin tek başına RT'ye göre daha üstün olduğu bulunmuştur. Düşük riskli PCa da RT ile birlikte ADT önerilmezken orta ve yüksek riskli PCa da RT ile beraber ADT kullanımı önerilmektedir. EORTC 29111 ve SWOG 8794 çalışmalarına göre RP sonrası patolojik evresi T3 olan ve T2 olup cerrahi sınır pozitifliği olan hastalara adjuvan olarak RT uygulanmasının progresyonsuz ve metastazsız sağkalımı artırdığı görülmüştür (108, 155-157).

Androjen deprivasyon tedavisi: Hormon sensitiv bir hastalık olan PCa da androjenler ortadan kaldırılarak hormona rezistan olana kadar hastalık kontrol altında tutulabilir. ADT ilk olarak 1940'lı yıllarda Huggins ve Hodges tarafından kullanılmıştır. Önceden östrojen ve cerrahi kastrasyon uygulamaları yapılmakta iken son dönemlerde daha yaygın olarak LHRH agonist, antagonistleri ve antiandrojenler kullanılmaktadır (158). Metastatik PCa da ana tedavi maksimal androjen (MAB) blokajı tedavisidir.

Kemoterapi: PCa tedavisinde erken dönemde sadece hormonal tedavi yeterli gelmekte iken hormona dirençli hale gelen PCa da hormonoterapiye ek olarak

sağkalımı artırmak ve palyatif bir tedavi sağlamak amacıyla kemoterapi (KT) protokolleri oluşturulmuştur. STAMPEDE, GETUG, CHAARTED çalışmalarında ADT'ye ek olarak dosataksel tedavisi uygulanmış 29-50 aylık takip sonrasında hastalarda PCa'ya bağlı 12 aylık sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür (159-162). Yine STAMPEDE ve LATITUDE gibi iki büyük randomize kontrollü çalışmada ADT+abirateron asetat tedavisinin ortalama ve progresyonsuz sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (163-165). ENZAMET, TITAN, ARCHES gibi 3 büyük randomize kontrollü çalışmada ise ADT+yeni nesil kemoterapötik (enzalutamid, apalutamid, vb.) tedavileri hastaların 30-34 aylık takip süreleri içinde ortalama ve progresyonsuz sağ kalımlarını artırmaktadır (166-168).

Yukarıda anlattığımız tedavilerden anlaşıldığı üzere PCa heterojen yapıda bir hastalık olduğu için tedavi planlanmasında hastanın özellikleri kadar tedavi ekibinde yer alan ürolog, patolog, radyolog, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve nükleer tıp uzmanının bilgi ve tecrübesi ile multidisipliner bir yaklaşım içerisinde tedavi planlaması yapılmalıdır.

3. GEREÇ-YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 25/09/2020 tarih ve 20/280 sayılı kararıyla onay alındıktan sonra Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2010 - Ekim 2020 tarihleri arasında PCa ön tanısıyla 12 kor TRUS-Bx yapılan 2187 hastanın bilgileri ENLIL HBYS üzerinden ve hasta kayıt dosyalarından retrospektif olarak tarandı.

Çalışmamızın amacı: Standart 12 kor TRUS-Bx de izole bir prostat lobunda sadece ASAP bulunan, diğer prostat lobunda PCa bulunan hastalardan RP yapılanlarda ASAP'ın bulunduğu kor lobunda kanser bulunup, bulunmadığını ve patolojik evreye etkisini araştırmaktır. Çalışmamızın amacı ve taranan verilerin doğrultusunda hastalar 3 gruba ayrıldı:

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların prostat biyopsisi özellikleri

1.grup (PCa + PCa)	TRUS-BX de her iki prostat lobunda PCA saptanan hastalar (N:41)
2.grup (PCa + BPH)	TRUS-BX de sağ veya sol prostat lobundan birinde BPH saptanan diğer lopta PCA olan hastalar (N:85)
3.grup (PCa + ASAP)	TRUS-BX de sağ veya sol prostat lobundan birinde ASAP saptanan diğer lobta PCA olan hastalar (N:39)

Çalışmaya alınan hastalarda:

- Tanı anındaki yaş
- sPSA ve total PSA değerleri
- Prostat hacimleri
- 12 kor TRUS-Bx'in patolojik özellikleri
 - Primer ve sekonder gleason skorları (ISUP derecesi)
 - Tümör saptanan korların lokalizasyonları
 - Tümör saptanan kor sayısı
 - Her iki lopta tümör olup, olmaması
 - ASAP

- Retropubik RP'nin patolojik özellikleri
 - Primer ve sekonder gleason skorları (ISUP derecesi)
 - Tümör odak sayısı, lokalizasyonu
 - Her iki lopta PCa olup olmaması (ASAP ve BPH lobunda PCa olup olmaması)
 - Perinöral invazyon/ lenfovasküler invazyon olup olmaması
 - Ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül ve duktus deferens invazyonu
 - Cerrahi sınırların durumu ENLIL HBYS'den ve hasta dosyalarından elde edildi.

Merkezimizde yapılan TRUS-Bx'ler, geleneksel olarak, 18 Gauch otomatik tru-cut iğne ile transrektal olarak 12 kordan yapılmıştı. RP açık retropubik olarak yapıldı. TRUS-Bx ve retropubik RP materyalleri yine deneyimli bir patolog tarafından raporlandı.

İstatistiksel analiz çalışması yapılırken Kruskal Wallis Testi, One Way ANOVA Testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare Benzerlik Oranı, Post Hoc Tukey, Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Sonuçlar IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Biyopsi yapılan hastaların yaş ortalamaları 1.grupta ($67,46 \pm 5,46$), 2. grupta ($66,69 \pm 5,68$) ve 3.grupta ($63,18 \pm 6,01$) idi. Yaş dağılımının gruplar arasındaki istatistiksel farkı anlamlı değildi ($p > 0,05$). Hastaların PSA değerleri 1.grupta ($9,31 \pm 3,79$), 2. grupta ($9,78 \pm 6,37$) ve 3. grupta ($9,91 \pm 10,86$) idi. Hastaların sPSA değerleri 1.grupta ($0,75 \pm 0,49$), 2.grupta ($1,24 \pm 0,68$) ve 3.grupta ($1,08 \pm 0,92$) idi. sPSA ve PSA değerlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farkı anlamlı değildi ($p > 0,05$). Prostat ağırlığı 1.grupta ($47,32 \pm 11,22$), 2.grupta ($56,27 \pm 23,73$) ve 3.grupta ($49,08 \pm 19,35$) idi. Prostat ağırlığı değerlerinin ise gruplar arasındaki istatistiksel farkı anlamlı değildi ($p > 0,05$). Hasta gruplarının yaş, PSA, sPSA ve prostat ağırlığı değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 9’da özetlendi.

