



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI
PT3 PATOLOJİYE SAHİP HASTALARIN
POSTOPERATİF TEDAVİ YÖNETİMİ VE
ONKOLOJİK SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil UZUNDAL

Ankara, 2021



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI
PT3 PATOLOJİYE SAHİP HASTALARIN
POSTOPERATİF TEDAVİ YÖNETİMİ VE
ONKOLOJİK SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil UZUNDAL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Arslan ARDIÇOĞLU

Ankara, 2021

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, cerrahi eğitimin temel ilkelerini öğrendiğim ve halen asistanları olmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Önder Kayıgil, Prof. Dr. Arslan Ardıçoğlu, Prof. Dr. Mustafa Aldemir, Doç. Dr. Asım Özayar, Doç. Dr. Emrah Okulu'ya;

Asistanlık sürecinde beraber çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Serkan Altınova, Prof. Dr. Ali Fuat Atmaca, Prof. Dr. A. Erdem Canda, Prof. Dr. Koray Ağras, Prof. Dr. Ömer Faruk Karataş'a,

Asistanlık süresince çalışma fırsatı bulduğum ve çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Kemal Ener, Doç. Dr. Muhammet Fuat Özcan, Op. Dr. Erem Asil, Doç. Dr. Bahri Gök, Op. Dr. Muhammed Ersagun Arslan, Op. Dr. Murat Keske, Dr. Öğretim Üyesi Erdem Koç, Op. Dr. Mehmet Yıldızhan, Dr. Öğretim Üyesi Musab Ali Kutluhan'a,

Birlikte asistanlık yapma fırsatı bulduğum, asistanlık sürecinde üzerimde çok emekleri olan değerli abilerim Op. Dr. Özer Ural Çakıcı, Op. Dr. Serdar Çakmak, Op. Dr. Davut Kamacı, Op. Dr. Uygur Miçooğulları, Op. Dr. Amjad S.R. Alijla'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Türker Soydaş, Dr. Selman Ünal, Dr. Sait Aygün, Dr. Ömer Furkan Erbay, Dr. Furkan Umut Kılıç, Dr. Egemen Öztürk, Dr. Ahmet Özdemir, Dr. Okan Karamustafa, Dr. Onur Enes Tunç, Dr. Berk Çeri'ye,

Asistanlık hayatımda çalışma fırsatı bulduğum, yardımlarını esirgemeyerek hayatımın en meşakkatli sürecinde bana destek olan tüm ameliyathane ve servis hemşirelerimize, klinik sekreterlerimize ve personellerimize,

Evlatları olmaktan onur duyduğum, bugüne kadar hiçbir zaman benden sevgisi ve desteğini esirgemeyen canım anne ve babam Hatice ve Arif Uzundal 'a; canım ablalarım Rabiye Üzmez ve Habibe Bakkal'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık sürecinde de daima yanımda olan, sevgi ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Duygu Ercan Uzundal'a ve varlığıyla her daim yüzümü güldüren, bana dünyanın en güzel duygusunu tattıran güzeller güzeli kızım Beste Uzundal'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil UZUNDAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.1.1. İnsidans.....	3
2.1.2. Mortalite	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.3.1. Aile Hikayesi/Hereditör Prostat Kanseri.....	4
2.1.3.2. Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.2.1. Enflamasyon, Enfeksiyon ve Genetik	6
2.1.3.2.2. Metabolik Sendrom	6
2.1.3.2.3. Diyet faktörleri	6
2.1.3.3. Moleküler Epidemiyoloji	7
2.1.4. Kemoprevensiyon.....	8
2.2. Tarama ve Teşhis	9
2.2.1. Prostat Kanserinin Önlenmesi	9
2.2.1.1. Erken Tanı	9
2.2.1.2. Prostat Kanserinde Kullanılan Belirteçler.....	11
2.2.1.3. Patolojik Gruplama ve Evreleme	12
2.3. Evre.....	14
2.4. Tedavi	16
2.4.1. Lokalize Prostat Kanseri	16
2.4.1.1. Cerrahi tedavi	17
2.4.1.1.1. Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal	
Prostatektomi	18
2.4.1.2. Radyoterapi	18

2.4.1.3. Aktif İzlem	19
2.4.1.4. Bekle Gör	19
2.4.1.5. Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Nüksü ve Tedavi Alternatifleri	20
2.4.2. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri	22
2.4.3. Metastatik Prostat Kanseri.....	23
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1. Çalışma Tasarımı	24
3.2. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	60
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	60
9. ÖZGEÇMİŞ	60

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BPH	: benign prostat hiperplazisi
BRCA-1	: breast cancer gene 1
BRCA-2	: breast cancer gene 1
bRFS	: biyokimyasal rekürrensiz sağkalım
COX-2	: siklooklijenaz-2
DFMO	: diflorometiornitin
DM	: diabetes mellitus
DSÖ	: dünya sağlık örgütü
EAU	: European Association of Urology
ERSPC	: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FDG-PET/BT	: florodeoksiglukoz- pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi
Gy	: gray
HIFU	: high intensity focused ultrasound
HOXB13	: Homeobox B13
HT	: hipertansiyon
HT	: hormonoterapi
IGF-1	: insülin benzeri büyüme faktörü-1
IGRT	: görüntüleme eşliğinde radyoterapi
IMRT	: yoğunluk ayarlı radyoterapi
KAH	: koroner arter hastalığı
KOAH	: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: kemoterapi
LRP	: laparoskopik radikal prostatektomi
LVI	: lenfovasküler invazyon
MAB	: maksimal androjen blokajı
ml	: mililitre
mppMRG	: multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme

mRNA	: mesajcı ribonükleik asit
NCCN	: national comprehensive cancer network
ng	: nanogram
NSAİD	: non-steroid antiinflatuar ilaçlar
PCA3	: prostat kanser antijen-3
PIRADS	: prostate imaging-reporting and data system
PIVOT	: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial
PK	: prostat kanseri
PLCO-2	: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PLND	: pelvik lenf nodu diseksiyonu
PNI	: perinöral invazyon
PSA	: prostat spesifik antijen
PSMA-PET/BT	: prostat spesifik membran antijeni- pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi
RANK	: receptor activator of nuclear factor-kappaB
REDUCE	: Reduction by DUtasteride of prostate Cancer Events
RP	: radikal prostatektomi
RRP	: retropubik radikal prostatektomi
RT	: radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
RYLRP	: robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi
SMI	: cerrahi sınır pozitifliği
SPGC-4	: Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4
SPSS	: statistical package for social sciences
SVO	: serebrovasküler olay
TMPRSS2	: androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni 2
USOSTF	: Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetler Birimi
VEGF	: vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Aile Hikayesi ve Prostat Kanseri Riski	5
Tablo 2.2: Diyet Faktörleri ve Prostat Kanseri İlişkisi	7
Tablo 2.3: Kemoprevensiyonda Risk Grupları	9
Tablo 2.4: Gleason Skoru ve ISUP Derecelendirmesi.....	14
Tablo 2.5: TNM Sınıflaması	15
Tablo 2.6: D'amico Risk Sınıflaması.....	16
Tablo 2.7: Düşük ve Yüksek Riskli Biyokimyasal Nüks Özellikleri	20
Tablo 2.8: Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens ve Adjüvan Tedavi için EAU 2020 Önerileri.....	22
Tablo 4.1: Preoperatif, Peroperatif, Postoperatif Parametrelerin Ameliyat Şekline Göre Karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.2: 0-30 gün komplikasyonların Clavien Dindo Skorlamasına göre Gruplandırılması.....	30
Tablo 4.3: Tedavisiz izlem grubu ve tedavi alan grupların karşılaştırılması	31
Tablo 4.4: PSA Nüksüne Etkisi Araştırılan Parametreler ve İstatistiksel Analizi	33
Tablo 4.5: Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım grafiği.....	35
Tablo 4.6: Kansere Spesifik Sağkalım Grafiği	36
Tablo 4.7: Genel Sağkalım Grafiği	37
Tablo 4.8: Sağkalım Takiplerinde Ölen Hastaların Özellikleri	39
Tablo 5.1: RYLRP Serilerinde Perioperatif Sonuçlar.....	41
Tablo 5.2: RYLRP Serilerinde Komplikasyon Oranları ve Komplikasyon Dereceleri.....	43
Tablo 5.3: RYLRP Serilerinde Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu ile İlgili Sonuçlar	45

ÖZET

Beklenen yaşam süresinin ve yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta(1), erkekler için dünyada önemi gittikçe artan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Prostat kanserinin altın standart tedavisi, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda radikal prostatektomidir. 2000’li yılların başından itibaren uygulanmaya başlayan robot yardımlı radikal prostatektomi ise bu tedaviye getirilmiş minimal invaziv bir alternatif yaklaşım olarak gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Patolojik T3 prostat kanseri ekstraprostatik yayılım anlamına gelmektedir ve daha agresif bir hasta grubunu içeren bu hastalığın tedavi yönetimi konusunda hala fikir birliğine varılamamıştır(2). pT3 prostat kanserinin tedavi yönetimi hakkında standart bir protokol oluşmaması sebebiyle yapılan bu çalışmayla literatüre ve ileride oluşturulacak tedavi algoritmalarına katkı sağlamak amaçlanmıştır. Kliniğimizde 2010-2017 yılları arasında robot yardımlı laparoskopik prostatektomi uygulanmış olan ve patoloji sonucu T3 olarak gelen 483 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Preoperatif hormonoterapi, kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar; postoperatif kemoterapi alan hastalar; klinik t1a ve t1b olan hastalar ile takip süresi 36 ayın altında olan hastalar çıkarılmış ve toplam 326 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar için postoperatif uygulanan tedavi yöntemleri karşılaştırılarak onkolojik sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmada PSA nüksü için sınır değeri 0,2 ng/mL olarak alınmıştır. Hastaların tümüne PSA nüksü gerçekleşene kadar tedavisiz izlem uygulanmış, PSA nüksü gerçekleştikten sonra ise hastalara kurtarma tedavileri verilmiştir. Hastalara PSA nüksüne kadar tedavisiz izlem uygulanmış; PSA nüksünden sonra ise hastalara kurtarma tedavileri verilmiştir. Bu tedaviler radyoterapi, hormonoterapi veya radyoterapi+hormonoterapi alan hastalar olacak şekilde gruplandırılmıştır. Biyokimyasal nüks saptanan hastaların hangi özelliklerinin PSA nüksünü artırdığına dair istatistiksel analizler yapılmıştır. 3 ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım değerleri hesaplanmış ve literatürdeki verilerle karşılaştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: pT3 prostat kanseri, robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi, postoperatif tedavi, onkolojik sonuçlar

ABSTRACT

The incidences of prostate cancer have been increasing with age in parallel with the increases in life expectancy and elderly population(1); and prostate cancer has emerged as a disease of increasing importance for men in the world. The gold standard treatment of prostate cancer is radical prostatectomy for the patients whose life expectancies are more than 10 years. The robot assisted radical prostatectomy(RARP), which has been started to be performed since the early 2000s, has been gaining importance day by day as a minimally invasive alternative approach for this treatment. The pathological T3 prostate cancer means extraprostatic extension and no consensus has been reached on the treatment modality of this disease which includes a more aggressive patient subgroup(2). The aim of this study is to contribute to the literature and treatment algorithms for pT3 prostate cancer which will be developed in the future; because there has been no standard protocol for the management of pT3 prostate cancer. In this retrospective study we evaluated the data of 483 pT3 prostate cancer patients who underwent RARP in our clinic between 2010-2017 and whose pathology results were T3. The exclusion criteria for patients were to get any treatment of radiotherapy, hormone therapy or chemotherapy before RARP; to get chemotherapy after RARP; to have clinic t1a and t1b disease and to be followed up less than 36 months. Finally 326 patients were included in this study. For these 326 patients postoperative treatment modalities were compared and the oncological outcomes were evaluated. In this study biochemical recurrence was defined as a rise in PSA to 0.2 ng/mL. All patients were followed only with monitoring serum PSA level until biochemical recurrence occurs and after biochemical recurrence, salvage treatment were given to the all patients. The treatment modalities were grouped as the patients who got radiotherapy, hormone therapy and radiotherapy+hormone therapy. The statistical analyses were made to find out which features of the patients who were identified with biochemical recurrence cause increases in the biochemical recurrence. 3 and 5 years biochemical recurrence free survival, cancer specific survival and overall survival rates were calculated and compared with the data in the literature.

Keywords: pT3 prostate cancer, robot assisted radical prostatectomy, postoperative treatment, oncological outcomes

1. GİRİŞ

Yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak prostat kanseri insidansı da gün geçtikçe artmakta ve erkekler için dünyada önemi gittikçe artan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Prostat kanseri dünyada en sık rastlanan ikinci ve en çok ölüme sebep olan beşinci kanserdir.

Prostat kanseri gelişimi multifaktöriyel olup hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Aile hikayesi prostat kanseri riskini belirgin derecede artıran en önemli faktörlerden biridir. Bunun yanında hem çeşitli diyet faktörlerinin hem de genetik varyasyonların prostat kanseri gelişimi için risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır.

Prostat kanseri tanısı çoğunlukla PSA yüksekliği ve parmakla rektal muayenede kanser şüphesi taşıyan hastalara transrektal ultrason eşliğinde alınan prostat biyopsisi yardımıyla konulmaktadır. PSA'nın tarama testi olarak kullanılmaya başlanması prostat kanserinin dünya genelindeki insidansı ve mortalitesi üzerine büyük bir etkisi olmuştur. Prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı artmış ve yıllar içinde prostat kanserinin mortalitesi az da olsa düşme eğilimi göstermiştir.

Prostat malignitelerinin büyük çoğunluğunu prostatik epitel kaynaklı asiner adenokarsinomlar oluşturur. 2016 DSÖ'ye göre asiner prostatik adenokarsinomun varyantları ise atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, köpüksü, müsinöz (kolloid), taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid varyanttır.

Prostat kanserinin patolojisinde en sık kullanılan histolojik dereceleme sistemi 1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Gleason tarafından geliştirilmiş ve Uluslararası Patoloji Topluluğu (The International Society of Urological Pathology, ISUP) tarafından 2005 ve 2014 yılında revize edilerek son hali 2016 yılında DSÖ prostat kanseri derecelendirilmesinde yer almıştır. Tümörün gland oluşturma becerisi, stromadaki bez oluşturma becerisi, stromadaki büyüme şekline göre en iyi farklılaşandan en kötü farklılaşana doğru 1'den 5'e doğru 5 dereceye ayrılır. Bu derecelendirme sistemine göre gleason skoru tümörü oluşturan en sık(primer) ve ikinci ek sık(sekonder) derecenin matematiksel olarak toplanmasıyla bulunur. Prostat

biyopsi raporunda prostat adenokarsinomu için gleason skoru yanında 1'den 5'e kadar grade gruplaması da yapılmalıdır.

Prostat kanserinde 2 tür evreleme olup ilki tedavi öncesi yapılan klinik evreleme, ikincisi ise radikal prostatektomi sonrası yapılan patolojik evrelemedir. Klinik evrelemenin amacı tedavi öncesi klinik parametreleri kullanarak hastalığın yaygınlığını belirlemek ve prognozu öngörerek en uygun tedaviyi seçmektir. Prostat kanserinde evrelemenin hangi yöntemlerle yapılacağı risk değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. Buna göre hastalar kabaca lokalize prostat kanseri, lokal ileri prostat kanseri ve metastatik prostat kanseri olarak sınıflandırılmaktadır.

Lokalize prostat kanserinde tanı alan hastanın yaş, komorbidite, beklenen yaşam süresi gibi faktörlere göre alabileceği en uygun tedavinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Lokalize prostat kanseri tespit edilen hastaların alabileceği tedaviler küratif olan radikal prostatektomi ve radyoterapidir. Diğer tedavi alternatifleri olarak aktif izlem, bekle-gör, medikal tedaviler (hormonoterapi ve kemoterapi), cryosurgery ve high-intensity focused ultrasound (HIFU) olarak sıralanabilir.

