



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞI TIP MERKEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA GLEASON
SKORU SONUÇLARI İLE TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ
EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİNDE ELDE EDİLEN GLEASON
SKORU SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMASI VE RİSK
SINIFLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şevder KIRMIZITOPRAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Rahmi ASLAN

Van, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Kerem TAKEN'e, tez danışmanlığımı yapan ve bu süreçte her daim yanımda olan hocam Doç. Dr. Rahmi ASLAN'a, asistanlık süresince hem mesleki hem de insani olarak tecrübe ve birikimlerinden çokça yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Recep ERYILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Kasım ERTAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, iyi ve zor günlerde beraber olduğum Op. Dr. Şeyhmuz ARAZ'a, Op. Dr. Arif Mehmet DURAN'a, Op. Dr. Kadir KÖRPE'ye, Dr. Mehmet SEVİM'e, Dr. Nurullah GEDÜK'e, Dr. Mazlum ÖZKAN'a, Dr. Muhammed KOTAN'a, Dr. Muhammed Hamdi SARIHAN'a

Tıp fakültesindeki 6 yıllık maceramda yanımda olan ve daha sonra aynı klinikte kader arkadaşlığı, ev arkadaşlığı, oyun arkadaşlığı yaptığım sevgili dostum Op. Dr. Berat Deniz'e

Tıp fakültesinde ilk başladığımda stetoskop hediyesiyle beni hatırlayan ve ilerleyen yıllarda adeta bana ışık tutan Uzm. Dr. Mehmet Ali ÇETİNER'e

Kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma ve klinik personellerine

Hayatım boyunca bana inan, ideallerimin peşinden koşmam için yaşamlarından ödün veren annem Tülay KIRMIZITOPRAK ve babam İbrahim KIRMIZITOPRAK'a, her türlü süreçte yanımda olan kardeşlerim Ecem Şevin'e, Muhammed Emir'e

Sonsuz saygı, sevgi ve minnetle teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DÜZENİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	2
2.2. Prostat Bezi Anatomisi.....	2
2.3. Prostat Bezi Histolojisi.....	5
2.4. Prostat Bezi Fizyolojisi.....	5
2.5. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.6. Prostat Kanseri Etiyolojisi.....	6
2.7. Prostat Kanserinde Tanı.....	7
2.7.1 Parmakla Rektal Muayene.....	7
2.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	8
2.7.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biyopsi.....	9
2.8. Prostat Kanseri Histopatolojisi.....	11
2.9. Prostat Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.9.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS).....	13
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	13
2.9.3. Multiparametrik Prostat MRG (Mp-MRG).....	13
2.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi/BT (PET/BT).....	14

2.9.5. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET/BT.....	15
2.10. Prostat Kanseri Evrelemesi.....	17
2.11. Prostat Kanserinde Tedavi.....	20
2.11.1. Aktif İzlem ve Bekle-gör.....	21
2.11.2. Radikal Prostatektomi.....	21
2.11.3. Cerrahi Komplikasyonların Sınıflaması.....	22
2.11.3. Radyoterapi.....	23
2.11.4. Brakiterapi.....	24
2.11.5. Primer Hormonoterapi.....	24
2.11.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri.....	25
3. MATERYAL METOD	25
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	43
KAYNAKÇA.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

3D-CRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

5 ARI: 5 Alfa redüktaz inhibitörü

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DHT: Dihidrotestosteron

ERT: Eksternal Radyoterapi

ESUR: Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti

FSH: Folikül stimüle edici hormon

GS: Gleason Skoru

Ga-68: Galyum-68

HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklı ultrason

HDR Brakiterapi : Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi

IGRT: Image-Guided Radyoterapi

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMRT)

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

KOAK: Klinik olarak anlamlı kanser

LDR Brakiterapi: Düşük Doz Hızlı Brakiterapi

LH: Luteinizan Hormon

LHRH: Luteinizing hormone-releasing hormone

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mp-MRG: Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

PAF: Prostatik asit fosfataz

Pca: Prostat kanseri

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System

POST OP: Operasyondan sonra

PRM: Parmakla rektal muayene

PRE OP: Operasyondan önce

PSA: Prostat spesifik antijen

PSAdt : PSA doubling time

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijen

RP: Radikal prostatektomi

RT: Radyoterapi

SV: Seminal vezikül

SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value

Tc-99m MDP: Technetium 99m Metilen Difosfonat

TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz

TRUS: Transrektal ultrasonografi

TRUS-BX: Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi

USG: Ultrasonografi

WHO: World Health Organization

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yaş ve Irk ile ilişkili Serum PSA değerleri

Tablo 2. Prostat biyopsisinin komplikasyonları

Tablo 3. Gleason Grade Grup Sınıflaması (ISUP 2014)

Tablo 4. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma

Tablo 5. Avrupa Üroloji Derneği'nin Prostat Kanseri TNM Sınıflaması

Tablo 6. Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU), lokal ve lokal ileri prostat kanserinde risk sınıflaması

Tablo 7. Prostat Kanserinde D'Amico risk sınıflaması

Tablo 8. Cerrahi komplikasyonların sınıflaması için kullanılan Clavien-Dindo sistemi.