Tablo 9. Hasta gruplarının yaş, PSA, sPSA ve prostat ağırlığı değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCa + PCa (1)		PCa + BPH (2)		PCa + ASAP (3)		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Yaş	67,46	5,46	66,69	5,68	63,18	6,01	0.101
PSA	9,31	3,79	9,78	6,37	9,91	10,86	0.319
Spsa	0,75	0,49	1,24	0,68	1,08	0,92	0.160
Prostat ağırlığı	47,32	11,22	56,27	23,73	49,08	19,35	0,13

a. Kruskal Wallis Testi, b. One Way ANOVA Testi, c. Mann Whitney U testi.

sPSA/PSA oranları 1.grupta ($0,11 \pm 0,08$), 2.grupta ($0,18 \pm 0,07$) ve 3.grupta ($0,14 \pm 0,07$) idi. İkili kıyaslamalar için yapılan Post Hoc Tukey testine göre birinci ile ikinci grup arasındaki istatistiksel fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Diğer ikili grup karşılaştırmaları arasında anlamlılık yoktu ($p > 0,05$). Hasta gruplarının sPSA/PSA değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 10’da özetlendi.

Tablo 10. Hasta gruplarının sPSA/PSA değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCa + PCa (1)		PCa + BPH (2)		PCa + ASAP (3)		P	Post Hoc
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
sPSA/PSA	0.11	0.08	0.18	0.07	0.14	0.07	0.023	2>1

a. One Way ANOVA Testi, b. Post Hoc Tukey Testi *p<0,05

1. gruptaki hastaların, RP materyallerinde tüm prostat loplarda %100 PCa saptandı.

2. gruptaki hastaların, RP materyallerinde biyopside sadece BPH saptanan loplarda %63,5’inde PCa saptandı.

3. gruptaki hastaların, RP materyallerinde biyopside sadece ASAP saptanan loplarda %94,9’unda PCa saptandı.

Gruplar kıyaslandığında 1.grup ile 3. grup arasında istatistiksel fark yok iken (p>0,005), 2. grup ile 1. ve 3. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,005). RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 11’de özetlendi.

Tablo 11. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		P
	N	%	N	%	n	%	
RP materyalinde tüm odaklarda kanser							0.000 ^a
Hayır			31	36.5	2	5.1	
Evet	41	100.0	54	63.5	37	94.9	

Korlara göre biyopsilerin analizi yapıldığında 1. grupta 12 odağın 3 tanesinde gleason 3+3:6/10 PCa ve 9 odakta BPH çoğunlukta idi.

2 ve 3. grupta 12 odağın tamamında BPH çoğunlukta idi. Prostat biyopsisi odak noktalarının dağılımı ve hasta grupları arasındaki farklar Tablo 12’de özetlendi.

Tablo 12. Prostat Biyopsisi odak noktalarının dağılımı ve hasta grupları arasındaki farklar

	PCa + PCa		PCa + BPH		PCa + ASAP		P
	n	%	n	%	N	%	
TRUS-Bx 1. Odak (sağ taban lateral)							0.009 ^a
3+3	13	31.7	20	23.5	5	12.8	
3+4	4	9.8	2	2.4	1	2.6	
3+5	1	2.4					
4+3	3	7.3	1	1.2	1	2.6	
4+4	2	4.9	1	1.2			
ASAP	1	2.4			2	5.1	
BPH	17	41,4	61	71.8	30	76.9	
TRUS-Bx 2. Odak (sağ taban orta)							0.000 ^a
3+3	14	34.1	15	17.6	8	20.5	
3+4	7	17.1	2	2.4	1	2.6	
4+3	1	2.4	2	2.4			
4+4	4	9.8	1	1.2			
ASAP	1	2.4			7	17.9	
BPH	14	34.1	65	76.5	23	59	
TRUS-Bx 3. Odak (sağ orta lateral)							0.000 ^a
3+3	17	41.5	20	23.5	7	17.9	
3+4	4	9.8	3	3.5			
4+3	2	4.9	1	1.2			
4+4	3	7.3	1	1.2			
ASAP	1	2.4	0		2	5.1	
BPH	14	34,1	60	70.6	30	76.9	
TRUS-Bx 4. Odak (sağ orta orta)							0.000 ^a
3+3	15	36.6	10	11.8	5	12.8	
3+4	4	9.8	2	2.4			
3+5	1	2.4	0				
4+3	3	7.3	4	4.7	2	5.1	
4+4	2	4.9	1	1.2			
4+5	1	2.4					
ASAP					2	5.1	
BPH	15	36.6	68	80.0	30	76.9	
TRUS-Bx 5. Odak (sağ apeks lateral)							0.000 ^a
3+3	15	36.6	9	10.6	4	10.3	
3+4	4	9.8	2	2.4			
4+3	3	7.3			1	2.6	
4+4	1	2.4	1	1.2			
ASAP	3	7.3			3	7.7	
BPH	15	36.5	73	85.9	31	79.5	
TRUS-Bx 6. Odak (sağ apeks orta)							0.000 ^a
3+3	14	34.1	9	10.6	5	12.8	
3+4	5	12.2	2	2.4			
4+3			1	1.2	2	5.1	
4+4	2	4.9					
ASAP					8	20.5	
BPH	20	48.7	73	85.9	24	61.5	

TRUS-Bx 7. Odak (sol taban lateral)							0.000 ^a
3+3	9	22.0	14	16.5	11	28.2	
3+4	6	14.6	3	3.5	1	2.6	
4+3	5	12.2	1	1.2			
4+4			4	4.7			
4+5			1	1.2			
ASAP	2	4.9	0		6	15.4	
BPH	19	46.4	62	72.9	21	53.8	
TRUS-Bx 8. Odak (sol taban orta)							0.000 ^a
3+3	13	31.7	10	11.8	7	17.9	
3+4	4	9.8	4	4.7	1	2.6	
4+3	3	7.3	3	3.5			
4+4	3	7.3	1	1.2			
4+5			1	1.2			
ASAP	2	4.9			4	10.3	
BPH	16	39	66	77.6	27	69.2	
TRUS-Bx 9. Odak (sol orta lateral)							0.000 ^a
3+3	16	39.0	17	20.0	11	28.2	
3+4	6	14.6	3	3.5	3	7.7	
4+3	2	4.9	2	2.4			
4+5			1	1.2			
ASAP	5	12.2			2	5.1	
BPH	12	29.3	62	72.9	23	59.0	
TRUS-Bx 10. Odak (sol orta orta)							0.000 ^a
3+3	9	22.0	12	14.1	11	28.2	
3+4	5	12.2	4	4.7	1	2.6	
4+3	6	14.6	1	1.2			
4+4	2	4.9					
4+5			2	2.4			
ASAP	5	12.2			6	15.4	
BPH	14	34.1	66	77.6	21	53.8	
TRUS-Bx 11. Odak (sol apeks lateral)							0.000 ^a
3+3	17	41.5	12	14.1	9	23.1	
3+4	7	17.1	3	3.5	1	2.6	
4+3	2	4.9					
4+4	2	4.9	2	2.4			
ASAP	1	2.4			5	12.8	
BPH	12	29.3	68	80.0	24	61.5	
TRUS-Bx 12. Odak (sol apeks orta)							0.000 ^a
3+3	14	34.1	6	7.1	9	23.1	
3+4	4	9.8	2	2.4	1	2.6	
4+3	4	9.8	1	1.2			
4+4	4	9.8					
4+5			1	1.2			
ASAP	1	2.4	0		4	10.3	
BPH	14	34.1	75	88.2	25	64.1	

a. Ki-Kare Benzerlik Oranı.