Lokal ileri evre prostat kanserinde en iyi tedavi sistemik tedaviyle birleştirilen lokal tedavilerin kombinasyonudur. Lokal tedavi olarak radikal prostatektomi ve radyoterapi birbirlerine üstünlükleri henüz gösterilmemiş 2 tedavi seçeceği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Metastatik prostat kanserinde androjen baskılama tedavisi (ABT) metastatik prostat kanserinde birinci basamak olarak önerilecek tedavi seçeneğidir. Kastrasyon dirençli prostat kanserinde ise sağkalım avantajına ancak yeni nesil androjenlerle birlikte sistemik kemoterapi ajanları olan dosataksel ve kabazitaksel tedavileri ile ulaşılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

2.1.1. İnsidans

Prostat kanseri dünyada en sık rastlanan ikinci ve en çok ölüme sebep olan beşinci kanser olup 2012 yılında dünyada yaklaşık 1 milyon yüz bin yeni tanı ve 300 bin ölüme sebep olmuştur (3). Bu rakamların 2030 yılında artan nüfusa ve uzayan yaşam süresine bağlı olarak 1 milyon yedi yüz bin ve dört yüz doksan dokuz bine yükseleceği tahmin edilmektedir. Otopsi çalışmalarının yapılan sistematik derlemesinde 30 yaş altında prostat kanseri prevalansı %5 iken insidans her 10 yıl için 1.7 kat artarak 79 yaşından büyüklerde %59'lara kadar çıkmaktadır (4). Prostat kanseri artış hızı uygulanan tarama programlarındaki farklılıklar sebebiyle dünyada 25 kata kadar değişkenlik göstermektedir (5). PSA'nın tarama testi olarak kullanılmaya başlanması prostat kanserinin dünya genelindeki insidansı ve mortalitesi üzerine büyük bir etkisi olmuştur. PSA'nın kullanımıyla birlikte yaşam boyu prostat kanseri riski ABD de neredeyse ikiye katlanarak %7,8'den %12,9'a çıkmış ve prostat kanserinden ölme riski ise %3'ten %2,5'a gerilemiştir (6).

2.1.2. Mortalite

Prostat kanserinin yaşa göre düzeltilmiş ölüm hızı global olarak büyük değişkenlik göstermektedir. Bu mortalite hızları Karayipler, Afrika, Güney Amerika ve Asya'da sırasıyla 100 binde 26.3, 18.8, 16.2 ve 3.1'dir (7). Afrika kökenli Amerikalılar ve Jameikalılar dünyada en yüksek prostat kanseri insidansına sahip olmalarına rağmen PSA testiyle birlikte bu insidans beyaz ırka benzer oranlara gerilemiştir (8). Sağlık hizmetlerine erişimi beyaz ırkla eşit olan Afrika-Amerikalılarda prostat kanseri mortalitesinin beyaz ırkla benzer olması bunu kanıtlar niteliktedir (9). Ayrıca ırka göre tedavi şekillerindeki farklılıklar incelendiğinde, sağlık hizmetlerine eşit erişim hakkı olan Afrika-Amerikalılarda kanserin her evresinde beyaz ırktakilere göre yaş, medeni durum, tümör riski ve komorbiditelerden bağımsız şekilde daha az agresif tedavi almaları da mortalite oranlarındaki farklılıkları açıklar niteliktedir (10). Mortalite oranları ABD,

Avustralya, Yeni Zelanda ve Batı Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde PSA taraması ve gelişen tedavi seçenekleri sayesinde 1990'lardan bu yana azalmaktadır (11). Nüfusa dayalı uluslararası kanser kayıtları datalarının kullanıldığı CONCORD programına göre yaşa göre standardize edilmiş 5 yıllık sağkalım oranları %80 ve daha üzeri olanlar ile (ABD, Avustralya ve Kanada) %40 ve daha az olanlar (Danimarka, Polonya, Cezayir) olmak üzere geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (12).

Prostat kanseri 50 yaş altında nadiren tanı almakta olup tüm tanıların yalnızca % 2'sini oluşturmaktadır (13); bununla birlikte tanı yaşının ilk taramanın yapıldığı zamanla korele olduğu da gösterilmiştir (14). PSA öncesi zamanda ortalama tanı yaşı 70 iken son 10 yılda bu ortalama 67 ye kadar düşmüş ve tanı konulan hastaların % 63'ü 65 yaş üstünde bulunmuştur (15). Prostat kanserinden ölenlerin ortalama yaşı son 30 yıldır aynıdır ve ortalama 77'dir (16). Bununla birlikte ailesel prostat kanseri olanlar olmayanlara göre prostat kanseri sebebiyle daha erken yaşta hayatını kaybetmektedir (17).

PSA tabanlı prostat kanserinin taramasının kansere bağlı mortaliteyi değiştirip değiştirmediği ile ilgili net bir durum söz konusu olmayıp iki büyük randomize kontrollü çalışmanın birinde sağkalım avantajı gösterilememişken diğerinde 16 yıllık takipte %21 sağkalım avantajı bildirilmiştir.

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Aile Hikayesi/Hereditör Prostat Kanseri

Aile hikayesi ve etnik köken artmış prostat kanseri ile ilişkili olup bu artışın genetik predispozisyona bağlı olduğu düşünülmektedir (18). Prostat kanseri etiyojisi daha iyi anlaşılması için çalışmalarda üç gruba ayrılarak incelenmiştir: ailesel, hereditör ve sporadik. Ailesel ve hereditör kanserler tüm kanserlerin yaklaşık %15 ini oluşturmaktadır. Hereditör prostat kanseri ailesel prostat kanserinin bir alt türü olup ailesel prostat kanserinde etkilenen 2 akraba olması yeterliyken, hereditör prostat kanserinde prostat kanseri tanısı alan en az 4 akraba veya 3 ardışık nesilden en az bir birey veya prostat kanseri tanısını 55 yaşından önce alan en az 2 akraba olması gerekmektedir. Hereditör prostat kanseri tanı yaşı 6-7 yıl daha erken başlangıçlı olsa da hastalığın seyri çok büyük farklılık göstermemektedir (19). 65

yaşında yüksek risk prostat kanseri saptanma ihtimali hereditör prostat kanserinde yaklaşık %11.4 iken normal popülasyonda bu oran %1.4 civarındadır (20).

Baba ya da erkek kardeşinde prostat kanseri hikayesi saptanan bireylerin riski artmış olup akrabanın tanı yaşı gençse bu risk de daha artmıştır. Genel olarak rölatif risk etkilenen aile bireyi sayısı, akrabalık derecesi ve akrabaların tanı anındaki yaşıyla artmaktadır (21).

Tablo 2.1: Aile Hikayesi ve Prostat Kanseri Riski

AİLE HİKAYESİ	RÖLATİF RİSK	%95 GÜVEN ARALIĞI
Herhangi bir yaşta babasında prostat kanseri olanlar	2,35	2,02-2,72
Herhangi bir yaşta kardeşinde prostat kanseri olanlar	3,14	2,37-4,15
Herhangi bir yaşta 1. derece akrabasında prostat kanseri olanlar	2,48	2,25-2,74
1. derece akrabalarında 65 yaşından önce prostat kanseri olanlar	2,87	2,21-3,74
1. derece akrabalarında 65 yaşından sonra prostat kanseri olanlar	1,92	1,49-2,47
Herhangi bir yaşta 2. derece akrabalarında prostat kanseri olanlar	2,52	0,99-6,46
1. derece akrabalarında 2 veya daha fazla bireyde prostat kanseri olanlar	4,39	2,61-7,39

2.1.3.2. Risk Faktörleri

Prostat kanseri gelişimi multifaktöriyel olup hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Geleneksel ve moleküler epidemiyoloji ve daha yeni genom bazlı teknikler prostat kanseri gelişiminde rol oynayan birçok potansiyel risk faktörü olduğunu göstermiştir. Birçok çevresel faktörün prostat kanseri gelişiminde ve latent periyottan klinik prostat kanserine ilerlemede etiyolojik olarak rol oynadığını gösterilmiştir (22). Japon erkeklerin kanser riskinin düşük olmasına karşın batıya göç eden Japonlarda prostat kanseri riskinin artarak batılı toplumlardakine benzer oranlara yaklaşması çevresel ve beslenme alışkanlıklarının prostat kanseri üzerindeki etkisini göstermektedir (23).

2.1.3.2.1. Enflamasyon, Enfeksiyon ve Genetik

Enflamasyon sonucu gelişen rejenerasyon ve aşırı çoğalma kansere yol açabilmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalık ve prostatit geçiren hastalarda prostat kanserini anlamlı oranda yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcutken daha yeni çalışmalarda anlamlı bir ilişki olmadığını kanıtlayan istatistikler de mevcuttur (24). Prostat kanserinde rol oynayan genetik varyasyonları araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Çalışmalarda çeşitli kromozamlarda muhtemel birçok lokus tanımlanmıştır; ancak BRCA1 (breast cancer antigen 1), BRCA2 (breast cancer antigen 2) ve HOXB13 (Homeobox B13) geni dışında tutarlı başka dizilim saptanamamıştır (25).

2.1.3.2.2. Metabolik Sendrom

Metformin kullanan ve kullanmayanların karşılaştırıldığı çalışmalarda metformin kullananlarda prostat kanseri riskinin azaldığı bildirilse de; REDUCE (REDuction by DUtasteride of prostate Cancer Events) çalışmasında metformin kullanımı ve prostat kanseri arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (26).

Obezite ilgili yapılan çok değişkenli analizlerde REDUCE çalışmasında düşük dereceli prostat kanseri ile arasındaki ilişki belirgin değilken yüksek dereceli hastalıkta riskin arttığı gösterilmiştir (26).

Kolesterolün tüm türevlerini kapsayan 14 büyük prospektif çalışmanın meta-analizinde prostat kanseri ile bir ilişki saptanamamıştır (26). REDUCE çalışmasında ise statinlerin prostat kanseri için önleyici bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (27).

2.1.3.2.3. Diyet faktörleri

Çeşitli diyet faktörleri ve prostat kanseri arasındaki ilişki tablo 2.2'de incelenmiştir (26).

Tablo 2.2: Diyet Faktörleri ve Prostat Kanseri İlişkisi

Alkol	Aşırı tüketimi yüksek dereceli prostat kanseri ve prostat kanserine özgü mortaliteyi artırmaktadır.
Süt ürünleri	İçeriğindeki yüksek protein nedeniyle prostat kanseriyle zayıf ilişkilidir.
Yağ	Uzun zincirli omega-3 doymamış yağ asitleriyle prostat kanseri arasında ilişki yoktur.
Likopen ve karotenler	Metaanalizlerde prostat kanseri insidansını azalttığı yönünde bulgular mevcut ancak bu bulgular randomize kontrollü çalışmalarda elde edilememiştir.
Et	Bir metaanalizde prostat kanseri ve et tüketimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.
Fitoöstrojenler	Bir metaanalizde fitoöstrojen tüketiminin prostat kanseri riskini anlamlı derecede düşürdüğünü bildirmekte.
Soya	Prostat kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmaların yanında ileri evre hastalık riskini artırdığı da bildirilmiş.
Vitamin D	Hem düşük hem de yüksek konsantrasyonları yüksek dereceli kanser ile ilişkil bulunmuş.
E vitamini ve selenyum	Ek olarak kullanılan preparatların prostat kanseri insidansını etkilmediği saptanmıştır.

2.1.3.3. Moleküler Epidemiyoloji

Kan ve diğer dokulardan elde edilen belirteçlerin prostat kanseri insidansı ve mortalite ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (28). Bu belirteçlerden bazıları şunlardır:

Kansere en çok yol açan genetik mutasyon kromozomal translokasyonlardır. 2005 yılında prostat kanserinde tekrarlayan genomik diziler tanımlanmış ve onkojenik transkripsiyon geni olan TMPRSS2 (androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni 2) füzyonu gösterilmiştir. Bu gen prostatın hem benign hem malign epitel hücrelerinden salgılanmakta olup prostat kanserinin ortaya konmasında yüksek spesifiteye sahiptir (28).

Androjenler; prostatın gelişimini, matürasyonunu ve devamlılığını salgılayan başlıca hormonlardır. Prostatın primer androjeni dihidrotestosterondur. Yüksek androjen seviyesinin prostat kanserini artırıp artırmadığına yönelik birçok araştırma yapılmış ancak kesin ilişki saptanamamıştır. Prostat Kanseri Çalışma Grubu

tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli prospektif çalışmada endojen seks hormonları ve prostat kanseri arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle de bakılan serum androjen düzeyinin prostat kanseri saptamada bir ölçüt olmadığı bildirilmiştir (28).

Östrojenler, klasik olarak prostat kanserine karşı koruyucu kabul edilmesine ve ileri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılmasına rağmen yapılan hayvan çalışmalarında yüksek östrojen düzeyinin prostat üzerinde karsinojen etki göstererek kanser oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Prostatik epitel hücrelerinde mevcut östrojen reseptörlerinin prostat kanseri başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynadığına ait kanıtlar mevcuttur (28).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) peptid yapılı bir hormon olup prostat üzerinde antiapoptotik etkiye sahiptir. Epidemiyolojik çalışmaların metaanalizinde yüksek IGF-1 düzeyi olan erkeklerde artmış prostat kanseri insidansı ve ileri evre hastalıkla ilişki saptanmıştır (28).

Leptin de peptid yapılı bir hormon olup VEGF (vascular endothelial growth factor) üzerinden hücre göçüne sebep olmaktadır. Leptin düzeyleri ile prostat kanseri gelişimi açısından literatürde çelişki sonuçlar olmakla birlikte, hücre proliferasyonunu artırarak prostat kanseri patogenezinde ve ileri evre prostat kanserinde rol aldığına dair kanıtlar vardır (28).

2.1.4. Kemoprevensiyon

Prostat kanserinde karsinogenezin yavaş seyirli olması kanser oluşumunu önleyen ya da inhibe eden ajanları kullanarak yada yaşam tarzı değişikliği yaparak kemoprevensiyon sağlama fikrini doğurmuştur. Kemoprevensiyon için uygun popülasyon tablo 2.3'te gösterilen risk faktörlerine göre orta-yüksek riske sahip hastalardır (28).

Tablo 2.3: Kemoprevensiyonda Risk Grupları

RİSK GRUBU	RİSK FAKTÖRLERİ
Düşük	Genel popülasyon
Orta	Afro-Amerikan, aile öyküsü (HPC-1,BRCA-2)
Yüksek	HGPİN

DFMO (diflorometiornitin), selenyum, D ve E vitaminleri ve likopen gibi ajanların prostat kanseri riskini azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Finasteride gibi ilaçlar da bu çalışmalarda denenmektedir (29).

Finasteride ve dutasterid yüksek dereceli kanser riskini azaltabilmekteyken, selenyum ve vitamin E ise antioksidan ve antiproliferatif etkileriyle yüksek dereceli PIN'den prostat kanseri gelişimini düşük düzeyde önlemektedir.

Selektif östrojen reseptör modölatörleri fare modellerinde kanser insidansını azaltmıştır.

NSAİ (nonsteroid antiinflatuar ilaçlar) ve selektif COX-2 (siklooklijenaz-2) inhibitörlerinin prostat kanseri riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen aynı zamanda kardiyovasküler mortaliteyi artırdığının da gösterilmesiyle çalışmalar erken sonlandırılmıştır (28, 29).

2.2. Tarama ve Teşhis

2.2.1. Prostat Kanserinin Önlenmesi

2.2.1.1. Erken Tanı

PSA'nın 1979 yılında ilk olarak insan serumunda gösterilmeye başlanması ardından (30), 1980'li yıllarda prostat kanserli hastalarda yükseldiği görüldü ve tedavi sonrası izlemde kullanılmaya başlandı. Klinik uygulamada PSA testlerinin yapılmasıyla öncelikli olarak 2 hedef belirlenmiştir:

- 1- Erken tanı ile prostat kanserine bağlı mortaliteyi azaltmak
- 2- Gereksiz biyopsilerden hastaları koruyarak klinik önemsiz kanserleri tedavi etmemektir.