Tablo 9. Hastaların demografik bulguları

Tablo 10. Pre op PSA değerleri ile Post op Radikal Prostatektomi TNM evresi Tuşe bulgusunun karşılaştırılması

Tablo 11. Pre op PSA değerinin Post op persistan PSA (PSA>0.2) değerleriyle karşılaştırılması

Tablo 12. Pre op D'Amico risk sınıflaması ile Postop D'amico risk sınıflamasının karşılaştırılması

Tablo 13. Post op D'Amico risk sınıflaması ile Post op persistan PSA (3.ay) karşılaştırılması

Tablo 14. Post op D'Amico risk sınıflaması ile Post op ek.tedavi gereksiniminin karşılaştırılması

Tablo 15. Pre op Gleason skoru (Yüzdelik) ile Post op Gleason skoru (Yüzdelik)'nun karşılaştırılması

Tablo 16. Pre op Gleason skoru ile Post op TNM evresi karşılaştırılması

Tablo 17. Pre op Gleason skoru ile Post op persistan PSA karşılaştırması

Tablo 18. Post op Gleason skoru ile Post op ek tedavi gereksiniminin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DÜZENİ

Şekil 1. A: Prostatın lateral görünümü **B:** Lateral görünümün kesitsel görünümü **C:** Kesitsel görünümün transvers görünümü

Şekil 2. Sol paramedian kesit, lateral görünümü

Şekil 3. Normal prostat dokusunun histolojik görüntüsü

Şekil 4. Prostat adenokarsinomunun histolojik görünümleri. Esas olan (solda) ve 2015 yılında ISUP tarafından düzeltilen (sağda) Gleason şematik diyagramı



TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ İLE İNDEX TÜMÖRÜ SAPTAMA ORANI VE BİYOPSİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ GLEASON SKORLARI TUTARLILIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Radikal prostatektomi yapılan hastalarda bulunan Gleason skoru ile transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde elde edilen Gleason skoru ve D'Amico risk sınıflamasının korelasyonunu araştırmaktır.

Materyal metod: Bu çalışma, Nisan 2017- Ocak 2022 yılları arasında prostat kanseri tanısı konulmuş ve radikal prostatektomi operasyonu yapılmış hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, TRUS Bx öncesi PSA değerleri, TRUS Bx GS, RP spesmeni GS, invazyon derecesi (TNM sınıflaması), D'Amico risk sınıflamasına göre risk sınıfı, postop komplikasyonları, izlem süresi (AY), RP sonrası ek tedavi gereksinimi kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 39 hastanın yaş ortalaması $65,72 \pm 5,93$ yıl, pre op PSA değeri $11,77 \pm 7,53$ ng/ml, post op takip süreleri (ay) ortalama $21,23 \pm 17,53$ olarak elde edildi. TRUS Bx örneklerinin GS ile RP örneklerinin GS hastaların 30 (%76,9)'unda uyumlu izlendi. TRUS Bx örneklerinde hastaların 5 (%12,9)'ünde düşük derecelendirme, 4 (%10,2)'inde ise yüksek derecelendirme yapıldığı görüldü. Toplam 27 (%69,2) hastanın D'Amico risk sınıflaması pre op ve post op uyumlu olarak bulunmuştur. 9 (%23) hastanın post op D'Amico sınıflaması pre op sonuçlarına göre düşük riskli bulunmuş olup 3 (%7,8) hastanın post op D'Amico sınıflaması yüksek riskli bulunmuştur. Gleason skorları ve D'Amico risk sınıflaması arttıkça post op tedavi ihtiyacı ve persistan PSA oranının arttığı izlendi.

Sonuç: TRUS Bx spesmenlerinin GS'ları ile RP spesmenlerinin GS'ları yüksek oranda uyumlu olduğu görüldü. Aynı zamanda D'Amico sınıflaması pre op ve post uyumu yüksek oranda izlendi. Hastaların önemli bir kısmında post op D'Amico sınıflaması pre op sonucuna göre daha düşük bulundu. TRUS Bx GS'nin ve D'Amico sınıflamasının güvenilirliği ve etkinliği tedavi modalitesine karar vermede etkin birer yöntemlerdir. Hekimlerin daha sağlıklı kararlar verebilmeleri için, biyopsi sonrasında patoloji sonuçlarını ele alırken GS'de alınacak hata payı olasılığını akılda tutulması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Radikal prostatektomi, Gleason skoru, D'Amico sınıflaması, TRUS Bx

COMPARISON OF TRANSRECTAL ULTRASOUND ACHIEVED PROSTATE BIOPSY AND INDEX TUMOR DETECTION RATE AND CONSISTENCE OF BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY GLEASON SCORE

ABSTRACT

Aim: In our study, our goal is to investigate the correlation between the Gleason score found in patients who had undergone radical prostatectomy, and the Gleason score obtained in transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy, and the D'Amigo risk classification.