Her üç grupta da TRUS-Bx de en fazla görülen ISUP derecesi 1 idi (1.grup %39, 2.grup %69,4 ve 3.grup %79,5). İkili olarak gruplar (1 ile 2, 1 ile 3, 2 ile 3) kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p<0,05$). TRUS-Bx materyallerinde incelenen bazı parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 13’de özetlendi.

Tablo 13. TRUS-Bx materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		P
	N	%	N	%	n	%	
TRUS-Bx de en yüksek ISUP derecesi							0.003 ^a
1,00	16	39.0	59	69.4	31	79.5	
2,00	9	22.0	13	15.3	5	12.8	
3,00	9	22.0	5	5.9	1	2.6	
4,00	6	14.6	6	7.1	1	2.6	
5,00	1	2.4	2	2.4	1	2.6	

RP materyalinde en fazla görülen ISUP derecesi 1 ve 3.grupta 2, 2.grupta 1 idi (1.grup %46.3, 2.grup %54.1, 3.grup %46,2). RP materyalindeki ISUP derece dağılımlarının ikişerli gruplar arasındaki istatistiksel farkı anlamlı değildi ($p>0.05$). RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 14’de özetlendi.

Tablo 14. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		P
	N	%	N	%	n	%	
RP materyalindeki ISUP derecesi							0.102 ^a
1,00	11	26.8	46	54.1	14	35.9	
2,00	19	46.3	21	24.7	18	46.2	
3,00	8	19.5	14	16.5	5	12.8	
4,00	2	4.9	1	1.2	1	2.6	
5,00	1	2.4	3	3.5	1	2.6	

TRUS-Bx ile RP materyali arasındaki ISUP derece artışı en fazla 3.grupta idi (1.grup %26,8, 2.grup %22,4, 3.grup %53,8). Gruplar ikişerli kıyaslandığında 3. grup ile 1 ve 2. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,005$). 1. ve 2. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). TRUS-Bx ve RP materyallerinde incelenen bazı parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 15’de özetlendi.

Tablo 15. TRUS-Bx ve RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		P
	N	%	N	%	n	%	
TRUS-Bx ile RP materyali arasında ISUP derece artışı							0.000 ^a
Hayır	34	82.9	67	78.8	18	46.2	
Evet	7	17.1	18	21.2	21	53.8	

Ekstaprostatik yayılım açısından RP materyalleri karşılaştırıldığında ekstraprostatik yayılım en fazla 1.grupta idi (1.grup %70,7, 2.grup %29,4, 3.grup %41). İkili olarak gruplar (1 ile 2, 1 ile 3, 2 ile 3) kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p<0,05$). RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 16’da özetlendi.

Tablo 16. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		P
	N	%	N	%	n	%	
RP materyalinde ekstra prostatik yayılım							0.000 ^a
Hayır	12	29.3	60	70.6	23	59.0	
Evet	29	70.7	25	29.4	16	41.0	

Perinöral invazyon açısından RP materyalleri karşılaştırıldığında perinöral invazyon en fazla 1.grupta idi (1.grup %97,6, 2.grup %71,8, 3.grup %89,7). İkili olarak gruplar (1 ile 2, 1 ile 3, 2 ile 3) kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p<0,05$). RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 17’de özetlendi.

Tablo 17. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		p
	N	%	N	%	n	%	
<i>RP materyalinde perinöral invazyon</i>							0.000 ^a
Hayır	1	2.4	24	28.2	4	10.3	
Evet	40	97.6	61	71.8	35	89.7	

CS pozitifliği açısından RP materyalleri karşılaştırıldığında CS pozitifliği 1.grupta en fazla idi (1.grup %63,4, 2.grup %36,5, 3.grup %35,9). 1.grup ile diğer gruplar ikişerli kıyaslandığında gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p<0,005$). 2 ve 3.grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı değildi ($p>0,005$). RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 18’de özetlendi.

Tablo 18. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		p
	N	%	N	%	N	%	
<i>RP materyalinde CS pozitifliği</i>							0.001 ^a
0 (negatif)	15	36.6	54	63.5	25	64.1	
1 (sol)	9	22.0	12	14.1	7	17.9	
2 (sağ)	10	24.4	13	15.3	3	7.7	
3 (sağ ve sol)					3	7.7	
4 (apex)	2	4.9	5	5.9	1	2.6	
5 (taban)			1	1.2			
6 (birden fazla yerde)	5	12.2					

Seminal vezikül/duktus deferens invazyonu açısından RP materyalleri değerlendirildiğinde seminal vezikül/duktus deferens invazyonu en fazla 1.grupta idi (1.grup %26,8, 2.grup %5,9, 3.grup %10,3). İkili olarak gruplar (1 ile 2, 1 ile 3, 2 ile 3) kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p<0,05$). RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 19’da özetlendi.

Tablo 19. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		p
	N	%	N	%	N	%	
<i>RP materyalinde seminal vezikül/duktus deferens invazyonu</i>							0.006 ^a
Hayır	30	73.2	80	94.1	35	89.7	
Evet	11	26.8	5	5.9	4	10.3	

Patolojik tümör evresi açısından RP materyalleri karşılaştırıldığında pT3a/T3b evresi (lokal ileri hastalık) en fazla 1.grupta idi (1.grup %70,7, 2.grup %29,5, 3.grup %35,9). İkili olarak gruplar (1 ile 2, 1 ile 3, 2 ile 3) kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p<0,05$). RP materyallerinde incelenen bazı parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 20’de özetlendi.

Tablo 20. RP materyallerinde incelenen parametrelerinin hasta gruplarına göre dağılımı ve fark analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP		p
	N	%	N	%	n	%	
<i>Patolojik tümör evresi</i>							0.000 ^a
T2a			19	22.4	1	2.6	
T2b			3	3.5	3	7.7	
T2c	13	29.3	38	44.7	21	53.8	
T3a	17	43.9	19	22.4	10	25.6	
T3b	11	26.8	6	7.1	4	10.3	

RP tümör evresi ile tüm grupların TRUS-Bx'deki ISUP derecesi ($p<0.01$), RP'deki ISUP derecesi ($p<0.01$), kapsül invazyonu ($p<0.01$), ekstraprostatik yayılım ($p<0.01$) ve seminal vezikül/duktus deferens pozitifliği ($p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişki vardı. . Hasta gruplarının RP tümör evreleri ile araştırma değişkenleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları Tablo 21'de özetlendi.

Tablo 21. Hasta gruplarının RP tümör evreleri ile araştırma değişkenleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

	PCA + PCA		PCA + BPH		PCA + ASAP	
	r	P	r	P	r	p
TRUS-Bx'deki ISUP derecesi	0.530**	0.000	0.262*	0.015	0.362*	0.024
RP materyalindeki ISUP derecesi	0.671**	0.000	0.437**	0.000	0.644**	0.000
Kapsül invazyonu	0.544**	0.000	0.733**	0.000	0.380*	0.017
Ekstraprostatik yayılım	0.844**	0.000	0.838**	0.000	0.841**	0.000
RP materyalinde seminal vezikül/duktus deferens pozitifliği	0.822**	0.000	0.427**	0.000	0.578**	0.000

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

5. TARTIŞMA

PCa görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (169). PSA kullanımının yaygınlaşması, prostat biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile birlikte PCa tanı ve tedavisinde gelişmeler hızlandı. Günümüzde PSA değeri yüksek, PRM de şüphe olan hastalara prostat biyopsisi önerilmektedir (170). Prostat biyopsisinde TRUS-Bx en sık kullanılan yöntemdir.