PSA tabanlı prostat kanseri taraması halen tartışmalı olup iki büyük randomize çalışma olan PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) ve ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) 'nin 2013 yılında bildirilen son sonuçları bu konuda aydınlatıcıdır. ABD'de yapılan PLCO çalışmasında 11-14 yıllık takip ile taramada sağkalım yararı gözlenmezken Avrupa'da yapılan ERSPC çalışmasında 16 yıl takip ile %21 sağkalım avantajı bildirilmiştir. 2017 yılında Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetler Birimi (USOSTF) 55-69 yaş arası erkekleri taramanın çok küçük bir sağkalım faydası olduğunu bildirmiş ve bu nedenle tarama yapılacak kişilerin taramanın olası yarar ve zararları konusunda bilgilendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (31).

PSA; tanı, tedavi sonrası izlem ve evrelemede kullanılmasına rağmen hastalığa değil organa özgü olması sebebiyle kısıtlılıkları mevcuttur. Çok düşük PSA düzeylerinde dahi prostat kanseri gelişebileceğinden biyopsi için tam bir eşik değer belirlemek mümkün değildir. Klinik olarak 4 veya 2.5 ng/ml gibi değerler kullanılsa da 0,5 ng/ml gibi çok düşük düzeylerde bile parmakla rektal muayenesi normal olan bireylerde %6-7 lere varan prostat kanseri saptama oranlarının olabileceği bildirilmiştir (32).

Avrupa Üroloji Derneği prostat kanseri kılavuzunda normal bir PSA değeri olarak kabul edilecek eşik değeri olmadığını ancak; genç erkeklerde PSA'nın 2.5-3 ng/ml altında olmasının normal olarak kabul edilebileceği tavsiye edilmiştir. Yine bu kılavuzda PSA'ya ilk bakılma yaşının 50 olması önerilmiş; aile öyküsü olanlarda 45 yaş ve BRCA2 mutasyonu olan hastalarda ise 40 yaşında ilk tarama yapılabileceği tavsiye edilmiştir. İlk ya da tekrarlayan prostat biyopsisi öncesinde ise multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (mppMRG) kullanılması önerilmiştir (33).

PSA düzeyi yüksek olup parmakla rektal muayenede bulgusu olmayan ve prostatit semptomları olan hastalara profilaktik antibiyotik kullanımıyla gereksiz prostat biyopsilerini önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Semptomatik olmayan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımının kullanmayanlara üstünlüğü gösterilememiştir (34). Buna ek olarak son çalışmalarda ampirik antibiyotik kullanımının bakteriyel dirence sebep olduğu ve biyopsi sonrası sepsis ihtimalini artırdığı bildirilmiştir (35).

2.2.1.2. Prostat Kanserinde Kullanılan Belirteçler

Serbest PSA: PSA'nın kansere değil organa spesifik olması sebebiyle prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi diğer malign olmayan hastalıkların ayırımında çeşitli PSA deriveleri kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı serbest PSA'nın toplam PSA düzeyine oranıdır. Serbest/total PSA oranı %10 'dan küçük olan hastalarda %56 oranında kanser saptanırken, %25 'den büyük olan hastalarda bu oran %8 gibi düşük oranlara düşmekte ancak tamamen sıfırlanmamaktadır (36).

PSA dansitesi: Büyük prostat volümü olan hastalarda benign prostat dokusundan da PSA salgılanacağı ve normalden daha yüksek PSA değerlerinin bu hastalar için normal olabileceği öngörüsüyle kullanılmaya başlanmıştır. Tek başına PSA'ya üstünlüğü gösterilmemiştir (33).

PSA artış hızı: PSA hızı (ng/dL/yıl) yıllık mutlak artış olarak tanımlanmış olup başlangıçta 0,75 ng/dL/yıl artış kanser tanısına yönelik anlamlı kabul edilmiş; sonraki çalışmalarda 0,35 ng/dL/yıl'ın üzerinde artışların prostat kanseri mortalitesi ile ilgili olduğu belirlenmiştir (37).

PSA ikilenme zamanı: Tanıdan çok tedavi sonrası biyokimyasal nükslerin değerlendirilmesinde kullanılmakta olup ilk belirlenen PSA düzeyinin 2 katına kaç ay sonra çıktığını gösteren bir hesaplama. 10 aydan kısa olduğu durumlar sistemik bir nüks düşündürür ve PSA ikilenme zamanını 15 aydan kısa olanlarda 15 yıl içerisindeki mortalitenin %90 oranında sebebi prostat kanseridir (38).

Prostat kanseri geni 3 (PCA3): PSA'nın aksine organa değil hastalığa özgü, özellikle yüksek derecede prostat kanserine spesifik gen bazlı bir belirteçtir. Prostatik manipülasyonlar ve 5-alfa redüktaz inhibitörü tedavisinden etkilenmemektedir. PCA3 testinde parmakla rektal muayene bazisten apekse doğru en az 3 kez tekrarlandıktan sonra idrarda PCA3 ve PSA mRNA düzeyi ölçülür. PCA3 skoru=PCA3 mRNA /PSA mRNAx1000 formülü ile hesaplanır. Henüz ideal bir eşik değer bulunmasa da 35 eşik değer kabul edilmektedir. PCA3 skoru 5'in altında olan hastalarda %14 pozitif biyopsi saptanırken 100'ün üstünde olanlarda oran %70 lere çıkmaktadır (39). PSA testinden hem daha sensitif (%66) hem de daha spesifik (%77)'tir.

2.2.1.3. Patolojik Gruplama ve Evreleme

Prostat kanseri tanısı çoğunlukla lokal anestezi ile transrektal ultrason eşliğinde alınan prostat biyopsisi yardımıyla konulmaktadır. Prostatın her bir lob ve bölgesini içerecek şekilde sistemik biyopsi de denilen 12 kor biyopsi standart yöntemdir. Bunun dışında transüretral rezeksiyon ve açık prostatektomi operasyonlarıyla da kanser tanısı konulan vakalar mevcuttur.

Prostat biyopsisi için endikasyonlar PSA yüksekliği ve parmakla rektal muayenede kanser şüphesidir. İlk biyopsi yapılacak hastalara biyopsi öncesi mppMRG çekilmesi ve biyopsinin antibiyotik profilaksisi ile yapılması önerilmektedir. mppMRG’de şüpheli odaklar saptanması halinde (PIRADS-3 ve daha ileri lezyonlar) transrektal yolla hedefe yönelik ve sistemik biyopsi yapılması önerilmektedir (26).

Prostat adenokarsinomu %85-90 multifokal olup gland içinde ortalama 2-3 ayrı tümör kitlesi görülmektedir (40). Kanserlerin çoğunluğu %75-80 posterior ve posterolateral periferik zon yerleşimlidir.

Prostat kanseri lokal invazyon yanında lenfovasküler yol ile metastaz yaparak da yayılır. Seminal vezikül yayılımı ejakulatuar duktus yoluyla (tip1), gland tabanından prostat dışı uzanım göstererek (tip2) ve nadiren lenfovasküler invazyon (tip3) ile olabilir. İleri evre tümörler pelvik yumuşak doku, mesane ve rektuma invazyon gösterebilir. Lenfatik yolla lateralde iliak lenf nodlarına, inferiorda pudental ve iliak lenf nodlarına ve posteriorda presakral lenf nodlarına yayılım görülür (41). Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı yer kemik olup kemikten sonra en sık metastazlar sırasıyla uzak lenf nodları, karaciğer, toraks, beyin, sindirim sistemi ve adrenal glandlardır (42).

2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre glandüler karsinom tipleri asiner adenokarsinom, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, duktal adenokarsinom, intraduktal karsinom ve periüretral glandların transizyonel epiteliinden kaynaklı ürotelyal karsinomdur. Epitelyal kökenli tümörler; skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom ve bazal hücre karsinomudur. Nöroendokrin tümörler; nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, iyi diferansiye nöroendokrin tümör, küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin

karsinomdur. Prostatın leiomyosarkom, rabdomyosarkom, hemanjiyom gibi mezenkimal tümörlerinin yanında diffüz büyük B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi, foliküler lenfoma gibi hematolenfoid tümörleri de mevcuttur.

Prostat malignitelerinin büyük çoğunluğunu prostatik epitel kaynaklı asiner adenokarsinomlar oluşturur. 2016 DSÖ'ye göre asiner prostatik adenokarsinomun varyantları ise atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, köpüksü, müsinoz (kolloid), taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid varyanttır. Bu varyantlardan taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid varyantlar sıradan asiner adenokarsinoma kıyasla daha kötü prognozludur (43).

Prostat kanserinin en sık kullanılan histolojik dereceleme sistemi 1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Gleason tarafından geliştirilmiş olup (44) Uluslararası Patoloji Topluluğu (The International Society of Urological Pathology, ISUP) tarafından 2005 ve 2014 yılında revize edilerek son hali 2016 yılında DSÖ prostat kanseri derecelendirilmesinde yer almıştır. Tümörün gland oluşturma becerisi, stromadaki bez oluşturma becerisi, stromadaki büyüme şekline göre en iyi farklılaşandan en kötü farklılaşana doğru 1'den 5'e doğru 5 dereceye ayrılır. Bu derecelendirme sistemine göre gleason skoru verilirken tümörü oluşturan en sık (primer) ve ikinci ek sık (sekonder) grade matematiksel olarak toplanır. Patern 4 ve 5 karsinom varlığında düşük dereceli tümörün yüzdesi $\leq 5\%$ ise düşük dereceli bileşen skora dahil edilmez. Prostat kanserinde ikiden fazla grade bir arada bulunabilir. Bu durumda tersiyer grade belirtilir. İğne biyopsisi ve radikal prostatektomi materyallerinin raporlanmasında tersiyer grade raporlanması farklılık gösterir. İğne biyopsisinde gleason skoru hesaplanırken en sık (primer) grade ile en yüksek grade toplanarak hesaplanır (45, 46). Radikal prostatektomi materyalinde en yüksek patern (grade 5) $\leq 5\%$ ise grade 5 skora dahil edilmeyerek tersiyer patern 5 olarak raporlanır. Prostat biyopsi raporunda prostat adenokarsinomu için gleason skoru yanında 1'den 5'e kadar grade gruplaması da yapılmalıdır (46). (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Gleason Skoru ve ISUP Derecelendirmesi

International Society of Urological Pathology	(ISUP)
Gleason skoru	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

2.3. Evre

Prostat kanserinde 2 tür evreleme olup ilki tedavi öncesi yapılan klinik evreleme, ikincisi ise radikal prostatektomi sonrası yapılan patolojik evrelemedir. Klinik evrelemenin amacı tedavi öncesi klinik parametreleri kullanarak hastalığın yaygınlığını belirlemek ve prognozu öngörerek en uygun tedaviyi seçmektir. Prostat kanserinde evrelemenin hangi yöntemlerle yapılacağı risk değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. En sık kullanılan risk sınıflaması D'Amico risk sınıflamasıdır.

Doğru klinik evreleme için parmakla rektal muayene, PSA, mppMRG, BT, kemik sintigrafisi ve PET kullanılabilir. Günümüzde orta-yüksek riskli hastalarda ekstraprostatik hastalığı göstermede görüntüleme daha değerlidir. Prostat kanseri tanısı konulduktan sonra en önemli aşama hastalığı doğru evrelemektir. Prostat kanseri klinik evrelemesinde prognozu öngörmek ve uygun tedavi hakkında karar verebilmek amacıyla tedavi öncesi parametreler kullanılmaktadır. Bunlar serum PSA düzeyi, parmakla rektal muayene bulgusu, biyopsi gleason skoru, pozitif kor sayısı ve korlardaki tümör uzunluğu ile görüntüleme tetkikleridir (47).

Prostat kanseri evrelemesinde MRG sıklıkla kullanılmaya başlanmış olup özellikle hastalığın lokal evrelemesinde T2 ağırlıklı görüntüler önemli yer tutmaktadır. Multiparametrik MRG duyarlılığı nispeten düşük, özgüllüğü ise yüksektir. (%57 ve %91) Prostat kanserinde lenf nodu metastazını göstermede ise standart FDG-PET görüntüleme ve cholin-PET başarısızken PSMA-PET sonuçları ümit vermektedir. Multiparametrik MRG düşük riskli hastalarda lokal evrelemede duyarlılığı düşük olduğu için önerilmemektedir (47). Avrupa Üroloji Derneği

kılavuzunda evreleme için düşük riskli hastalarda herhangi bir görüntüleme önerilmezken orta ve yüksek riskte multiparametrik MRG ve kemik sintigrafisi önerilmektedir.

Prostat kanserinin patolojik evrelemesi ise radikal prostatektomi sonrası incelenen prostat, seminal veziküller ve lenf nodları (pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda) incelenerek yapılmaktadır. Patolojik evreleme klinik evrelemeye göre hastalık prognozunu öngörmede çok daha başarılıdır.

Prostat kanser evrelemesinde 2017 yılında yenilenmiş TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılır (48). Klinik ve patolojik evreleme tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5: TNM Sınıflaması

	Kriter		Kriter
Klinik		Patolojik	
T Kategori		T Kategori	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez	T2	Tümör prostat ile sınırlı
To	Primer tümör bulgusu yok	T3	Kapsül dışı yayılım var
T1	Palpe edilemeyen ve görüntüde saptanamayan tümör	T3a	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T1 a	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden azında	T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T1b	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden fazlasında	T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltrasyon
T1c	İğne biyopside saptanan tümör var (bir veya iki lobta), palpe edilen tümör yok	N Kategori	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
T2	Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı	NX	
T2a	Bir lobun yarısından az	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
T2b	Bir lobun yarısından fazla	N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
T2c	Her iki lobta tümör var	M Kategori	
T3	Kapsül dışı yayımlı tümör var, fiks değil	M0	Uzak metastaz yok
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf	M1	Uzak metastaz var
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz var
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltrasyon	M1b	Kemik metastazı
		M1c	Kemik dışı uzak organ metastazları

Hastalığın klinik evresi belirlendikten sonra hastalığı risk gruplarına ayıran sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunların en çok kullanılanı olan D'Amico risk sınıflamasında prostat kanseri olan hastalar TNM evresi, biyopsi gleason skoru ve preoperatif PSA değerlerine göre 3 gruba ayrılır: düşük, orta ve yüksek risk (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: D'amico Risk Sınıflaması

Tanım			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Yüksek risk
PSA<10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA>20 ng/mL	Herhangi bir PSA değeri
Ve GS<7	Veya GS 7	Veya GS>7	Herhangi bi GS
Ve cT1-2a	Veya cT2b	Veya cT2c	cT3-4 yada cN+
LOKALİZE			LOKAL İLERİ EVRE
GS: Gleason skoru			N+: lenf nodu pozitifliği

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) risk gruplarında ise D'Amico risk sınıflamasına ek olarak çok düşük ve çok yüksek risk grupları vardır:

Çok düşük risk grubu: PSA dansitesi <0,15 ng/mL olup 3'den az pozitif kor ve bu korlarda %50'den az tümörü olan hastalardan oluşur.

Çok yüksek risk grubu: cT3b-T4 evre ve primer gleason skoru 5 olan ve 4'ten fazla korda gleason 4 veya 5 olan hastalardan oluşur.

2.4. Tedavi

2.4.1. Lokalize Prostat Kanseri

Lokalize prostat kanserinde tanı alan hastanın yaş, komorbidite, beklenen yaşam süresi gibi faktörlere göre alabileceği en uygun tedavinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Lokalize prostat kanseri tespit edilen hastaların alabileceği tedaviler küratif olan radikal prostatektomi ve radyoterapidir. Diğer tedavi alternatifleri olarak aktif izlem, bekle-gör, medikal tedaviler (hormonoterapi ve

kemoterapi), cryosurgery ve high-intensity focused ultrasound (HIFU) olarak sıralanabilir.