Materials and methods: In this study, the files of patients who were diagnosed with prostate cancer and underwent radical prostatectomy between April 2017 and January 2022 were reviewed retrospectively. Patient's ages, PSA values before TRUS Bx, TRUS Bx GS, RP specimen GS, degree of invasion (TNM classification), risk class according to D'Amico risk classification, postoperative complications, follow-up time (AD), and need for additional treatment after RP were recorded.

Results: The mean age of 39 patients included in the study was 65.72 ± 5.93 years, pre-op PSA value was 11.77 ± 7.53 ng/ml, and mean post-op follow-up period (months) was 21.23 ± 17.53 . GS of TRUS Bx samples and GS of RP samples were found to be compatible in 30 (76.9%) of the patients. In TRUS Bx samples, 5 (12.9%) of the patients were low graded and 4 (10.2%) high graded. D'Amico risk classification of 27 (69.2%) patients was found to be compatible with pre-op and post-op. Post op D'Amico classification of 9 (23%) patients was found to be low risk according to pre-op results, and post op D'Amico classification of 3 (7.8%) patients was found to be high risk. It was observed that as Gleason scores and D'Amico risk classification increased, the need for post-op treatment and the rate of persistent PSA increased.

Conclusion: GS of TRUS Bx specimens and GS of RP specimens were found to be highly compatible. At the same time, D'Amico classification pre-op and post compliance was observed to a high degree. In a significant part of the patients, the post op D'Amico classification was found to be lower than the pre-op result. The reliability and efficacy of TRUS Bx GS and D'Amico classification are effective methods in deciding the treatment modality. In order for physicians to make healthier decisions, the possibility of error margin in GS should be kept in mind when considering the pathology results after biopsy.

Key words: Prostate cancer, Radical prostatectomy, Gleason score, D'Amico classification, TRUS Bx

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Avrupa’da erkeklerde 70 yaş üstü cilt dışında en sık görülen kanser türü Prostat karsinomudur. Gelişmiş ülkelerde bu yaş grubu erkeklerin karşılaştığı önemli bir sağlık problemidir. İnsidansı en yüksek Kuzey ve Batı Avrupa’da (100 binde >200) bulunmuştur (1). Sağlık Bakanlığındaki verilere göre ülkemizde yüz binde 37,6 insidansla erkeklerde en çok izlenen ikinci kanser konumundadır (2). Erkeklerde kanser nedenli kayıpların en sık ikinci sebebi Prostat karsinomu (Pca)’dur. Amerika Birleşik Devletleri’nde bir klinik çalışmada hayat boyu klinik Pca’ne yakalanma oranı %16, mortalite oranı %3 olarak saptanmıştır (3).

Serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve/veya parmakla rektal muayenede (PRM) meydana gelecek klinik şüphenin doku tanısı ile doğrulanmasıyla Pca tanısı alır (4). Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin uygulanması, serum PSA düzeyi bakılmasının kliniklerde yaygınlaşmasıyla birlikte lokalize Pca tanımı ve tedavisinde önemli adımlar atılmıştır (5).

Hastanın yaşı, komorbiditeleri, prostat biyopsisinde alınan materyaldeki tümör genişliği ve gleason skoru (GS) Pca tedavi protokolünün seçiminde hayati öneme sahiptir (6).

Gleason derecelemesi Pca derecelenmesinde en sık kullanılan sistemdir. Radikal prostatektomi (RP) materyalinden bakılan GS ‘nun, hastalığın ilerleyişinde kabul gören bir veri olduğu ispatlanmıştır. TRUS eşliğinde prostat biyopsilerinden (TRUS Bx) alınan biyopsi GS ise tedavi protokolünün değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir. Fakat yapılan çalışmalar TRUS Bx ile elde edilen sonuçlarla, RP sonuçlarının GS’ları arasında ciddi farklılıklar olduğu izlenmiştir. Bu durum bazı hastalarda küratif olabilecek tedavilerin gecikmesine bazı hastaların da gereksiz tedavi görmesine sebep olabilmektedir (7).