PCa tanısı TRUS-Bx ile alınan dokuların histopatolojik değerlendirmesi ile konulmaktadır. PCa tanısı için majör kesin gerekli kriterler arasında infiltratif glandüler büyüme paterni, bazal hücre yokluğu ve nükleer atipi sayılmaktadır. PCa tanısında kullanılan boyalar 34ßE12, p63, cystatin A, calcyclin oldukça önemlidir. Fakat PCa da bazal hücreler kaybolduğu için 34ßE12 ve p63 ile boyanma olmaz. Kanserli hücrelerden selektif olarak sentezlenen AMACR boyası PCa tanısını desteklemektedir. Fakat hematoksin ve eozin boyasıyla değerlendirme yapılmadan PCa tanısı konulmamalıdır. Tüm bu gelişmelere rağmen TRUS-Bx de PCa histopatolojik tanısı koyulmasında halen patoloğlar tarafından zorluk yaşanabilmektedir. Bunların sebepleri arasında prostat biyopsisinde alınan doku uzunluğu boyutunun kısa olması, immünohistokimyasal boyama yapılmaması, bazal hücre varlığı, atipi yokluğu patoloğların PCa tanısı koymasını zorlaştırmaktadır (171, 172).

Prostat kanserleri, tesadüfen farklı zamanlarda meydana gelen DNA mutasyonları nedeniyle prostatın farklı bölgelerinde ortaya çıkar. TRUS-Bx de tümör saptanmayan alanların RP materyalleri incelendiğinde bu alanlarda kanser saptanması PCa'nın multisentrik bir hastalık olduğunu göstermektedir (173).

Prostat biyopsisinde ASAP 1997 yılında Iczkowski ve ekibi tarafından ortaya atılmıştır. Daha sonra 2004 yılında yapılan bir çalışmada ASAP'ın kanser açısından şüpheli olduğu tanımlanmıştır (174, 175). ASAP atipik gland oluşumunu gösteren bir terimdir. Kesin kanser demek için yeterli histopatolojik atipi olmayan bezleri ifade eder. ASAP tanısı koyulmasında teknik faktörlerin yanısıra değerlendirmeyi yapan patoloğun tecrübesi de çok önemlidir. Yapılan bir çalışma farklı patoloğların aynı materyal üzerinde %78-84 oranında benzerlik sağladıklarını göstermiştir. Bu yüzden TRUS-Bx de ASAP tanısı konulması bakan patoloğa bağlı değişebilecek bir

durumdur (176). Bizim çalışmamızdaki materyaller aynı patolog tarafından değerlendirildiği için farklılık öngörülmemiştir.

On iki odak prostat biyopsisi ile oldukça iyi PCa yakalama oranları (%30-40) elde edilmekte birlikte bu yöntemin halen duyarlılığı istenilen düzeyde değildir ve yanlış negatif olgular bulunmaktadır. Bu nedenle, ilk biyopside kanser saptanmayan olgularda tekrarlanan biyopsilere gereksinim duyulmaktadır. EAU 2020 kılavuzunda rebiyopsi endikasyonları; 1) Düşmeyen veya yükselen PSA 2) Şüpheli rektal muayene (%5-30 risk) 3) Birinci biyopside ASAP saptanması (%30-40 risk) 4) Birinci biyopside yaygın HGPIN saptanması (%30 risk) 5) Birinci biyopside intraductal karsinom görülmesi (%90 yüksek riskli PCa ile birliktelik) 6) Mp-MRI da şüpheli bulgu (PIRADS 3-5) olması sayılmaktadır (177, 178).

ASAP daha çok periferik zondan alınan biyopsilerde görülmektedir. Bu durumdan yola çıkarak PCa etyolojisinde ASAP yer almaktadır (179). İlk biyopsi de izole ASAP saptanması %5 civarındadır (180). İlk biyopsi de ASAP görülen hastaların tekrarlayan biyopsilerinde farklı çalışmalarda %18-69 oranında PCa saptandığı görülmüştür (181). Yapılan çalışmalar biyopsi de ASAP saptanan hastaların yüksek dereceli kanser riskine karşı 3-6 ay arasında rebiyopsi ile yeniden değerlendirilmesini önermektedir (107, 182). Prostat rebiyopsisinde sadece ASAP saptanan kısımlardan değil de diğer bölgelerden de kanser olma ihtimaline karşı örneklem yapılmalıdır (183, 184). TRUS-Bx de ASAP görülen yerlerden yapılan rebiyopsiler de alınan parça sayısı ne kadar fazla olursa PCa saptanma olasılığı da o oranda artmaktadır. Bu da daha fazla numune alınmasının doğru histopatolojik inceleme açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (185-187).

ASAP tanısı alıp 2. biyopsisi negatif gelen hastaların üçüncü biyopsilerinde 2 ayrı çalışma da %16 ve %33 arasında PCa saptanması ASAP'ın klinik olarak ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Hastaların %50 sinden fazlası 2.biyopsiyi istememelerine rağmen iki kez TRUS-Bx'i negatif gelen hastaları 3.kez biyopsiye ikna etmek zordur. Bu hastalara yakın PSA takibi, PRM, klinik olarak değişkenlik mevcutsa 3. biyopsiyi uygulamak gerekmektedir (176, 185, 188). Bu durum da bize TRUS-Bx de ASAP saptanan hastalarda klinik önemli PCa'nın atlanmaması için düzenli takibin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada prostat biyopsisinde ASAP ve PCa birlikte saptanan hastaların yapılan RP'lerinde ASAP olan yerlerde PCa saptanmıştır (183). Bizim çalışmamızda da 3.gruptaki hastaların RP sonucu incelendiğinde ASAP kısımlarında %94,9 PCa görüldüğü ve TRUS-Bx ile RP materyali arasında %53,8 ISUP derece artışı olduğu görülmüştür. Buna göre de TRUS-Bx de ASAP saptanan ve RP yapılan hastaların patolojik evre ve ISUP derecelerinde artış olabileceği akılda tutulmalıdır.

Wiener ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışma da ise TRUS-Bx de ASAP görülmesinden sonra 1 yıl içinde yapılan rebiyopsi de %34 PCa saptandı ve bunlarında sadece %8'i klinik anlamlı PCa grubundaydı. Bu çalışmaya göre TRUS-Bx de ASAP saptanması sonrası rebiyopsi yapmanın gerekliliği olduğu fakat aciliyet gerektiren bir durum olmadığı akılda tutulmalıdır (189). Bu çalışmaya göre klinik önemsiz PCa olarak tanımlanan TRUS-Bx'deki histopatolojik bulgular PRIAS çalışmasına göre klinik anlamlı PCa olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle bu hastaların aktif izlem altında takibi uygun değildir (190). Bizim çalışmamızda 3.gruptaki hastalardan TRUS-Bx de ISUP derecesi 1, RP materyalindeki ISUP derecesi 2 olan % 43,6 hastanın aktif izlem altında takibinin uygun olmadığı görülmektedir.