2.4.1.1. Cerrahi tedavi

Metastatik olmayan prostat kanserinde cerrahi tedavi kansere bağlı mortaliteyi azaltarak sağkalıma katkı sağladığı randomize çalışmalarla gösterilen radikal prostatektomidir (49). Sadece lokalize prostat kanserinde değil 10 yıllık yaşam beklentisi olan seçilmiş lokal ileri evredeki hastalara da multimodal tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir. Radikal prostatektomi, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan klinik olarak organa sınırlı hastalığı olan kişilere EAU kılavuzlarında yüksek kanıt düzeyiyle önerilmektedir (26).

Radikal prostatektomi prostatın tamamının kapsülü intakt olarak seminal veziküller ile birlikte çıkarmayı ve vezikoüretal anastomuzu içeren bir cerrahi tedavidir. İlk kez 1900'lü yılların başında perineal yolla uygulanan cerrahi 1947'de Millen ve Memmelaar'ın retropubik radikal prostatektomiye tanımlamasıyla aynı insizyondan pelvik lenfadenektominin de yapılmasına olanak sağlamıştır. Walsh ve Donker'in yaptığı çalışmalarla santorini ven kompleksi ve nörovasküler demet anatomisi daha iyi anlaşılmış ve bu da operasyon esnasında kanamanın azaltılması ve sonrasında erektil kapasitenin korunması adına önemli katkı sağlamıştır (50). 1997 yılında laparoskopik radikal prostatektominin (51) ve sonrasında da robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin tanımlanmasıyla daha iyi görüntü sayesinde günümüzde daha az kanama, daha az postoperatif ağrı ve daha az hastanede yatış gibi avantajlar elde edilmiştir. Günümüzde robotik cerrahinin yaygınlaşmasıyla robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi ABD'de lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart olma yolunda ilerlemektedir. RYLRP ve LRP'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmalar ve randomize olmayan çalışmaların metaanalizi RYLRP'nin daha düşük perioperatif morbidite ve daha düşük cerrahi sınır pozitifliği oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (52). Uzun dönem sonuçları için farklı cerrahi yöntemleri karşılaştıran çalışmalar henüz yeterli olmasa da (53) iki randomize kontrollü çalışmayı içeren yeni bir Cochrane incelmesi RYLRP veya LRP'yi açık RP ile karşılaştırmış kontinans, cinsel işlev ve onkolojik sonuçlar açısından anlamlı bir

fark gösterilememiştir. RYLRP ve LRP sonrası hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak açık RP'den daha kısa bulunmuştur (54).

2.4.1.1.1. Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi 100 yıldan uzun süredir açık tekniklerle yapılırsa da RYLRP lokalize prostat kanseri tedavisinde retropubik radikal prostatektominin yerini almaktadır (2, 55). Son zamanlarda RYLRP'nin yüksek riskli ve hatta lokal ileri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılması da artan bir eğilimle devam etmektedir (56, 57).

RYLRP'de RRP'den farklı olarak hasta önce supin pozisyonda yatırıldıktan sonra iki alt ekstremité arası açılarak (robotun yaklaştırılması amacıyla) düşük litotomi pozisyonu verilir. Ardından hasta 30 derece trendelenburg pozisyonuna alınır ve oluşan tüm bası noktaları iyi bir şekilde korunarak sabitlenir. RYLRP ekstraperitoneal ve transperitoneal olmak üzere 2 yaklaşımla yapılabilir. Daha çok uygulanan transperitoneal teknikte daha geniş bir çalışma alanı sunulsa da ekstraperitoneal yaklaşımda postoperatif diyete geçiş süresinin ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (58, 59). Transperitoneal yaklaşım anterior ve posterior olarak 2 teknikle yapılabilir. Anterior teknikte abdomene giriş ve karbondioksit ile batının doldurulması sonrası Retzius boşluğuna girilerek önce prostat, ardından seminal vezikül ve vas deferensler diseke edilir. Posterior teknikte ise önce rektovezikal boşluğa girilerek seminal veziküller ve vas deferensler serbestlenir ve ardından prostat diseksiyonuna geçilir.

2.4.1.2. Radyoterapi

Lokalize prostat kanserli olgular için küratif tedavi seçeneği olarak RP'ye benzer biyokimyasal kontrol ve sağkalım oranları sunmaktadır (60). Orta ve yüksek riskli hastalarda RT ile birlikte hormonoterapi de verilebilmektedir. Yeni yazılım programlarının entegre edilmesiyle üçboyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) gibi modern

RT teknikleri geliştirilmiştir. Bu sayede risk altında bulunan sağlıklı dokular daha iyi korunarak düşük yan etki profili oluşturulmuş ve hedef dokulara verilen doz miktarı güvenli bir şekilde artırılarak daha etkin tümör kontrolü sağlanmıştır.

2.4.1.3. Aktif İzlem

Aktif izlemde amaç lokalize prostat kanseri olan hastaların küratif tedavi seçeneğini kaçırmadan tedavinin ertelenerek yakından izlenmesidir. Radikal (küratif) seçeneklere göre daha az morbidite içermektedir ancak progresyon riski taşımaktadır. Aktif izlemde yaş önemli bir parametre olup 70 yaş üzeri bireylerde belki de hiç tedavi almamak anlamına gelmektedir.

Aktif izlemin standart tedavilerle karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışma olmasa da 1298 hastanın dahil edildiği literatürdeki en geniş kohortlardan birinde 10 yıllık sağkalım %93 ve kanser spesifik sağkalım %99.9 olarak saptanmıştır (61). Literatürde en sık önerilen aktif izleme alma kriterleri şunlardır (62, 63):

- cT1c ve cT2a hastalık
- ISUP grade 1
- PSA<10 ng/mL
- 1 veya 2 pozitif kor ve her bir korda <%50 tutulum
- PSA dansitesi <0,15 ng/mL/cc.

2.4.1.4. Bekle Gör

Semptoma yönelik tedavi olarak da bilinen bekle gör tedavisi prostat kanserine konservatif yaklaşım için kullanılmaktadır. Bu tedavinin en önemli çıkış noktası düşük dereceli kansere ve ek morbiditelere sahip yaşlı hastaları radikal tedavilerin yan etkilerinden korumaktır. Çünkü bu hastaların çoğu düşük dereceli prostat kanserinden değil varolan komorbid hastalıklarından dolayı yaşamını yitirmektedir.

Bekle gör ve radikal prostatektominin karşılaştırıldığı iki ayrı randomize çalışma (Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4; SPCG-4 ve Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial; PIVOT) birbirine zıt sonuçlar

içermektedir. SPCG-4 çalışmasında radikal prostatektomi yapılan kolda istatistiksel olarak kanser spesifik mortalite ve genel mortalite daha yüksek bulunurken (64), PIVOT çalışmasında genel mortalite ve kanser spesifik mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (65).

2.4.1.5. Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Nüksü ve Tedavi Alternatifleri

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks, PSA değerinin operasyon sonrası ölçülemez düzeylere düştükten sonra 0,2 ng/mL ve daha yüksek bir değere çıkması ve bu değer ardışık iki ölçümle doğrulanmasıdır. Tedavi gerektiren eşik değer ise 0,4 ng/mL olarak belirlenmiştir (66, 67).

PSA nüksü saptandıktan sonraki en önemli soru nüksün lokal nüks mü yoksa sistemik metastaz mı olduğudur. Lokal nüks gösteren hastalar lokal kurtarma tedavileriyle tedavi edilebilir; ancak metastatik hastalık saptanması durumunda sistemik tedavi gerekir. Biyokimyasal nüks hem uzak metastaz riskini artıran hem de kanser spesifik ve genel sağkalımı negatif etkileyen önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (68). PSA nüksü gelişen hastaların tümü aynı özellikte olmayacağı için düşük ve yüksek riskli biyokimyasal nüks ayrımı yapılması önerilmiştir. Tablo 2.7’de düşük ve yüksek riskli biyokimyasal nüks özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.7: Düşük ve Yüksek Riskli Biyokimyasal Nüks Özellikleri

Düşük riskli biyokimyal nüks	Yüksek riskli biyokimyal nüks
RP sonrası ilk PSA yükselme zamanı >18 ay	RP sonrası ilk PSA yükselme zamanı <18 ay
PSA ikiye katlanma zamanı >12 ay	PSA ikiye katlanma zamanı <12 ay
RP patolojisi: ISUP <4	RP patolojisi: ISUP 4 ve 5

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nükslerin görüntülenmesinde transrektal ultrasonografi, multiparametrik prostat MRG, PSMA-PET gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Transrektal ultrasonografi yardımıyla yapılan biyopsilerin duyarlılığı PSA <1 ng/mL ve PSA >1 ng/mL iken %14-45 ve %40-71 aralığında

değiştüğinden (69). lokal rekürrens araştırmasında iyi bir görüntüleme değildir. Multiparametrik prostat MRG lokal nüksleri saptamada daha başarılı olsa da PSA<0,5 ng/mL iken duyarlılığı tartışmalıdır (70). PSMA-PET'in lokal rekürrens üzerindeki değerini belirlemek zordur; çünkü PSA <0,5 iken hastaların %15-58 kadarında pozitif olsa da yapılan çalışmaların çoğunda RP ve RT alan hastalar karışıktır (71, 72). Buna rağmen bu değerlerde bile yapılan çalışmalarla uzak metastazların saptanmasında önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir. Radikal prostatektomi sonrası görülen PSA nüksünden yaklaşık 7-8 yıl sonra klinik nüksler görülmektedir (73). Bu da hastalar asemptomatik ise kemik sintigrafisi gibi rutin görüntülerin hastaların tedavi planını etkilemeyeceği anlamına gelmektedir.

Biyokimyasal nükslerde PSA seviyesini ölçülemez değerlere düşüren tedaviler olsa da bu tedavilerin hiçbirinin hastalığa spesifik yaşam süresini uzattığına dair sağlam kanıt yoktur. Biyokimyasal nüksü mevcut olan düşük risk grubundaki yaşlı ve ek hastalığa sahip kişilerin takip edilmesi tedavi alternatiflerin biri olarak karşımıza çıkmaktadır (73). RP sonrası PSA artışı lokal nüksü düşündüren hastalarda PSA 1,5 ng/mL ye ulaşmadan prostat yatağına 64 Gy dozda kurtarma RT'si diğer bir tedavi seçeneğidir. Biyokimyasal nüks sonrası alınan kurtarma RT'sinin kansere spesifik sağkalımı artırdığını destekleyen retrospektif yayınlar mevcuttur (74).

Kurtarma radyoterapiyle birlikte hormonal tedavi de tedavi alternatiflerinden biridir. Prospektif bir çalışma olan RTOG 9601'de RT'ye eklenen 24 aylık bikalutamid tedavisinin hem genel hem de kanser spesifik sağkalımı artırdığı görülmüştür (75).

Biyokimyasal nüksü olup sistemik nüks şüphesi olan hastalara androjen baskılama tedavisi önerilebilecek diğer tedavi seçeneğidir

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens ve adjuvan tedavi için EAU (European Association of Urology) 2020 önerileri tablo 2.8'de özetlenmiştir.

Tablo 2.8: Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens ve Adjuvan Tedavi için EAU 2020 Önerileri

ÖNERİLER	ÖNERİ DÜZEYİ
Adjuvan tedaviyi sadece postoperatif PSA değeri 0,1 ng/mL'nin altına düşen hastalarda düşün.	Güçlü
PSA düzeyi ölçülemeyecek düzeye inen ve sonrasında biyokimyasal nüks gözlenen hastalarda kurtarma RT'si verin.	Güçlü
Lenf nodu metastazı saptanmayan hastalara hormonoterapi uygulamayın.	Güçlü
pT3pN0 olup pozitif cerrahi sınırı olan veya pT3b hastalara adjuvan RT önerin.	Güçlü
Biyokimyasal nüksü olan hastalarda kurtarma RT'sine androjen baskılama tedavisi ekleyin.	Zayıf
EAU düşük risk grubu olarak sınıflandırılan biyokimyasal nüksü olan olgularda PSA takibi önerilebilir.	Zayıf
pN1 hastalarda izlem, adjuvan RT ile birlikte hormonoterapi veya adjuvan hormonoterapi önerin.	Zayıf

2.4.2. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri

PSA düzeyi ve gleason derecesine bakılmaksızın klinik evre T3-T4 hastalığı veya lenf nodu pozitif hastalığı olanlar lokal ileri evre prostat kanseri olarak tanımlanmaktadır (26). Lokal ileri evre prostat kanserinin tedavisi hakkında net bir görüş birliği yoktur. PSA taraması ve prostat kanseri konusundaki bilinç düzeyinin artmasıyla birlikte tanı anında lokal hastalığı olanların yüzdesi artmış olsa da lokal ileri prostat kanseri tanısı konulan hastalar hala tüm hastaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Lokal ileri evre hastalığa sahip olan grup kanser spesifik mortalite açısından yüksek risk altında olup bu hastalar tedavi konusunda geliştirilmiş nomogramlardan fayda görebilirler (76). Bu gruptaki en iyi tedavi sistemik tedaviyle birleştirilen lokal tedavilerin kombinasyonudur. Lokal tedavi olarak radikal prostatektomi ve radyoterapi de diğer bir tedavi seçeceği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Radikal prostatektomi lokal ileri evre prostat kanserinde multimodal tedavinin bir parçası olarak uzun süredir uygulanmaktadır. Bu hastalarda uygulanan radyoterapi+hormonoterapi kombinasyonunun tek başına radyoterapiye üstünlüğü gösterilse de radyoterapi+hormonoterapi kombinasyonunun radikal prostatektomiye veya radikal prostatektominin kombinasyona tedavisine üstün olduğunu gösteren büyük çalışmalar henüz yoktur.

2.4.3. Metastatik Prostat Kanseri

Androjen baskılama tedavisi (ABT) metastatik prostat kanserinde birinci basamak tedavi olarak önerilecek tedavi seçeneğidir. Bilateral orşiektomi ile cerrahi olarak uygulanabileceği gibi LHRH agonist veya antagonistleri ile medikal olarak da uygulanabilir. Dosataksel metastatik hastalık tanısı alan hastalarda ABT ile birlikte başlangıç tedavisi olarak önerilen kemoterapi ajanıdır. Yeni nesil antiandrojenler olarak bilinen abiraterone asetat, enzalutamide ve apalutamide metastatik prostat kanseri olan hastalarda LHRH antagonistleri ile beraber uygulanılabilen ajanlardır. Prostat kanserinde kemik metastazlarına bağlı olayların engellenmesinde bisfosfonatlar ve RANK ligand inhibitörleri tedavide kullanılabilir. Kastrasyon dirençli prostat kanserinde ise sağkalım avantajına ancak yeni nesil androjenlerle birlikte sistemik kemoterapi ajanları olan dosataksel ve kabazitaksel tedavileri ile ulaşılabilir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Tasarımı

Retrospektif gözlemsel olarak planlanan çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde RYLRP uygulanan hastaların verileri incelenmiştir. Bu hastalardan patoloji sonucu T3 olarak gelen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. RYLRP öncesinde tedavi (MAB, RT, KT) alan hastalar, TUR ile tanı konulan hastalar, postoperatif 36 aydan daha az takip süresi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların preoperatif özelliklerinden ameliyat esnasında yaş, komorbidite (HT, DM, KOAH, KAH), sigara durumu (içiyorsa paket.yıl olarak), klinik evre, D'amico risk sınıflaması, biyopsiye ait ISUP derecesi, toplam kor sayısı, pozitif kor sayısı ve yüzdesi; peroperatif özelliklerinden operasyon esnasındaki kan kaybı (mL), peroperatif ve postoperatif Clavien-Dindo skorlamasına göre 0-30 gün komplikasyonlar, postoperatif özelliklerinden cerrahi sınır pozitifliği, patolojik ISUP derecesi, spesmen ağırlığı ve spesmendeki tümör yüzdesi, ekstraprostatik uzanım veya kapsül invazyonu olan hastalar (pT3a) ve seminal vezikül invazonu (pT3b) olan hastalar, lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar ve bu hastaların özellikleri (çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, lenf nodu pozitif hasta sayısı), lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları incelenmiştir. Hastanede kalış süresi, postoperatif serum PSA takipleri (postoperatif 1,3,6,12,24 ve 36.ay ile 96. ay arasında takibi olanlar) ile survey takipleri (36 ay ile 132 ay arası) çalışma sırasında çalışılan parametrelerdir.

3.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS-22 (Statistical Package for Social Sciences) İstatistik Paket Programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (sayı, yüzde, medyan) kullanılmıştır. Genel sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve biyokimyasal nüksüz sağkalım değerlerini belirlemek amacıyla Kaplan- Meier analizi kullanılmıştır. Biyokimyasal nükse etki eden bağımsız değişkenleri

belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi uygulanmıştır. Biyokimyasal nüks durumunda verilen tedavilerden radyoterapi ve/veya hormonoterapi tedavisi almayı ön gören bağımsız değişkenleri ve yalnızca hormonoterapi tedavisi almayı ön gören bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Son olarak elde edilen bulgular %95 güven aralığında 0,05 anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır.



4. BULGULAR

Hastalar ameliyat şekline göre 2 gruba ayrılmıştır:

- 1- Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomiyle birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan (RYLRP+PLND),
- 2- Yalnızca robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) uygulanan hastalar.

Bu 2 grubun preoperatif, peroperatif ve postoperatif parametreleri ayrı ayrı incelenerek istatistiksel anlamlılık yönünden değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Preoperatif, Peroperatif, Postoperatif Parametrelerin Ameliyat Şekline Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=326)	RYLRP+PLND (n=181)	RYLRP (n=145)	Psig.
Ameliyat yaşı	64,5 (42-81)	65 (42-81)	64 (46-81)	0,315
Komorbidite, n (%)	189 (58)	110 (60,8)	79 (54,5)	
Sigara, n (%)	165 (50,6)	87 (48)	78 (54)	
Paket.yıl	30 (3-100)	30 (3-80)	30 (5-100)	
Biyopsi öncesi PSA (ng/mL)	9,49 (0,30-5000)	12 (0,30-5000)	7,55 (0,80-3700)	<0,001
Klinik T evresi, n (%)				<0,003
1	183 (56,1)	90 (49,7)	93 (64,1)	
2	106 (32,5)	61 (33,7)	45 (31)	
3-4	37 (11,4)	30 (16,6)	7 (4,9)	
D'Amico Risk Grubu, n (%)				<0,001
Düşük	67 (20,6)	10 (5,5)	57 (39,3)	
Orta	127 (39)	63 (34,8)	64 (44,1)	
Yüksek	95 (29,1)	78 (43,1)	17 (11,7)	
Lokal İleri	37 (11,3)	30 (16,6)	7 (4,8)	
Biyopsi derecesi (ISUP grade)				<0,001
1	126 (38,7)	31 (17,2)	95 (65,5)	
2	81 (24,8)	47 (26)	34 (23,5)	
3	45 (13,8)	39 (21,5)	6 (4,1)	
4	47 (14,4)	39 (21,5)	8 (5,5)	
5	27 (8,3)	25 (13,8)	2 (1,4)	

Tablo 4.1: (Devamı) Preoperatif, Peroperatif, Postoperatif Parametrelerin Ameliyat Şekline Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=326)	RYLRP+PLND (n=181)	RYLRP (n=145)	Psig.
Toplam Kor Sayısı	10 (9-30)	10 (9-24)	10 (10-30)	0,254
Pozitif Kor Sayısı	4 (1-18)	5 (1-18)	4 (1-13)	<0,001
Yüzde Pozitif Kor Sayısı	40 (10-100)	40 (10-100)	40 (10-100)	0,176
Kan Kaybı (mL)	100 (10-1100)	100 (10-1000)	100 (20-1100)	0,415
Pozitif Cerrahi Sınır, n (%)	151 (46,3)	103 (56,9)	48 (33,1)	<0,001
Spesmen Ağırlığı	50 (20-148)	48 (26-148)	52 (20-120)	<0,002
Tümör Yüzdesi	24 (1-100)	25 (1-95)	20 (3-100)	0,400
Nihai patoloji derecesi (ISUP grade)				<0,001
1	58 (17,7)	12 (6,6)	46 (31,7)	
2	103 (31,6)	49 (27,1)	54 (37,2)	
3	67 (20,6)	43 (23,8)	24 (16,6)	
4	46 (14,1)	33 (18,2)	13 (9)	
5	52 (16)	44 (24,3)	8 (5,5)	
Hastanede kalış süresi (gün)	4 (2-16)	4 (2-14)	3 (2-16)	<0,001
PSA takip süresi (ay)	36 (36-96)	36 (36-96)	36 (36-96)	0,752
Survey takip süresi (ay)	36 (36-132)	36 (36-80)	68 (36-132)	<0,001

Lenf nodu diseksiyonu yapılan grupta ameliyat yaşı medyan 65, yapılmayan grupta ise medyan 64 olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p sig:0,315>0,05).

326 hastanın komorbidite (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığından herhangi biri veya birkaçı) durumları incelendiğinde toplamda 189 (%58) hastada ek hastalık bulunduğu bunların 110 (%60,8) tanesinin lenf nodu diseksiyonu yapılan, 79 (%54,5) tanesinin ise lenf nodu diseksiyonu yapılmayan grupta olduğu belirlenmiştir.

Sigara içen hasta sayısı 326 kişilik popülasyonda 165 (%50,6) kişi olarak bulunmuş olup ortalama sigara tüketimi 30 paket.yıl hesaplanmıştır.

Biyopsi öncesi total serum PSA değerleri ile lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastalar arasında fark olup olmadığını incelemek amacıyla Mann Whitney-U testi yapılmıştır. Test sonucunda lenf nodu diseksiyonu yapılan grupta (medyan=12 ng/mL) PSA değerinin anlamlı olarak lenf nodu diseksiyonu

yapılmayan gruba göre (medyan=7,55 ng/mL) daha yüksek olduğu saptanmıştır (p.sig:0,001<0,05).

Hastalar D'Amico risk sınıflamasına göre ayrıldığında düşük riskli hastaların %15'ine (10/67), orta riskli hastaların %50'sine (63/127), yüksek riskli hastaların %82'sine (78/95) ve lokal ileri evre hastaların %81'ine (30/37) lenf nodu diseksiyonu yapıldığı görülmüştür. Bu oranlarla bakıldığında yüksek risk ve lokal ileri hastalığı olanların yaklaşık %82'sine lenf nodu diseksiyonu uygulandığı bulunmuştur. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 181 hastanın ameliyat sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı incelendiğinde hasta başına ortalama 13,2 lenf nodu çıkarıldığı hesaplanmıştır.

Ameliyat şekline göre (RYLRP+PLND ile RYLRP) klinik T evresi ve biyopsi derecesi (ISUP grade) değişkenleri arasında ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla Ki-Kare testi uygulanmıştır. Yapılan test sonucunda ameliyat şekline göre bu değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmış olup klinik evresi ve biyopsi derecesi yüksek olan grupta lenf nodu diseksiyonunun anlamlı derecede daha fazla uygulandığı sonucuna ulaşılmıştır. (T evresi için p.sig:0,003<0,05, Biopsy Grade için p.sig:0,001<0,05).

Prostat kanseri saptamak için yapılan sistemik prostat biyopsisinde standart 12 kadrant biyopsi kullanılmakta olup bizim çalışmamızda da medyan 10 (min.=9, max.=30) kadrant prostat biyopsisi yapıldığı görülmektedir.

Prostat biyopsisindeki pozitif kor sayısı ve yüzde pozitif kor sayısı 2 grup için incelendiğinde pozitif kor sayısı RYLRP+PLND grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (p.sig:0,001>0,05), yüzde pozitif kor sayısında istatistiksel açıdan 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p.sig:0,176>0,05).

Hastalardaki kan kaybı medyanı 100 mL olarak hesaplanmıştır (min.=10, max.=1100). Lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan grup arasında kan kaybı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur. Toplam 6 hastada (%2) transfüzyon gerektiren kan kaybı olmuştur.

2 grup arasında pozitif cerrahi sınır varlığı açısından ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla Ki-kare testi uygulanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliğinin yüzdesi

lenf nodu diseksiyonu yapılan grupta daha yüksek saptanmış olup iki değişken arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (p.sig:0,001<0,05).

Toplam 326 hastalık veriler ile yapılan analizde postoperatif spesmen ağırlığı medyan 50 gram olarak hesaplanmıştır. Tümör yüzdesi ile ameliyat şekli karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p.sig>0,400).

2 grup incelendiğinde nihai patolojik derece (ISUP grade) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p.sig:0,001<0,05). Lenf nodu diseksiyonu yapılan grupta ISUP grade 4-5 hastalık yüzdesi %42,5 olarak saptanırken, lenf nodu diseksiyonu yapılmayan grubun ise %68,9'unun ISUP grade 1-2 hastalardan oluştuğu gözlenmiştir.

Lenf nodu diseksiyonu yapılan grubun hastanede kalış süresi lenf nodu yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak daha uzundur (p.sig:0,001<0,05).

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada en az 36 ay takip süresi olan hastaların verileri incelenmiştir. Takip süreleri incelendiğinde hastaların yarısından çoğunun hem PSA takip süresi (min.=36, max.=96) hem de survey takip süresinin (min.=36, max.=132) 36 ay olduğu görülmüştür.

Hastaların 0-30 gün komplikasyon oranları Clavien-Dindo skorlamasına göre incelendiğinde, lenf nodu diseksiyonu uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında istatistiksel anlamlı bir komplikasyon farkı izlenmemiştir. (psig: 0,712) Her ki grupta da en çok grade 1 komplikasyon izlenmiş olup en sık gözlenen komplikasyon uzamış drenajdır. Bu gruptaki tek grade 4 komplikasyon gözlenen hasta postoperatif akut myokard enfarktüsü sebebiyle koroner yoğunbakıma devredilmiş ve sonrasında stabil şekilde devralınmıştır. Grade 3 komplikasyonlar incelendiğinde ise 2 hastada rektal yaralanma ve 2 hastada mesane yaralanmasına ek olarak 1 hastada da postoperatif 3. günde kanama sebebiyle eksplorasyon yapıldığı görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: 0-30 gün komplikasyonların Clavien Dindo Skorlamasına göre Gruplandırılması

<i>Clavien Sınıflaması, n (%)</i>	Toplam (n=46)	RYLRP+PLND (n=26)	Yapılmadı (n=20)
0	280 (85,9)	155 (85,6)	125 (86,2)
1	25 (7,7)	14 (7,7)	11 (7,6)
2	15 (4,6)	9 (5)	6 (4,1)
3	5 (1,5)	3 (1,7)	2 (1,4)
4	1 (0,3)	-	1 (0,7)
5	-	-	-

Onkolojik takip süresince hastaların 198'i (%60,7) PSA nüksü olmadığı için tedavisiz izlem ile takip edilmiştir. (Tablo 4.3) Kalan 128 (%40) hastada PSA nüksü gözlenmiş ve bu nedenle bu hastalar kurtarma tedavisi almıştır. 326 hastalık tüm grubun %20'si (66 hasta) radyoterapi, %7'si (24 hasta) hormonoterapi, %12'si (38 hasta) radyoterapi+hormonoterapi almıştır. Biyokimyasal nüks saptanan hastaların %45'inde (58 hasta) nüks postop 1. ayda gözlenmiş ve bu da medyan PSA nüksünün 1. ay olmasına sebep olmuştur. İlk ay PSA nüksü saptanan 58 hastanın 7 tanesi yalnızca MAB tedavisi, kalan 51 hasta RT veya RT+MAB tedavisi almıştır. RT uygulaması başlamadan postoperatif kontinans durumunun düzelmesi ve yara iyileşmesinin tamamlanması için ortalama 1 aylık bir süre beklendiğinden tedaviye başlamanın medyan zamanı tedavi şekline bağlı olmaksızın 2 ay olarak bulunmuştur. Radyoterapi tedavisi alan hastaların medyan serum PSA takip süresi 48, radyoterapi+hormonoterapi alanların medyan serum PSA takip süresi 48 ve hormonoterapi alanların medyan serum PSA takip süresi 36 aydır.

Tablo 4.3: Tedavisiz izlem grubu ve tedavi alan grupların karşılaştırılması

Değişken	Tedavisiz izlem (n=198)	RT (n=66)	RT+MAB (n=38)	MAB (n=24)
Ameliyat yaşı	64 (42-81)	65 (46-76)	62,5 (51-76)	69 (54-77)
Biyopsi öncesi total PSA (ng/mL)	8,45 (0,30-5000)	10,42 (2,41-73)	13,30 (3,47-251)	15,94 (0,51-41)
Pozitif Cerrahi Sınır, n (%)	72 (36,4)	41 (62,1)	25 (65,8)	13 (54,2)
Tümör Yüzdesi	25 (1-100)	20 (2-95)	25,5 (1-90)	37,5 (3-90)
Nihai patoloji derecesi (ISUP grade)				
1	47 (23,7)	9 (13,6)	1 (2,6)	1 (4,2)
2	78 (39,4)	12 (18,2)	6 (15,8)	7 (29,2)
3	39 (19,7)	15 (22,7)	8 (21,1)	5 (20,8)
4	24 (12,1)	14 (21,2)	5 (13,2)	3 (12,5)
5	10 (5,1)	16 (24,2)	18 (47,3)	8 (33,3)
PLND, n (%)	84 (42,4)	47 (71,2)	30 (78,9)	20 (83,3)
Lenf Nodu Sayısı	12 (1-47)	12 (1-35)	12,5 (2-37)	11,5 (7-21)
N, n (%)	11 (5,6)	9 (13,6)	12 (31,6)	7 (29,2)
1. Ay PSA	0,0190 (0-0,15)	0,0865 (0-22)	0,4130 (0,01-30,33)	0,135 (0,01-2,11)
1. Yıl PSA	0,0090 (0-0,17)	0,090 (0-0,51)	0,02 (0-1,48)	0,03 (0-1,12)
3. Yıl PSA	0,01 (0-0,19)	0,06 (0-3,60)	0,03 (0-3,10)	0,05 (0-2,43)
PSA takip süresi (ay)	36 (36-84)	48 (36-96)	48 (36-96)	36 (36-72)
Survey takip süresi (ay)	36 (36-132)	36 (36-132)	36 (36-90)	36 (36-80)
PLND: lenf nodu diseksiyonu	N: lenf nodu metastazı			

Tedavisiz izlem grubu ve kurtarma tedavisi alan grup karşılaştırıldığında ameliyat esnasındaki yaş anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Tedavi grubunun alt gruplarına bakıldığında ise yalnızca MAB tedavisi alan grubun yaş ortalamasının diğerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Biyopsi öncesi PSA değerlerine bakıldığında tedavi alan grupta daha yüksek ortalama PSA değerleri dikkat çekmektedir.

Pozitif cerrahi sınır (SMI) oranları incelendiğinde ise tedavi almayan grupta SMI %36 iken tedavi alan grupta bu oran %54 ile %65 arasında belirgin olarak daha yüksektir.

Nihai patolojik dereceler incelendiğinde tedavi almayan grubun yalnızca %17'sini ISUP grade 4 ve 5 hastalığa sahip hastalar oluştururken; RT grubundaki ISUP 4 ve 5 hastalığa sahip hasta oranı %45, RT+MAB tedavisi grubunda bu oran %60 ve MAB tedavi grubunda da %45 olarak görülmektedir.