Prostat hacmine bağlı PCa tespit edilme oranı Levine ve ark. yaptığı bir çalışma da klasik prostat biyopsi yöntemi uygulayarak 30 cc den az prostatlarda %43, 30-50 cc arasındakilerde %27, 50 cc den büyük olanlarda %24 oranındadır. Bu durumdan yola çıkarak prostat hacmi büyük hastalarda daha fazla örnekleme yapılması akılda tutulmalıdır (191). Bizim çalışmamızdaki hastaların prostat ağırlığı ile kanser saptanma oranı ve kanser pozitif odak sayısı arasında ilişki bulunamamıştır.

Gleason skoru PCa prognoz tahmini ve tedavi planının da çok önemli bir yere sahiptir (192). Bu sebeple uygun tedavi planı için GS'nin doğru tespiti önemlidir. Fakat TRUS-Bx ve RP materyallerinin incelendiği birçok çalışmada GS'leri arasında uyumsuzluk bulunmuştur. Bu oran birden fazla çalışmada %25 ile %50 arasında değişebilmektedir (193, 194). Bu farklılıkların en önemli sebepleri arasında yorumlayan kişi farklılığı, ara derecelerin olması, örneklemede farklılıkların olması sayılabilir (195). Bunlardan farklı olarak prostat hacminin küçük olması, yüksek PSA

değerleri, ileri yaş ve tümörlü kor sayısının miktarına göre de GS uyumsuzluğu ortaya çıkabilmektedir (196-198). Bizim çalışmamızda ISUP derece artışı ise; 1, 2 ve 3.gruplarda %17, %21 ve %54 oranında olmuştur. Buradan 3.gruptaki hastaların TRUS-Bx ile RP spesmenleri arasındaki ISUP derece artışı açısından değişiminin diğer gruplardan belirgin şekilde fazla olduğu bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda TRUS-Bx de tek lopta PCa saptanan hastaların RP sonrası incelemelerinde bilateral loplarda PCa saptandığı ve patolojik tümöral evrelerinde artış olduğu görülmüştür. Klinik tümör evresi T2a ve T2b olan ve GS'si 6 olan hastaların RP sonrası patolojik evresinde T2c ve T3'lü sonuçların görüldüğü ve GS artışı olduğu gösterilmiştir (199-201). Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürle uyumlu olup RP sonrası hastalarda pT3a/pT3b en fazla 1, 3 ve 2. grupta %70,7, %35,9 ve %29,5 oranında bulundu.

Dorin ve ark. tarafından yapılan çalışmada TRUS-Bx de ASAP saptanan hastaların 1 yıl sonra alınan rebiyopsilerinde çıkan sonuçlara bağlı olarak %33 hastaya RP, %25 hastaya RT tedavisi uygulanmış. Bu durum da bize erken dönemde rebiyopsi yapılmasının klinik önemli PCa'nın atlanmasının önüne geçilebileceğini göstermektedir (202). Farklı bir çalışmada ise ASAP tanısından sonra 4 yıl takip altında tutulan hastalarda yüksek riskli PCa saptanma oranı %15 altında olduğu için bu hastaların PRM ve PSA takibi ile aktif izlem altında tutulabileceği önerilmiştir (182, 203). Bizim çalışmamızda TRUS-Bx de ASAP görülen yerlerde RP sonrası klinik anlamlı PCa saptanması nedeniyle hastaların daha doğru tanı ve tedavisi için TRUS-Bx de ASAP saptanan hastalara erken dönemde (3-6 ay) rebiyopsi yapıp gerekli tedavi planının yapılması gerektiğini göstermektedir.

TRUS-Bx de ASAP saptanan hastaların rebiyopsilerinde PCa riski fazla olduğundan bu hastalardan rastgele yeniden örnekleme yapılması kanser şüpheli alanların atlanmasına neden olabilir. Bu yüzden bu hastalardan görüntüleme eşliğinde TRUS-Bx yapılması önerilir. MRI/TRUS füzyon biyopsinin rastgele yöntemler yerine ASAP takibinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem PCa şüpheli odaktan daha doğru örnekleme yapmakta ve rastgele yeniden örneklemede artan TRUS-Bx'e bağlı olabilecek ürosepsis riskini en aza indirmektedir (204).

Tosoion ve ark. yaptığı bir çalışmada TRUS-Bx de ASAP gelen hastaların yapılan mp-MRI/TRUS füzyon biyopsisinde %5 civarında GS 7 ve üzeri PCa tanısı alan hastalar mevcuttu (205). Daha önceden ASAP patolojisine bağlı rebiyopside PCa saptanmayan ve aktif gözetim altındaki hastalar için MRI kullanımının önemi gün geçtikçe artmaktadır (206).

Ayrıca RP materyalindeki ISUP derecesi ile mp-MRI görüntülemelerinin korelasyonunda mp-MRI'nın ISUP 1 hastaların %30'undan daha azını tespit edebildiği görülmüştür. MRI ISUP derecesi ≥ 2 olan hastalarda daha iyi bir duyarlılığa sahiptir (207, 208).

TRUS-Bx öncesi mp-MRI çekilmesi EAU 2020 guidelines tarafından önerilmesine rağmen bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların 2010 yılından itibaren alınması nedeni bazı hastalara mp-MRI çekilmemiştir (209).

Bizim çalışmamızdaki en önemli eksiklik hastaların retrospektif olarak taranması ve TRUS-Bx öncesi mp-MRI kullanımının yapılmamasıdır. Çalışmamızın en önemli avantajı ise 3 farklı hasta grubunun birbiri ile kıyaslanması ve TRUS-Bx'deki ASAP'ın RP materyalinde ISUP derece artışı yaptığının ve biyopside izole bir lopta sadece ASAP, diğer lopta PCa saptanan hastalarda, aslında ASAP gelen tarafında PCa olarak yorumlanması gerektiğini vurgulamaktır.

SONUÇ

TRUS-Bx de ASAP saptanmasının PCa öncüsü olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. TRUS-Bx de ASAP saptanan hastaların RP sonrası spesmenlerinin histopatolojik incelemesinde ASAP alanlarında PCa görüldüğü, TRUS-Bx ile RP spesmenleri karşılaştırıldığında ISUP derecelerinin, gleason skorlarının, patolojik evrenin, klinik anlamlı kanser oranının RP sonucunda daha yüksek olduğu bulunmuştur. TRUS-Bx de ASAP saptanan PCa lı hastaların erken dönemde PSA, DRM, mp-MRI ile değerlendirilip daha doğru evreleme için RP yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır. TRUS-Bx de 1 lopta PCa, diğer lopta sadece ASAP olan durumlarda, ASAP olan tarafta PCa gibi değerlendirilmeli ve hastanın tedavisi düzenlenirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZET

Transrektal Ultrason Eşliğinde Yapılan Prostat Biyopsisinde Saptanan Atipik Small Asiner Proliferasyon ve Prostat Kanseri Birlikteliğinin Radikal Prostatektomideki Patolojik Evreleme için Önemi

Günümüzde yaşam süresindeki artış ve insidansı göz önüne alındığında prostat kanseri bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Prostat kanseri tanısı, PSA yüksekliği ve/veya PRM'deki patolojik bulgular nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan sistematik ve şüpheli alanlara yönelik biyopsilere dayanmaktadır. Fakat prostat kanserinin tanısından tedavi sonrası takibine kadar, karar verme algoritmalarında yol gösterici güvenilir modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda 3 farklı gruptaki RP yapılan hastaların TRUS-Bx ve RP'den elde edilen prostat spesmenlerinin histopatolojik incelemeleri değerlendirildi. Tespit edilen tüm tümör odaklarının lokalizasyonları, her iki odakta tümör olup olmaması ve ISUP dereceleri açısından aralarında anlamlı fark olup olmadığı incelenip ASAP PCa da patolojik evreye etkisi araştırıldı.