Tedavi almayan grupta PLND yapılan hasta oranı % 42 iken, bu oran tedavi alan grupta %71 ile %83 arasında olup belirgin olarak daha yüksektir. PLND esnasında çıkarılan ortalama lenf nodu sayısında anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da lenf nodu metastazı olan hasta oranına bakıldığında tedavi almayan grupta %5 lerde saptanan bu oran tedavi alan grupta %13 ile %31 arasında olup anlamlı olarak daha yüksektir.

Tedavi almayan grup ile tedavi grubu postoperatif PSA takipleri açısından karşılaştırıldığında tedavi almayan grubun 1. ay medyan PSA değeri 0,019 iken; RT grubunda 0,086, RT+MAB grubunda 0,41 ve yalnızca MAB grubunda 0,135 olarak bulunmuştur. 3. Yıl medyan PSA değerlerine bakıldığında da tedavi grubunda olan hastaların medyan PSA değerlerinin tedavi alanlardan daha yüksek olarak devam ettiği görülmektedir.

Tablo 4.4: PSA Nüksüne Etkisi Araştırılan Parametreler ve İstatistiksel Analizi

	Univariate		Multivariate	
<i>Değişken</i>	OR	P value	OR	P value
Total PSA	1.000 (0.99-1.01)	0.727		
Pozitif Kor Sayısı	1.143 (1.08-1.20)	0.001		
Biyopsi derecesi (ISUP grade)	1.232 (1.09-1.39)	0.001		
Klinik Evre	1.480 (1.20-1.81)	0.001		
Spesmen tümör yüzdesi	1.005 (1.00-1.01)	0.060		
Pozitif biyopsi yüzdesi	1.017 (1.01-1.02)	0.001	1.014 (1.00-1.02)	<0.001
Nihai patolojik derece (ISUP grade)	1.292 (1.13-1.46)	0.001	1.317 (1.11-1.56)	<0.002
1.evre (ref)				
2.evre			1.169 (0.56-2.41)	0.671
3.evre			2.385 (1.17-4.83)	<0.016
4.evre			2.141 (1.03-4.44)	<0,041
5.evre			2.604 (1.32-5.10)	<0.005
LVI	1.717 (1.18-2.48)	0.004		
PNI	1.469 (0.80-2.66)	0.207		
Kapsül invazyonu	1.128 (0.77-1.64)	0.529		
N	1.741 (1.14-2.65)	0.010		
SMI	1.754 (1.22-2.52)	0.002	1.517 (1.05-2.19)	<0.026
Negatif (Ref)				
Pozitif			1.578 (1.09-2.27)	<0.015
Primer biyopsi gleason skoru	1.506 (1.13-2.00)	0.005		
Sekonder biyopsi gleason skoru	1.410 (1.11-1.79)	0.005		
Primer patolojik gleason skoru	1.586 (1.25-2.01)	0.001		
Sekonder patolojik gleason skoru	1.158 (0.91-1.46)	0.228	0.713 (0.52-0.96)	<0.027
N: lenf nodu metastazı	SMI: cerrahi sınır pozitifliği	Ref: Referans		

Biyokimyasal nükse etki edebileceği düşünülen ve çalışılan değişkenler tablo 4.4'te gösterilmiştir. Univariate modelde pozitif kor sayısı, biyopsi derecesi (ISUP grade), klinik evre, pozitif biyopsi yüzdesi, primer ve sekonder biyopsi gleason skoru, nihai patolojik derece (ISUP grade), lenfovasküler invazyon pozitifliği, lenf nodu pozitifliği, cerrahi sınır pozitifliği biyokimyasal nükse etki eden anlamlı değişkenler olarak bulunmuştur. Multivariate Cox regresyon modelinde stepwise Cox regresyon uygulandığında nihai patoloji derecesi (ISUP grade) (HR:1.3117;p.sig=0.002), cerrahi sınır pozitifliği (HR:1.517;p.sig:0.026), patolojik sekonder gleason skoru (HR:0.713;p.sig:0.027) ve pozitif biyopsi yüzdesi (HR:1.014; p.sig:0.001) PSA nüksünü ön görmede bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. (p.sig<0.05). Anlamlı bulunan değişkenlerden kategorik olan değişkenler için kategorik analiz sonuçlarında ise nihai patolojik grade 2 evre hariç diğer kategoriler anlamlı bulunmuştur. PSA nüksüne etki katsayısı en yüksek değişken olan cerrahi sınır pozitifliği onkolojik takipte incelendiğinde cerrahi sınır pozitifliği olan 151 hastanın yalnızca %52 sinde (79 hasta) PSA nüksü gözlenmiş ve bu nedenle kurtarma tedavisi almıştır.

PSA nüksü gözlenen ve bu nedenle kurtarma tedavisi alan toplam hasta sayısı 128'dir. Bu tedavileri almaya sebep olan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Radyoterapi ve/veya hormonoterapi tedavisi almayı ön gören bağımsız değişkenler bu analiz sonuçlarıyla ameliyat sonrası primer gleason skoru (p.sig=0,001), patolojik evre (p.sig=0,027) ve cerrahi sınır pozitifliği (p.sig=0,001) olarak bulunmuştur. Yalnızca hormonoterapi tedavisi almayı ön gören bağımsız değişkenler ise çoklu lojistik regresyon analizi ile çalışıldığında ameliyat sonrası sekonder gleason skoru (p.sig=0,012) ve patolojik evre (p.sig=0,036) olarak bulunmuştur.

Nükse en fazla etki eden değişken olan cerrahi sınıf pozitifliğini ön görmek için preoperatif parametreler çoklu lojistik regresyon analizi ile çalışılmıştır. Cerrahi sınır pozitifliğine öngörmede anlamlı çıkan bağımsız değişkenler klinik evre (p.sig=0,025) ve toplam serum PSA değeri (p.sig=0,001) olarak bulunmuştur.

Çalışmada yer alan tüm hastaların en az 36 ay PSA takibi mevcuttur. 48. ayda 101 (%31) hastanın, 60. ay 56 (%17) hastanın ve 96. Ay 5 (%2) hastanın PSA takibi vardır.

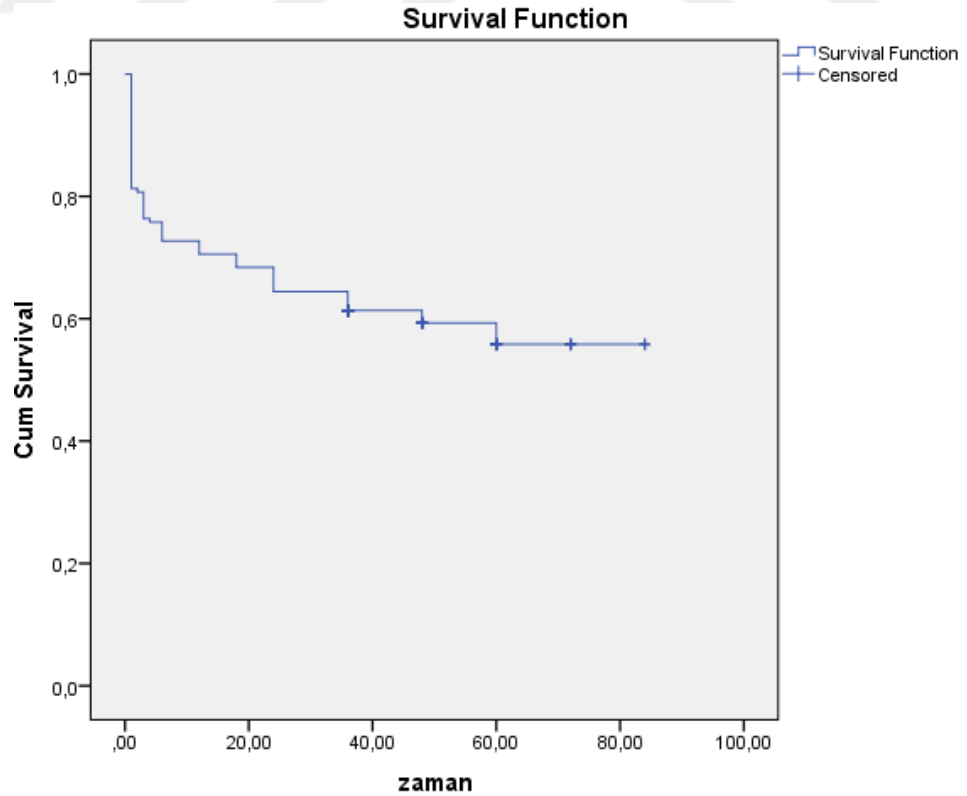
Aynı şekilde tüm hastaların en az 36 ay survey takibi mevcut iken 60 ayın üzerinde survey takibi olan hastaların sayısı 106 (%32.5)'dir. 96.aya kadar PSA takibi, 132. aya kadar survival takibi olan hastalar olmasına rağmen medyan PSA ve survey takip süresi 36 ve 40 olarak hesaplanmıştır.

1. ay psa değeri 0,2 ng/mL'den küçük hasta sayısı 266 (%82), 3. ay psa değeri 0,2 ng/mL'den küçük olan hasta sayısı 274 (%84), 1. yıl psa değeri 0,2 ng/mL'den küçük olan hasta sayısı 298 (%91), 2. yıl psa değeri 0,2 ng/mL'den küçük olan hasta sayısı 291 (%89) ve 3. Yıl psa değeri 0,2 ng/mL'den küçük olan hasta sayısı 303 (%93)'dür.

Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım hesaplandığında;

1.yıl bRFS %71 (231/326), 3. yıl bRFS %62 (202/326) VE 5. yıl bRFS %30 (17/56) olarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımı gösteren grafik tablo 4.5'te gösterilmiştir.

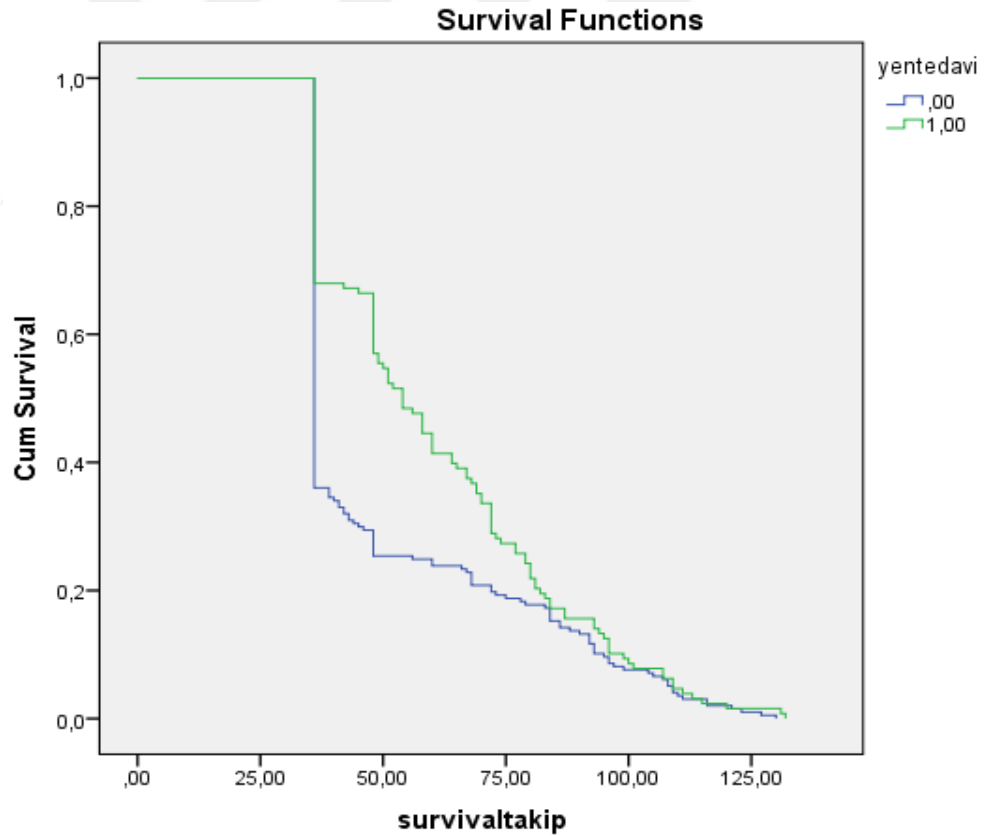
Tablo 4.5: Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım grafiği



Mevcut 326 hastalık popülasyonun hepsi PSA nüksü gerçekleşene kadar tedavisiz izlemde kalmış olup PSA nüksünden sonra RT, RT+MAB veya yalnızca MAB tedavilerinden birini almışlardır. Tedavisiz izlem grubu (tedavi grubu 0) ve tedavi alan (tedavi grubu 1) olarak iki gruba ayrıldığında hastaların kanser spesifik sağkalım (tablo 4.6) ve genel sağkalıma (tablo 4.7) ait survival analizleri ve yorumları aşağıdaki gibidir:

Tablo 4.6: Kanser Spesifik Sağkalım Grafiği

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,985	1	,026

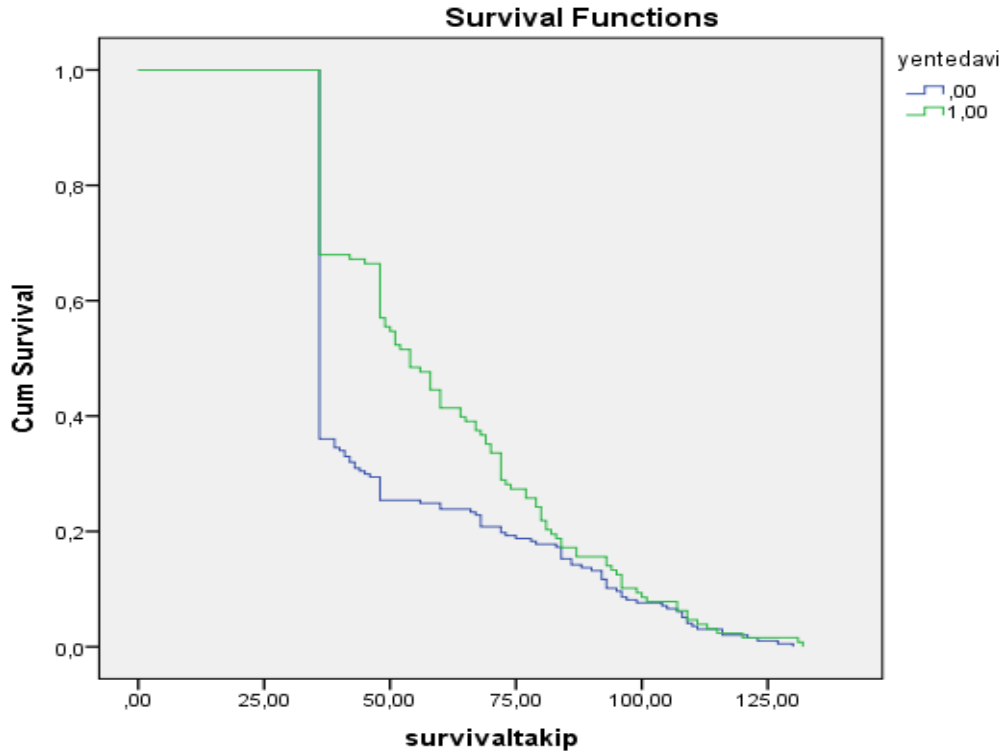


Kanser spesifik sağkalım için tedavi grubu 1 olanlar ile tedavi grubu 0 olan bireylerin yaşam zamanlarının kıyaslanması için yapılan Log rank analizi sonucunda p Değeri= $0,026 < 0,050$ olduğundan istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir. Buna göre tedavi grubu 1 olan bireyler 0 olan bireylere daha uzun yaşamaktadır.