Çalışmamıza 1.gruptan 41, 2.gruptan 85, 3.gruptan 39 hasta katıldı. TRUS-Bx ile RP arasında ISUP derece artışı 1, 2 ve 3. gruplarda sırasıyla %17 ,%21 ve %54 idi. TRUS-Bx de sağ veya sol lopta izole PCa bulunan 2. ve 3. gruptaki hastaların RP materyalleri incelediğinde 3.grupta %96, 2.grupta %64 oranında bilateral PCa varlığı saptandı.

Sonuç olarak TRUS-Bx de ASAP saptanan PCa'lı hastaların RP sonrası ISUP derecelerinde, patolojik evrelerinde artış ve ASAP alanlarında PCa olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Atipik small asiner proliferasyon, Transrectal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi, Prostat Kanseri, Patolojik Evreleme

SUMMARY

The Importance of Atypic Small Acinar Proliferation and Prostate Cancer Combination Detected in Prostate Biopsy with Transrectal Ultrasound for Pathological Staging in Radical Prostatectomy

Considering the increase in life expectancy and incidence today, prostate cancer has become a public health problem. The diagnosis of prostate cancer is based on systematic and suspicious areas biopsies guided by transrectal ultrasonography (TRUS) due to pathological findings in PSA elevation and/or DRE. However, reliable modalities are needed to guide decision-making algorithms from the diagnosis of prostate cancer to the post-treatment follow-up.

In our study, histopathological examinations of prostate specimens obtained from TRUS-Bx and RP of patients who underwent RP in 3 different groups were evaluated. The localization of all detected tumor foci, the presence of tumors in both foci, and whether there was a significant difference between them in terms of ISUP degrees were examined and its effect on the pathological stage in ASAP PCa was investigated.

41 patients from the 1st group, 85 from the 2nd group and 39 from the 3rd group participated in our study. The increase in ISUP grade between TRUS-Bx and RP was 17%, 21% and 54% in groups 1, 2 and 3, respectively. When RP materials of patients in groups 2 and 3 with isolated PCa in the right or left lobe on TRUS-Bx were examined, bilateral PCa was detected in 96% of the 3rd group and 64% in the 2nd group.

In conclusion, it should be kept in mind that PCa patients with ASAP detected in TRUS-Bx may have an increase in ISUP degrees and pathological stages after RP, and PCa in ASAP areas.

Keywords: Atypical small acinar proliferation, Transrectal Ultrasound-Assisted Prostate Biopsy, Prostate Cancer, Pathological Staging

KAYNAKLAR

1. Pritchard C, Mecham B, Dumpit R, Coleman I, Bhattacharjee M, Chen Q, et al. Conserved gene expression programs integrate mammalian prostate development and tumorigenesis. *Cancer research*. 2009;69(5):1739-47.
2. Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. *Differentiation*. 2008;76(6):587-98.
3. Price D. Normal development of the prostate and seminal vesicles of the rat with a study of experimental postnatal modifications. *American Journal of Anatomy*. 1936;60(1):79-127.
4. Georgas KM, Armstrong J, Keast JR, Larkins CE, McHugh KM, Southard-Smith EM, et al. An illustrated anatomical ontology of the developing mouse lower urogenital tract. *Development*. 2015;142(10):1893-908.
5. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics*. 2016;43(3):279-88.
6. Tran D, Meusy-Dessolle N, Josso N. Waning of anti-Müllerian activity: an early sign of Sertoli cell maturation in the developing pig. *Biology of reproduction*. 1981;24(4):923-31.
7. Berman DM, Tian H, Russell DW. Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase in the urogenital tract of the fetal rat. *Molecular Endocrinology*. 1995;9(11):1561-70.
8. Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. *Science*. 2003;301(5631):331-3.
9. Barnett DH, Huang H-Y, Wu X-R, Laciak R, Shapiro E, Bushman W. The human prostate expresses sonic hedgehog during fetal development. *The Journal of urology*. 2002;168(5):2206-10.
10. Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. *Journal of Experimental Zoology*. 1978;205(2):181-93.
11. Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL. Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Molecular Endocrinology*. 1992;6(12):2123-8.
12. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *The Prostate*. 1996;28(2):98-106.
13. Peehl D. Primary cell cultures as models of prostate cancer development. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(1):19-47.

14. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, Coffey DS. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *The American journal of pathology*. 1998;153(3):911-9.
15. Bhatia B, Maldonado CJ, Tang S, Chandra D, Klein RD, Chopra D, et al. Subcellular localization and tumor-suppressive functions of 15-lipoxygenase 2 (15-LOX2) and its splice variants. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(27):25091-100.
16. Van Leenders GJ, Schalken JA. Epithelial cell differentiation in the human prostate epithelium: implications for the pathogenesis and therapy of prostate cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;46:3-10.
17. Tsujimura A, Koikawa Y, Salm S, Takao T, Coetzee S, Moscatelli D, et al. Proximal location of mouse prostate epithelial stem cells: a model of prostatic homeostasis. *The Journal of cell biology*. 2002;157(7):1257-65.
18. DE MARZO AM, Nelson WG, MEEKER AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *The Journal of urology*. 1998;160(6):2381-92.
19. Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology*. 2003;62(5):11-20.
20. Aumüller G, Leonhardt M, Renneberg H, von Rahden B, Bjartell A, Abrahamsson PA. Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells. *The Prostate*. 2001;46(2):108-15.
21. Vashchenko N, Abrahamsson P-A. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *European urology*. 2005;47(2):147-55.
22. Noordzij M, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schröder F. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Urological research*. 1995;22(6):333-41.
23. Risbridger GP, Almahbobi GA, Taylor R. Early prostate development and its association with late-life prostate disease. *Cell and tissue research*. 2005;322(1):173-81.
24. Taylor RA, Risbridger GP. Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression. *Current cancer drug targets*. 2008;8(6):490-7.
25. Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiological reviews*. 2005;85(3):979-1000.
26. Miner JH, Yurchenco PD. Laminin functions in tissue morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:255-84.
27. Şeftalioğlu Pda. genel ve özel insan embriyolojisi. 1998.

28. Goodpasture JC, Zavos P, Cohen M, Zaneveld L. Effects of various conditions of semen storage on the acrosin system of human spermatozoa. *Reproduction*. 1981;63(2):397-405.
29. Elzanaty S, Erenpreiss J, Becker C. Seminal plasma albumin: origin and relation to the male reproductive parameters. *Andrologia*. 2007;39(2):60-5.
30. Drake RR, White KY, Fuller TW, Igwe E, Clements MA, Nyalwidhe JO, et al. Clinical collection and protein properties of expressed prostatic secretions as a source for biomarkers of prostatic disease. *Journal of proteomics*. 2009;72(6):907-17.
31. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*. 1981;2(1):35-49.
32. O'Malley CD. *The Epitome of Andreas Vesalius*. JSTOR; 1950.
33. Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology*. 2011;78(6):1224-8.
34. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
35. WALSH PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *The Journal of urology*. 1998;160(6 Part 2):2418-24.
36. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *European urology*. 2003;43(5):444-54.
37. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(8):619-33.
38. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign conditions that mimic prostate carcinoma: MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics*. 2016;36(1):162-75.
39. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *BioMed research international*. 2014;2014.
40. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):142-52.
41. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
42. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(1):3866.
43. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.
44. Global cancer observatory: cancer today. Lyon FIAfRoCAfhgift.
45. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. 2014.