Tablo 4.7: Genel Sağkalım Grafiği

Tedavi	Mean ^a			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,00	50,787	1,807	47,246	54,328
1,00	61,141	2,220	56,790	65,491
Overall	54,865	1,427	52,068	57,662

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,098	1	,014



Genel sağkalım analizinde tedavi grubu 1 olanlar ile tedavi grubu 0 olan bireylerin yaşam zamanlarının kıyaslanması için yapılan Log rank analizi sonucunda p Değeri=0,014<0,050 olduğundan istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir. Buna göre tedavi grubu 1 olan bireyler 0 olan bireylere daha uzun yaşamaktadır.

Survey takipleri incelendiğinde 132. aya kadar takibi olan hastalardan toplam 13 hastanın takip sırasında öldüğü görülmüştür (Tablo 4.8) Tablo incelendiğinde prostat kanserine bağlı en erken ölüm zamanının 72.ay olduğu görülmektedir. Prostat kanserine bağlı ölümler diğer ölümler sırasıyla operasyon sonrası 83,96 ve 113. aylarda meydana gelmiştir. Literatürde prostat kanserinin ortalama olarak PSA nüksünden 5 yıl sonra metastaz, metastazdan da yaklaşık 8 sene sonra ölüm gözlenen yavaş seyirli bir kanser olduğu bilinmektedir. pT3 olarak çalışılan bu hasta grubu ise prostat kanserinin daha invaziv ve riskli bir grubunu oluşturmaktadır ve prostat kanserine bağlı ortaya çıkan ölüm zamanlarının ortalamadan daha kısa olması da bu durumu destekler niteliktedir.

Prostat kanserinden ölen 4 hasta incelendiğinde 2 hastanın 1. ay PSA değerlerinin 0.2 ng/mL'nin üzerinde olması sebebiyle RT+MAB tedavisi aldığı; 48.aya kadar PSA takipleri mevcut olan bu hastaların son PSA değerlerinin ise 0,31 ve 5,56 ng/mL olduğu görülmüştür. Diğer 2 hasta ise 36 aylık PSA takiplerinde PSA nüksü izlenmeyen hastalar olup tedavisiz izlem grubunda olan hastalar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 4.8: Sağkalım Takiplerinde Ölen Hastaların Özellikleri

Operasyon yaşı	Ölüm sebebi	Ölüm yaşı	PSA nüksü (ay)	Son PSA (ng/mL) ve PSA takip süresi	Survey
71	Kalp yetmezliği	74	-	0,003/36 ay	39 ay
72	Covid-19	75	-	0,1/36 ay	41 ay
70	Bilinmiyor	74	-	0,19/36 ay	45 ay
54	KOAH	58	18.AY	0,07/48 ay	50 ay
76	Pnömoni	80	1.ay	0,06/48 ay	54 ay
71	Covid-19	76	24.ay	0,03/48 ay	58 ay
74	SVO	79	-	0,05/36 ay	68 ay
75	KAH	80	-	0,09/36 ay	68 ay
57	PK'ne bağlı akciğer metastazı	64	1.ay	0,31/48 ay	72 ay
53	PK'ne bağlı ölüm	60	-	0,03/36 ay	83 ay
64	PK'ne bağlı beyin metastazı	72	-	0,14/36 ay	96 ay
59	PK'ne bağlı ölüm	69	1.ay	5,56/48 ay	113 ay
69	Kolon kanserine bağlı metastaz	79	-	0,07/36 ay	116 ay

Ölüm sebepleri göz önüne alınarak hesaplandığında bu çalışmada 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %100 (106/106), 5 yıllık genel sağkalım ise %94 (100/106) olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Güncel EAU kılavuzları yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan ve seçilmiş lokal ileri evre hastalarda multimodal tedavinin bir parçası olarak radikal prostatektominin önerilebileceğini bildirmektedir. RYLRP ise 2000’li yıllardan beri uygulanmakta ve çalışmalarda retropubik radikal prostatektomi ve laparoskopik radikal prostatektomi ile karşılaştırılmaktadır. Onkolojik sonuçlar olarak diğer alternatiflerle benzer sonuçları olan; kan kaybı ve yatış süresi sonuçları ise diğer tedavilerden üstün ancak daha pahalı olarak bildirilen bir tedavi olarak uygulanma sıklığı gittikçe artmaktadır. Çalışmamızda da RYLRP uygulanan ve patoloji sonucu pT3 olarak gelen hastalar incelenmiştir. Bu hasta grubunda özellikle cerrahi sınır pozitifliği sebebiyle yüksek biyokimyasal nüks ve lokal rekürrens riski mevcuttur. RYLRP sonrası pT3 hasta grubuna 2 farklı tedavi alternatifi sunulabileceği bildirilmiştir: Birincisi kontinans durumunun iyileşmesini takiben adjuvan RT; ikincisi PSA takibiyle birlikte PSA değeri 0,5 ng/mL yi aşmadan önce kurtarma radyoterapisidir. Bizim kliniğimizde hastalar PSA nüksüne kadar tedavisiz izlenmiş; PSA nüksü sonrası hastalara kurtarma tedavileri verilmiştir.

326 hastalık retrospektif analizimizde bulunan sonuçlardan kan kaybı, yatış süresi, perioperatif ve 0-30 gün erken postoperatif komplikasyonlar, pelvik lenf nodu uygulanan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır pozitifliği ve buna etki eden parametrelerin analizi, biyokimyasal nüks oranları, biyokimyasal nüksüz sağkalım ile birlikte uygulanan tedavi yöntemine göre elde ettiğimiz kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım sonuçları literatürle karşılaştırılarak verilmiştir.

Robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektominin hem kendi içerisinde hem de açık ve laparoskopik radikal prostatektomi ile karşılaştırıldığı 110 seçilmiş çalışmanın metaanalizinde sonuçlar çalışmamıza benzerdir (77).

Çalışmamızda kan kaybı medyanı 100 mL olarak hesaplanmış, transfüzyon gerektiren hasta oranı %2 olarak bulunmuştur. Hastanede kalış süreleri incelendiğinde ise lenf nodu diseksiyonu yapılan grup için medyan 4, yapılmayan grup için medyan 3 gün olmak üzere genel hastanede kalış süresi medyan 4 gün olarak hesaplanmıştır. Tablo 5.1’de verilen çalışmalarda kan kaybı 69-534 ml arasında, transfüzyon oranı ise %0- 5 arasında ve hastanede kalış süresi ise 1-6 gün arasındadır.

Tablo 5.1: RYLRP Serilerinde Perioperatif Sonuçlar

First author	Institution	Cases	Study design	Operative time, min, median/mean	Blood loss, ml, median/mean	Transfusion rate, %	Catheterization duration, d (range)	In-hospital stay, d (range)
Patel, 2008 [17]	Global Robotic Institute, Celebration, FL, USA	1500	Prospective case series	105 (55-300)	111 (50-500)	0.4	6.3 (4-28)	1
Tewari, 2008 [18]	Weill Cornell Medical College, NY, USA	215	Prospective case series	120-240	150 ± 195	3	7 (4-14)	-
Carlucci, 2009 [19]	Mount Sinai Medical Center, NY, USA	700	Prospective case series	124 (48-266)	69 (5-400)	0	7 (4-30)	1
Greco, 2009 [20]	Northwestern University, Chicago, IL, USA	180	Prospective case series	291	359	-	-	1.8
Jaffe, 2009 [21]	Montsuris, Paris, France	293	Prospective case series	158 ± 51	534 ± 416	-	8.6 ± 3.5	5 ± 2.6
Martin, 2009 [22]	Mayo Clinic Arizona, Phoenix, AZ, USA	509	Retrospective case series	190 ± 50	155 ± 212	1.2	-	-
Murphy, 2009 [23]	Melbourne, Australia	400	Prospective case series	186 ± 49	-	2.5	8.2 ± 3.1	3.1 ± 1.4
Coelho, 2010 [12]	Global Robotic Institute, Celebration, FL, USA	2500	Prospective case series	90 (75-100)	100 (100-150)	0.5	5 (4-6)	1
Davis, 2010 [24]	University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA	178	Prospective case series	246 (126-378)	200 (35-850)	0.5	-	1.8
Jeong, 2010 [25]	Robert Wood Johnson Medical School, NJ, USA	200	Retrospective case series	212 (110-540)	189 (50-800)	0	-	1.13
Lasser, 2010 [26]	Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, RI, USA	239	Prospective case series	231.9 (125-537)	-	4	-	2.37 (1-23)
Lee, 2010 [27]	Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea	307	Unclear	210 ± 46	337 ± 287	2	11.4 ± 4	5.1 ± 3
Novara, 2010 [11]	University of Padua, Italy	415	Prospective case series	184 ± 56	300 (150-400)	5	5 (4-7)	6 (5-7)
Ploussard, 2010 [28]	Creteil, Paris, France	206	Prospective case series	160	504	3	8.2	4.3
Bolenz, 2011 [29]	University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA	264	Retrospective case series	235 (209-270)	-	5	-	1 (1-2)
Heldt, 2011 [30]	Loma Linda University, Loma Linda, CA, USA	418	Retrospective case series	291.1 ± 6.9	154.6 ± 10.3	-	-	1.7 ± 0.2
Jayram, 2011 [31]	University of Chicago, Chicago, IL, USA	148 (D'Amico high risk)	Prospective case series	-	150 (25-1000)	3	6 (5-8)	-
Mean (range)				152 (90-291)	166 (69-534)	2 (0.5-5)	6.3 (5-8.6)	1.9 (1-6)

Hastalarımızın perioperatif ve 0-30 gün erken komplikasyon oranları Clavien-Dindo skorlamasına göre incelendiğinde toplam komplikasyon oranı %14,1 olarak hesaplanmış olup komplikasyonların yarısından fazlasını (%7,7) grade 1 komplikasyonlar oluşturmaktadır. Grade 2,3 ve 4 komplikasyon oranı ise sırasıyla %4,6, %1,5 ve %0,3'tür. Tablo 5.2 incelendiğinde toplam komplikasyon oranlarının %3-26 arasında değiştiği; en sık komplikasyon oranının grade 1 olduğu ve grade 4-5 komplikasyon oranlarının da %0-1,5 arasında değiştiği görülmektedir.



Tablo 5.2: RYLRP Serilerinde Komplikasyon Oranları ve Komplikasyon Dereceleri

First author	Institution	Cases	Study design	Martin criteria	Overall complication rate, %	Complication rate, %				
						Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fischer, 2008 [61]	Klinich Hirslanden, Zurich, Switzerland	210	Case series (unclear if prospective)	4 fulfilled	26	11.5	6	7	1.5	0
Patel, 2008 [17]	Global Robotic Institute, Celebration, FL, USA	1500	Prospective case series	4 fulfilled	4.3			–		
Carlucci, 2009 [19]	Mount Sinai Medical Center, NY, USA	700	Prospective case series	6 fulfilled	3			–		
Martin, 2009 [22]	Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA	509	Retrospective case series	3 fulfilled	6.9			–		
Murphy, 2009 [23]	Melbourne, Australia	400	Prospective case series	8 fulfilled	16		11	5	0	0
Coelho, 2010 [12]	Global Robotic Institute, Celebration, FL, USA	2500	Prospective case series	9 fulfilled	5	2	2	0.5	0.5	–
Jeong, 2010 [25]	Robert Wood Johnson Medical School, NJ, USA	200	Retrospective case series	6 fulfilled	12		9	3	0	0
Lasser, 2010 [26]	Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, RI, USA	239	Prospective case series	8 fulfilled	21	9	7	4	0.5	0.5
Novara, 2010 [11]	University of Padua, Padua, Italy	415	Prospective case series	10 fulfilled	22	10	9	3	0.2	0
Ploussard, 2010 [28]	Creteil, Paris, France	206	Prospective case series	7 fulfilled	8	3	3	2	0	0
Agarwal, 2011 [13]	Vattikuti Urology Institute, Detroit, MI, USA	3317	Prospective case series	9 fulfilled	10		7		3	1 case
Bolenz, 2011 [29]	University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA	264	Retrospective case series	3 fulfilled	3			–		
Heldt, 2011 [30]	Loma Linda University, Loma Linda, CA, USA	418	Retrospective case series	3 fulfilled	16			–		
Jayram, 2011 [31]	University of Chicago, Chicago, IL, USA	148 (D'Amico high risk)	Prospective case series	7 fulfilled	4		0.5		3.5	0
Lebeau, 2011 [62]	Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France	240	Prospective case series	6 fulfilled	7	2.5	2	2	0.5	0
Mean (range)					9 (3–26)	4 (2–11.5)	3 (2–9)	2 (0.5–7)	0.4 (0–1.5)	0.02 (0–0.5)

Çalışmamızdaki lenf nodu diseksiyonu uygulanan hasta oranı tüm seri incelendiğinde %55; risk sınıflamasına göre hastalar ayrıldığında orta, yüksek ve lokal ileri evre hastalarda %66'; yüksek risk ve lokal ileri evre hastalarda %82'dir. Bu hastaların çıkarılan lenf nodu sayısı ise medyan 12 olarak bulunmuştur. Literatürde mevcut sistematik bir derlemede (Tablo 5.3) de sınırlı PLND uygulanan hastalarda bu sayı medyan 3,3-15 arasında, standart PLND uygulanan hastalarda 7-16 arasında, genişletilmiş PLND uygulanan hastaların ise 6,8-24 arasında değişmektedir ve çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir (78).



Tablo 5.3: RYLRP Serilerinde Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu ile İlgili Sonuçlar

Study	Patients, n	Risk group	Template	Lymph node yield, median (range)	Positive lymph nodes, %	Positive nodes, median no. or %
Yuh et al. [50]	143	Intermediate: 80% High: 20%	Extended	20 (9-65)	13	2.9
Van der Poel et al. [34]	440	Nodal metastases risk >7%	Standard	14 (11-19) [#]	8.2	-
Mattei et al. [51]	60	All risk groups	Standard	12 (9-17)	12	-
Silberstein et al. [52]	120	Nodal metastases risk >2%	Standard (possibility of extended in some cases)	16 (IQR: 11-21)	13	>2 positive nodes in 4% of cases
Sagalovich et al. [47]	760	Low: 309	Limited	5 (2-10)	0	-
		Intermediate: 369	Limited	7 (3-12)	0.8	-
		High: 82	Extended	13 (6-20)	13.4	-
Jung et al. [49]	200	High risk	Limited	15 (IQR: 11-19)	5.2	-
			Extended	24 (IQR: 18-28)	22.2	-
Orvieto et al. [53]	76	Intermediate and high risk	Limited	12 (4-24)	7.9	-
Davis et al. [48]	117	Intermediate and high risk	Limited	8 (5-11)	7	-
	355	Intermediate and high risk	Extended	16 (11-21)	18	-
Lallas et al. [54]	473	All risk groups	Limited	7.1 ^{**} (0-29)	1.1	-
Truesdale et al. [55]	43	Low risk	Limited	6.4 (SD:4.5)	0	-
	56	Intermediate and high risk	Extended	6.8 (SD: 4.4)	1	-
Yee et al. [56]	32	-	Extended	18 (12-28)	13	-
Katz et al. [46]	62	All risk groups	Limited	12 (7-16.3)	1.6	-
	32	All risk groups	Extended	17.5 (12-28.3)	12.5	-
Zorn et al. [57]	296	Intermediate and high risk	Limited	12.5 ^{***} (7-16)	7.8	-
Feicke et al. [58]	99	Intermediate and high risk	Standard	19 (8-53)	16	-
Cooperberg et al. [2]	179	Intermediate and high risk	Limited ^{***}	9.3 ^{***} (SD: 5.4)	1.1	17.2%
Yates et al. [59]	62	Intermediate and high risk	Limited	3.3	3.2	-
Polcari et al. [60]	60	All risk groups	Standard	7 (1-26)	3.3	-
Atug et al. [61]	40	Intermediate and high risk	Standard	14.1 (9-24)	5	-

Biyokimyasal rekürrens ve lokal rekürrensi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak literatürde kabul gören (79) cerrahi sınır pozitifliği çalışmamızda %46,3 olarak bulunmuştur. 7 merkezin katıldığı 6169 hastanın datalarının retrospektif olarak incelendiği çok merkezli bir çalışmada cerrahi sınır pozitifliği tüm hastalar için %15,7 olarak bulunmuş; pT2 ve pT3 hastalar ayrı analiz edildiğinde bu oranların %9,45 ve %37,2 olduğu görülmüştür (79). RYLRP sonrası onkolojik sonuçların derlendiği başka bir metaanalizde ise pT3 hastaların ayrıca incelendiği grupta cerrahi sınır pozitifliği oranı %29-50 arasında bulunmuştur (80).