46. Force UPST. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*. 2018;319(18):1901-13.
47. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
48. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU international*. 2016;117(4):576-83.
49. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y, editors. Screening for prostate cancer. *Seminars in oncology*; 2017: Elsevier.
50. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nature genetics*. 2018;50(7):928-36.
51. Tan D, Mok T, Rebbeck TR. Cancer genomics: diversity and disparity across ethnicity and geography. *J Clin Oncol*. 2016;34(1):91-101.
52. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:443-53.
53. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA oncology*. 2019;5(4):523-8.
54. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):141-9.
55. Force UPST. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2008;149(3):185-91.
56. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*. 2012;4:1.
57. Breslow N, Chan C, Dhom G, Drury R, Franks L, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *International journal of cancer*. 1977;20(5):680-8.
58. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino M, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.
59. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC public health*. 2015;15(1):1-11.

60. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol levels in blood and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 14 prospective studies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2015;24(7):1086-93.
61. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;23(12):2936-42.
62. Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D, et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *The Journal of urology*. 2006;176(3):1108-13.
63. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006;15(11):2160-6.
64. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low free testosterone and prostate cancer risk: a collaborative analysis of 20 prospective studies. *European urology*. 2018;74(5):585-94.
65. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England journal of medicine*. 2003;349(3):215-24.
66. G Schwartz G. Vitamin D, sunlight, and the epidemiology of prostate cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2013;13(1):45-57.
67. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *International journal of cancer*. 2012;131(6):E1015-E23.
68. Pabalan N, Singian E, Jarjanazi H, Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2015;18(4):352-7.
69. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *European urology*. 2016;70(6):974-82.
70. Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer research*. 1989;49(7):1857-60.
71. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2004;13(3):340-5.
72. Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *The Journal of nutrition*. 2003;133(7):2417S-24S.

73. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *Jama*. 1996;276(24):1957-63.
74. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):152-6.
75. Daniel RW. Dysregulation of microRNAs in Blood as Biomarkers for Diagnosing Prostate Cancer. 2015.
76. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer: correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984;54(12):3078-84.
77. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Kandala N, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2013;17(42):1.
78. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, M'Liss AH, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
79. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
80. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
81. Ayyıldız SN, Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turkish journal of urology*. 2014;40(2):82.
82. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(15):909-16.
83. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
84. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2239-46.

85. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *The Journal of urology*. 2008;180(1):150-4.
86. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
87. Benson MC, Seong Whang I, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 1992;147(3 Part 2):817-21.
88. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
89. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(2):125-35.
90. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2181-6.
91. Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M-T, Cockett AT, Abrahamsson P-A, et al. Serum prostate specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993;150(1):100-5.
92. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
93. Castro HA, Iared W, Santos JEM, Solha RS, Shigueoka DC, Ajzen SA. Impact of PSA density of transition zone as a potential parameter in reducing the number of unnecessary prostate biopsies in patients with psa levels between 2.6 and 10.0 ng/mL. *International braz j urol*. 2018;44(4):709-16.
94. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *European urology*. 2016;70(5):740-8.
95. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. *Cancer*. 1993;72(5):1701-8.
96. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *The Journal of urology*. 1997;158(4):1427-30.
97. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Therapeutic advances in urology*. 2019;11:1756287219870074.

98. Handling OToPBaS, 2015 P, [pdf] QISPP.
99. Soloway MS, Öbek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2000;163(1):172-3.
100. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR, et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1026-34.
101. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007;70(3):501-5.
102. Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1379-90.
103. Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA. (2004). *World, Pathology HOCOT, Male aGoTotUSa, Genital Organs reLIP*.
104. Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *The Journal of pathology*. 2001;193(3):350-3.
105. ALTINTAŞ EK, ATALAY FÖ, AYTAÇ B, VURUŞKAN H, Nermin Ü. Prostatın Kansere Yolculuğunda Atipik Küçük Asiner Proliferasyonların Önemi Nedir? *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 39(2):73-7.
106. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1201-7.
107. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith Jr JA, Wells N, et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *The Journal of urology*. 2006;175(3):929-33.
108. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
109. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Human pathology*. 1986;17(1):64-71.
110. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The Journal of urology*. 2006;175(3):820-34.
111. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *The Journal of urology*. 2009;182(2):485-90.

112. Byar DP, Mostofi F, Group VACUR. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. *Cancer*. 1972;30(1):5-13.
113. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*. 1974;111(1):58-64.
114. Epstein JI. Gleason score 2–4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(4):477-8.
115. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+ 4 versus Gleason score 4+ 3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56(5):823-7.
116. Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Modern pathology*. 2004;17(3):328-48.
117. Wojno KJ, Epstein JI. The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(3):251-60.
118. Dunnick R, Sandler C, Newhouse J. *Textbook of uro radiology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
119. Ukimura O, Faber K, Gill IS. Intraprostatic targeting. *Current opinion in urology*. 2012;22(2):97-103.
120. Taira A, Merrick G, Galbreath R, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010;13(1):71-7.
121. Rioja J, Rodríguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincón-Mayans A, Peñuelas-Sánchez I, Zudaire-Bergera JJ, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU international*. 2010;106(11):1578-93.
122. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Reich O, Stief CG, Scher B. 1498: Value of 11C-Choline Pet and Pet/CT in Patients with Suspected Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2006;175(4S):483-4.
123. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68 Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(2):197-209.
124. Venkitaraman R, Cook G, Dearnaley D, Parker C, Huddart R, Khoo V, et al. Does magnetic resonance imaging of the spine have a role in the staging of prostate cancer? *Clinical Oncology*. 2009;21(1):39-42.
125. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;48(5):1443-6.

126. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2122-7.
127. Uysal A, Özmen M. Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG. 2017.
128. Argun ÖB, Öbek C, Kural AR. Magnetic Resonance-Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. *Uroonkoloji Bülteni= Bulletin of Urooncology*. 2016;15(2):76.
129. Eastham JA, Evans CP, Zietman A, editors. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2010: Elsevier.
130. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2015;25(3):232-7.
131. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international*. 2008;102(1):10-4.
132. Jonsson E, Sigbjarnarson H, Tomasson J, Benediktsdottir K, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2006;40(4):265-71.
133. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.
134. Szostak MJ, Kyprianou N. Radiation-induced apoptosis: predictive and therapeutic significance in radiotherapy of prostate cancer. *Oncology reports*. 2000;7(4):699-1405.
135. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(27):3669-76.
136. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful End Points and Outcomes in Men on Active Surveillance for Early-Stage Prostate Cancer. *Current opinion in urology*. 2014;24(3):288.
137. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):969-74.
138. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage t1 c) prostate cancer. *Jama*. 1994;271(5):368-74.
139. Hamdy FC, Donovan JL, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415-24.

140. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2185-90.
141. van der Poel HG, van den Bergh RC, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal therapy in primary localised prostate cancer: the European Association of Urology position in 2018. *European urology*. 2018;74(1):84-91.
142. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2015;19(49):1.
143. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, Allen C, van der Meulen JH, Emberton M. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nature clinical practice Oncology*. 2007;4(11):632-42.
144. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *The Journal of urology*. 2007;178(6):2260-7.
145. Crawford ED, Barqawi A, Tempany C, Cohen JK. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology*. 2007;21(1):27-.
146. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-13.
147. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clinical prostate cancer*. 2003;1(4):221-6.
148. Fallon B, Williams R. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *The Urologic clinics of North America*. 1990;17(4):853-66.
149. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek Risk Prostat Kanseriinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar. *Üroonkoloji Bülteni*. 2015;14:113-9.
150. Stevens DJ, Sooriakumaran P. Oligometastatic prostate cancer. *Current treatment options in oncology*. 2016;17(12):1-8.
151. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, Sarle R, Hemal A, Peabody JO, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *The Journal of urology*. 2002;168(3):945-9.
152. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *The Journal of urology*. 2006;175(6):2011-7.
153. Rozet F, Jaffe J, Braud G, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *The Journal of urology*. 2007;178(2):478-82.

154. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, Smith Jr JA. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2006;67(2):360-3.
155. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;61(5):1285-90.
156. Roach III M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.
157. Swanson G, Thompson I, Tangen C, Paradelo J, Canby-Hagino E, Crawford E, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;72(1):S31.
158. Soydan H, Baykal K. Diagnosis and management of biochemical recurrence in patients with prostate cancer who received definitive treatment. *Turkish Journal of Urology*. 2011;37(4).
159. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(2):149-58.
160. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).
161. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-46.
162. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
163. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352-60.
164. Rydzewska LH, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2017;84:88-101.
165. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):338-51.

166. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(1):13-24.
167. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(2):121-31.
168. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2974.
169. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
170. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *European urology*. 2020;77(5):614-27.
171. Humphrey P. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(1):35-42.
172. Iczkowski KA. Prostate pointers and pitfalls: the 10 most prevalent problems in prostate biopsy interpretation. *Annals of diagnostic pathology*. 2014;18(5):301-11.
173. Erickson A, Hayes A, Rajakumar T, Verill C, Bryant RJ, Hamdy FC, et al. A Systematic Review of Prostate Cancer Heterogeneity: Understanding the Clonal Ancestry of Multifocal Disease. *European urology oncology*. 2021.
174. Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(12):1489-95.
175. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2005;39(sup216):20-33.
176. Mancuso PA, Chabert C, Chin P, Kovac P, Skyring T, Watt WH, et al. Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *BJU international*. 2007;99(1):49-52.
177. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*. 1999;161(3):835-9.
178. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Modern pathology*. 2006;19(12):1528-35.

179. Kowalewski A, Szyłberg Ł, Skórczewska A, Marszałek A. Diagnostic difficulties with atrophy, atypical adenomatous hyperplasia, and atypical small acinar proliferation: a systematic review of current literature. *Clinical genitourinary cancer*. 2016;14(5):361-5.
180. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *The Canadian journal of urology*. 2017;24(2):8714-20.
181. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Dehò F, Raber M, Briganti A, et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP) on extended prostatic biopsies: predictive factors of cancer detection on repeat biopsies. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. 2005;77(1):31-6.
182. Leone A, Gershman B, Rotker K, Butler C, Fantasia J, Miller A, et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP): is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2016;19(1):68-71.
183. Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology*. 2002;60(5):851-4.
184. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *The Journal of urology*. 2001;166(3):866-70.
185. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *The Journal of urology*. 2005;173(1):70-2.
186. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology*. 2002;60(5):836-40.
187. Ouyang R, Kenwright D, Nacey J, Delahunt. The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy. *BJU international*. 2001;87(1):70-4.
188. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Dehò F, Raber M, Briganti A, et al. 262 Atypical small acinar proliferation on initial extended prostate biopsy: Cancer detection on second and third extended biopsy. *European Urology Supplements*. 2004;2(3):68.
189. Wiener S, Haddock P, Cusano J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Incidence of clinically significant prostate cancer after a diagnosis of atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, or benign tissue. *Urology*. 2017;110:161-5.

190. Drost F-JH, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Remmers S, et al. Can active surveillance really reduce the harms of overdiagnosing prostate cancer? A reflection of real life clinical practice in the PRIAS study. *Translational andrology and urology*. 2018;7(1):98.
191. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1998;159(2):471-6.
192. Moon SJ, Park SY, Lee TY. Predictive factors of Gleason score upgrading in localized and locally advanced prostate cancer diagnosed by prostate biopsy. *Korean journal of urology*. 2010;51(10):677.
193. Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *The Journal of urology*. 2008;179(3):896-900.
194. Lim T, Park SC, Jeong YB, Kim HJ, Rim JS. Predictors of Gleason score upgrading after radical prostatectomy in low-risk prostate cancer. *Korean Journal of Urology*. 2009;50(12):1182-7.
195. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *European urology*. 2012;61(5):1019-24.
196. Kassouf W, Nakanishi H, Ochiai A, Babaian KN, Troncso P, Babaian RJ. Effect of prostate volume on tumor grade in patients undergoing radical prostatectomy in the era of extended prostatic biopsies. *The Journal of urology*. 2007;178(1):111-4.
197. Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C, et al., editors. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2011: Elsevier.
198. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2000;163(1):174-8.
199. Yamamoto H, Koie T, Ookubo T, Mitsuzuka K, Narita S, Inoue T, et al. Can single positive core prostate cancer at biopsy be considered a low-risk disease? *International urology and nephrology*. 2018;50(10):1829-33.
200. Kim SC, Hong JH, Song K, Jeong IG, Song C, Kim C-S, et al. Predictive factors for upgrading or upstaging in biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *Korean Journal of Urology*. 2009;50(9):836-42.
201. Thong AE, Shikanov S, Katz MH, Gofrit ON, Eggener S, Zagaja GP, et al. A single microfocus (5% or less) of Gleason 6 prostate cancer at biopsy—can we predict adverse pathological outcomes? *The Journal of urology*. 2008;180(6):2436-40.

202. Dorin RP, Wiener S, Harris CD, Wagner JR. Prostate atypia: does repeat biopsy detect clinically significant prostate cancer? *The Prostate*. 2015;75(7):673-8.
203. Warlick C, Feia K, Tomasini J, Iwamoto C, Lindgren B, Risk M. Rate of Gleason 7 or higher prostate cancer on repeat biopsy after a diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2015;18(3):255-9.
204. Raskolnikov D, Rais-Bahrami S, George AK, Turkbey B, Shakir NA, Okoro C, et al. The role of image guided biopsy targeting in patients with atypical small acinar proliferation. *The Journal of urology*. 2015;193(2):473-8.
205. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. 2011.
206. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *The Journal of urology*. 2016;196(6):1613-8.
207. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *European radiology*. 2013;23(7):2019-29.
208. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology*. 2018;286(1):186-95.
209. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-22.