Çalışmamızda preoperatif özelliklerin çoklu regresyon analizleri sonrası cerrahi sınır pozitifliğini öngören bağımsız değişkenler preoperatif PSA değeri ve klinik T evresi olarak bulunmuştur. RYLRP sonrası pozitif cerrahi sınır oranları ve sebeplerinin inceleyen çok merkezli bir çalışmada ise cerrahi sınır pozitifliğini öngörmede çoklu lojistik regresyon analizleri sonrası anlamlı çıkan parametreler patolojik evre ve preoperatif PSA değeri olarak bulunmuştur (79).

1, 3 ve 5. yıl bRFS oranı çalışmamızda sırasıyla %71, %62,%30 olarak bulunmuş olup multivariate Cox regresyon modelinde stepwise Cox regresyon uygulandığında nihai patolojik derece (ISUP grade) (HR:1.3117; p.sig=0.002), cerrahi sınır pozitifliği (HR:1.517; p.sig:0.026), patolojik sekonder gleason skoru (HR:0.713; p.sig:0.027) ve biyopsideki pozitif yüzde (HR:1.014; p.sig:0.001) PSA nüksünü ön görmede bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. (p.sig<0.05). Yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastaların RYLRP sonrası kısa dönem biyokimyasal rekürrens oranlarının incelendiği bir çalışmada 2 yıllık bRFS oranı %62 olarak bulunmuştur (81). Aynı çalışmada çok değişkenli analizler sonucunda biyokimyasal rekürrensi öngörmede bağımsız değişkenler PSA>20, pozitif cerrahi sınır, biyopside gleason 5 skor varlığı ve perinöral invazyon olarak bulunmuştur. 1182 hastanın medyan 5 yıllık takip verileriyle oluşturulan bir kohortta çalışılan hastalar orta ve yüksek risk grubundaki hastalar olup 3,5 ve 7. yıldaki bRFS oranları sırasıyla %90,7, %86,6, %81 olarak bulunmuştur (82). Bu çalışmanın alt gruplarına bakıldığında ise pT3 hasta oranının tüm grubun yalnızca %25 olduğu görülmektedir. Patolojik T3 evre hastaların 3. yıl verilerine bakıldığında bRFS oranının gleason 6-7 arası hastalar için %85’lerde olduğu ve gleason 8-10 arası hastalarda bu oranın %50’lere kadar düştüğü görülmektedir. 742 RYLRP ve 237 RRP hastasının karşılaştırıldığı bir

kohortta tüm RYLRP hastaları dahil edildiğinde 3 yıllık bRFS oranı %80 lerdeyken; alt gruplara bakıldığında bu oran T3a için %65 ve T3b için %40 civarında bulunmuştur (83).

Literatürde de görüldüğü üzere pT3 hasta grubu biyokimyasal rekürrens açısından organ sınırlı hastalığa oranla çok daha yüksek risk altındadır. Bu hastaların tedavi yönetimi konusunda da bir fikir birliği olmaması şaşırtıcı değildir. Biyokimyasal nüks sonrası hiç tedavi verilmeden takip, postoperatif üriner fonksiyonlar düzeldikten sonra nüksü beklemeden adjuvan RT veya PSA takibi sonrası PSA nüksü gözlemlendikten sonra kurtarma RT'si gibi farklı tedavi yöntemlerine bakıldığında şu sonuçlar görülmektedir:

Biyokimyasal nüks sonrası kurtarma tedavisini sadece gözlem ile karşılaştıran medyan 6 yıllık takip süresi olan bir çalışmada, biyokimyasal rekürrens sonrası ilk 2 yıl içerisinde verilen kurtarma tedavisinin kanser spesifik sağkalımda 3 kat artış sağladığı bulunmuştur (74); bu da pT3 hasta grubunda tedavisiz izlemin yerinin olmaması gerektiğini açıkça göstermektedir.

pT3 hastalarda adjuvan RT'nin etkinliği için yapılan metaanalizlerde sağkalım ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Radikal prostatektomi sonrası pT3 veya cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların dahil olduğu 3 randomize kontrollü çalışmanın derlendiği 1743 hastalık bir metaanalizde adjuvan RT'nin bRFS oranını azalttığı ancak genel sağkalımı istatistiksel olarak etkilemediği sonucu çıkmıştır (84). Radikal prostatektomi sonrası 425 pT3 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada ise adjuvan RT'nin metastaz riskini istatistiksel anlamlı olarak azalttığı ve sağkalımı da anlamlı olarak artırdığı sonucu çıkmıştır (85).

pT3 hasta grubunda diğer bir tedavi alternatifi ise PSA nüksü sonrası kurtarma RT'sidir. Literatüre bakıldığında adjuvan RT ile kıyaslanan çalışmalarda adjuvan RT'nin PSA değeri 0,5 ng/mL' yi aşmadan verilen kurtarma RT'sine üstün olmadığını gösteren çalışmaların yanında, adjuvan RT'nin biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarını istatistiksel açıdan anlamlı olarak artırdığını ve gleason skoru 8-10 olan hastalarda ek olarak metastazsız sağkalım avantajı da sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (86, 87).

Tüm hastalarımız pT3 olmasına ve cerrahi sınırı pozitif olan 151 hastadan 72 tanesinin (%47) en az 36 ay boyunca PSA nüksü göstermemiş olması pT3 hastalarda erken adjuvan RT yerine gerektiğinde kurtarma RT'si verilerek RT 'nin yan etkilerinden hastaların korunması sağlamanın daha kabul edilebilir bir yöntem olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

Son olarak çalışmamızda kısıtlı bir hasta popülasyonu ile yapılmış da olsa incelen hasta verilerinde 5 yıllık kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %94 olarak bulunmuştur. Literatürde bakıldığında RYLRP'nin uzun dönem onkolojik sonuçlarını içeren çok az sayıda çalışma mevcuttur. RYLRP sonrası takip süresi olarak medyan 121 aylık verilerin bulunduğu bir çalışmada kanser spesifik sağkalım %98,8 olarak bulunmuştur (88). RYLRP ile onkolojik sonuçları benzer olan LRP'de de operasyon sonrası uzun dönem onkolojik sonuçların verildiği çalışmalar sınırlıdır; 10 yıllık onkolojik takip sonuçlarının verildiği bir çalışmada pT3a için %97,3 ve pT3b/pT4 için %90,6'lık kanser spesifik sağkalım değerleri bulunmuştur (89).

6. SONUÇ

2000’li yılların başından beri uygulanan RYLRP perioperatif sonuçları ve komplikasyonlar oranlarıyla RRP ve LRP ’eşdeğer veya daha iyi sonuçları olan bir cerrahi olarak uygulanmaktadır. pT3 hasta popülasyonunun neredeyse tamamında RYLRP multimodal tedavinin bir parçası olarak uygulansa da kısıtlı bir hasta popülasyonunda tek başına küratif bir tedavi seçeceği de olabileceği de görülmektedir. pT3 hasta grubunda RYLRP sonrası verilecek olan tedavi kararını etkileyecek birçok özellik vardır ve tedavinin hastalara özgü düzenlenmesi en makul seçenek olarak öne çıkmaktadır. Cerrahi sınır pozitifliği, pT3b hastalık, yüksek gleason skoru (8-10) ve metastatik lenf nodu gibi daha agresif hastalık olduğunu gösteren parametrelerin varlığında adjuvan RT düşünülebilir. Bu risk faktörlerinin olmaması durumunda da biyokimyasal rekürrens oranlarının daha düşük olduğu bilindiğinden PSA nüksü beklenerek hastalar RT’nin olası yan etkilerinden korunması sağlanabilir.

Son olarak RYLRP’nin RRP ’ye eşdeğer kısa/orta dönem onkolojik sonuçları olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da; eşdeğer uzun dönem onkolojik sonuçların da olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Thomas ET, Del Mar C, Glasziou P, Wright G, Barratt A, Bell KJ. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2017;17 (1):1-10.
2. Poelaert F, Joniau S, Roumeguère T, Ameye F, De Coster G, Dekuyper P, et al. Current management of pT3b prostate cancer after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *European urology oncology*. 2019;2 (1):110-7.
3. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*. 2020;77 (1):38-52.
4. 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.
5. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *International journal of cancer*. 2000;85 (1):60-7.
6. Amin M. American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*, Eight edition/editor-in-chief, Mahul B Amin, MD, FCAP. 2017.
7. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*. 2012;61 (6):1079-92.
8. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the United States, 2004 to 2013. *The Journal of urology*. 2018;199 (3):676-82.
9. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J. 'Race' and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *The American journal of medicine*. 2013;126 (12):1084-8.

10. Gross CP, Smith BD, Wolf E, Andersen M. Racial disparities in cancer therapy: did the gap narrow between 1992 and 2002? *Cancer*. 2008;112 (4):900-8.
11. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975–2004: an ecological study. *The lancet oncology*. 2008;9 (5):445-52.
12. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology*. 2008;9 (8):730-56.
13. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974–2003): a surveillance, epidemiology, and end results registry analysis. *American journal of clinical oncology*. 2008;31 (4):375-8.
14. Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. The effect of start and stop age at screening on the risk of being diagnosed with prostate cancer. *The Journal of urology*. 2016;195 (5):1390-6.
15. Ries L. SEER cancer statistics review, 1975-2002. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/. 2002.
16. Epstein MM, Edgren G, Rider JR, Mucci LA, Adami H-O. Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104 (17):1335-42.
17. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *The oncologist*. 2009;14 (12):1209-17.
18. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30 (2):143-8.
19. 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.

20. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108 (10):djw110.
21. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: A meta-analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97 (8):1894-903.
22. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*. 2012;4:1.
23. 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.
24. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
25. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nature reviews Urology*. 2014;11 (1):18.
26. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2020.
27. Freedland S, Hamilton R, Gerber L, Banez L, Moreira D, Andriole G, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16 (3):254-9.
28. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR, Peters CA, Dmochowski RR. *Campbell Walsh Wein Urology, E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020.

29. Chhabra G, Singh CK, Ndiaye MA, Fedorowicz S, Molot A, Ahmad N. Prostate cancer chemoprevention by natural agents: Clinical evidence and potential implications. *Cancer letters*. 2018;422:9-18.
30. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*. 1979;17 (2):159-63.
31. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*. 2018;319 (18):1901-13.
32. 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 ≤ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350 (22):2239-46.
33. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology*. 2018.
34. Heldwein FL, Teloken PE, Hartmann AA, Rhoden EL, Teloken C. Antibiotics and observation have a similar impact on asymptomatic patients with a raised PSA. *BJU international*. 2011;107 (10):1576-81.
35. Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, Erol B, Türker T, Ayoğlu F, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology*. 2011;78 (2):250-5.
36. 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.
37. 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.
38. Günay LM, Yazıcı S, Özen H. PSA nereden geldi nereye gidiyor? Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu.5.

39. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology*. 2008;179 (4):1587-92.
40. Andreoiu M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Human pathology*. 2010;41 (6):781-93.
41. Brössner C, Ringhofer H, Hernady T, Kuber W, Madersbacher S, Pycha A. Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation. *Urology*. 2001;57 (2):389-93.
42. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *The Prostate*. 2014;74 (2):210-6.
43. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*. 2016;70 (1):93-105.
44. Bailar 3rd J, Mellinger G, Gleason D. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. *Cancer chemotherapy reports*. 1966;50 (3):129-36.
45. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29 (9):1228-42.
46. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40 (2):244-52.
47. Lam TB, MacLennan S, Willemse P-PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer from an international collaborative study (Detective study). *European urology*. 2019;76 (6):790-813.

48. Amin MB, Edge SB. AJCC cancer staging manual: springer; 2017.
49. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *New England Journal of Medicine*. 2018;379 (24):2319-29.
50. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *The Journal of urology*. 1982;128 (3):492-7.
51. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997;50 (6):854-7.
52. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2012;16 (41):1.
53. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *The Lancet Oncology*. 2018;19 (8):1051-60.
54. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 (9).
55. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *European urology*. 2012;62 (3):368-81.
56. 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.
57. Gray PJ, Lin CC, Cooperberg MR, Jemal A, Efstathiou JA. Temporal trends and the impact of race, insurance, and socioeconomic status in the management of localized prostate cancer. *European urology*. 2017;71 (5):729-37.

58. Hoznek A, Antiphon P, Borkowski T, Gettman MT, Katz R, Salomon L, et al. Assessment of surgical technique and perioperative morbidity associated with extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology*. 2003;61 (3):617-22.
59. Eden C, King D, Kooiman G, Adams T, Sullivan M, Vass J. Transperitoneal or extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: does the approach matter? *The Journal of urology*. 2004;172 (6 Part 1):2218-23.
60. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, Urology C-W. Expert Consult Premium Edition: Enhanced 515 Online Features and Print, 4-Volume Set. Elsevier Saunders; 2012.
61. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33 (30):3379.
62. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—A systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109 (8):830-5.
63. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *European urology*. 2015;67 (4):619-26.
64. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370 (10):932-42.
65. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377 (2):132-42.
66. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical

prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24 (24):3973-8.

67. AMLING CL, BERGSTRAHL EJ, BLUTE ML, SLEZAK JM, ZINCKE H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *The Journal of urology*. 2001;165 (4):1146-51.
68. Van den Broeck T, van den Bergh RC, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *European urology*. 2019;75 (6):967-87.
69. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *European radiology*. 2010;20 (5):1254-66.
70. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2013;85 (2):378-84.
71. Mena E, Lindenberg ML, Shih JH, Adler S, Harmon S, Bergvall E, et al. Clinical impact of PSMA-based 18 F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45 (1):4-11.
72. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *Journal of nuclear medicine*. 2015;56 (8):1185-90.
73. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999;281 (17):1591-7.
74. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs

- observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2008;299 (23):2760-9.
75. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376 (5):417-28.
 76. Sanda MG, Chen RC, Crispino T, Freedland S, Greene K, Klotz L. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. *Risk*. 2017;6:27.
 77. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62 (3):431-52.
 78. Ploussard G, Briganti A, De La Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M, et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications—a systematic review of the literature. *European urology*. 2014;65 (1):7-16.
 79. Patel VR, Coelho RF, Rocco B, Orvieto M, Sivaraman A, Palmer KJ, et al. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *The Journal of urology*. 2011;186 (2):511-7.
 80. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62 (3):382-404.
 81. Kanehira M, Takata R, Ishii S, Ito A, Ikarashi D, Matsuura T, et al. Predictive factors for short-term biochemical recurrence-free survival after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients. *International journal of clinical oncology*. 2019;24 (9):1099-104.
 82. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *European urology*. 2010;58 (6):838-46.

83. Ritch CR, You C, May AT, Herrell SD, Clark PE, Penson DF, et al. Biochemical recurrence-free survival after robotic-assisted laparoscopic vs open radical prostatectomy for intermediate-and high-risk prostate cancer. *Urology*. 2014;83 (6):1309-15.
84. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winkquist E, Lukka H, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;88 (1):1-9.
85. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2009;181 (3):956-62.
86. Briganti A, Wiegand T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *European urology*. 2012;62 (3):472-87.
87. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology*. 2008;72 (6):1298-302.
88. Diaz M, Peabody JO, Kapoor V, Sammon J, Rogers CG, Stricker H, et al. Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy. *European urology*. 2015;67 (6):1168-76.
89. Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, et al. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU international*. 2013;111 (2):271-80.