Pca örneğinin kesitsel analizi Pca’yı ortaya koymak için standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Klinik lokalize Pca vakaları %66-86 heterojenite ve multifokalite gösterir (8). Multifokal vakalar, asıl tümör en yüksek GS’u olan tümör, aynı GS’u olan birçok tümör var ise en yüksek derecesi olan tümör olarak adlandırılır. Asıl tümör derecesinin hastalığın ilerleyişinde rolü büyük olduğu bilinmektedir. Asıl tümörün doğru tespiti tedavi modalitesini etkiler (9).

Bu çalışmadaki amaç; Radikal prostatektomi yapılan hastalarda bulunan Gleason skoru ile transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde elde edilen Gleason skoru ve D’Amigo risk sınıflamasının korelasyonu incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

İntrauterin hayatta 8-12. haftalarda human koryonik gonadotropin (hCG) uyarımı sonucu salınan testosteron ile prostat bezi gelişimi başlar. Prostat bezi epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alır. Çevre mezenkimal doku prostat bezinin stromasını ve kas dokusunu oluşturur. Prostat bezi perinatal dönemde küçük olup puberteye kadar latent evrededir. Puberteyle beraber büyür (10).

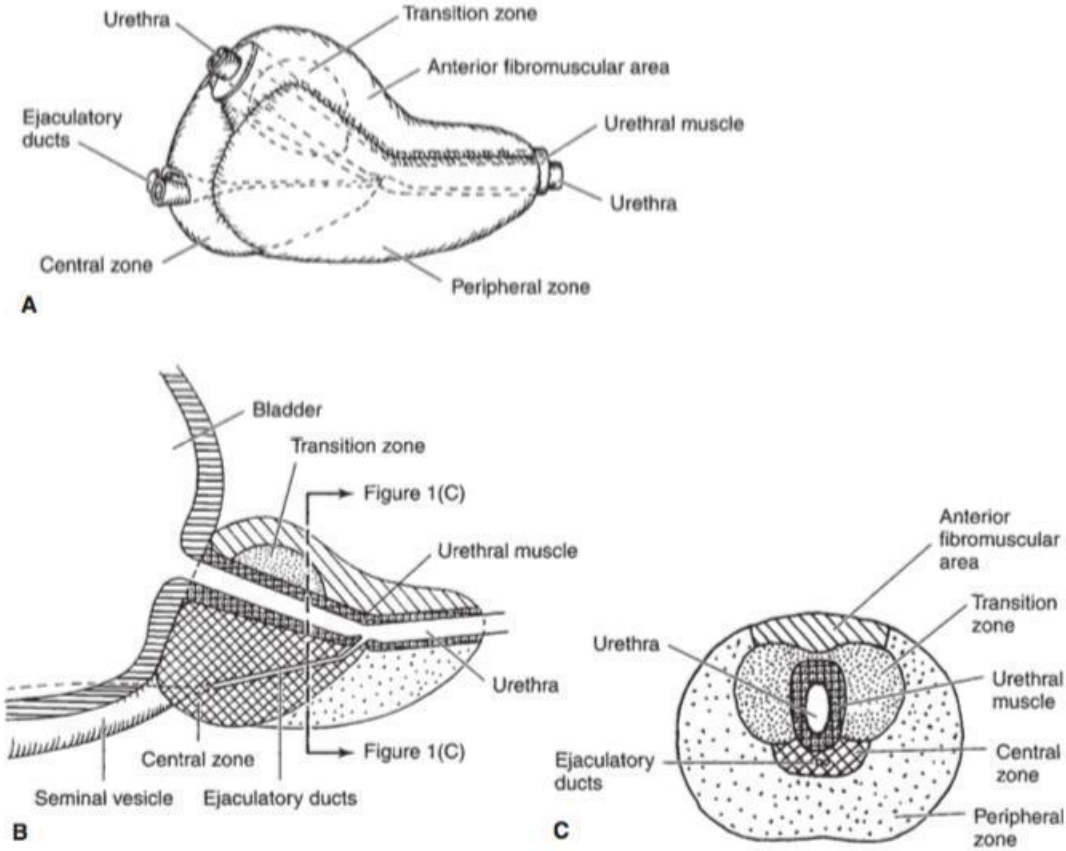
2.2. Prostat Bezi Anatomisi

Yetişkin bir erkekte prostat bezi ortalama 18-20 gramdır. Ortalama 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığındadır. Fibromuskuler ve glandüler yapıda sekretuar bir organdır. Ortasından 2,5 cm uzunluğunda posterior üretra geçer. Elips şeklinde olduğundan anterior, posterior ve lateral kenarlara sahip olup alt kısmına doğru daralan bir apeksi mevcuttur. Üst kısmında mesane tabanı ile seyreden yaygın bir tabana sahiptir. Üst kısmı mesane, arka kısmı rektum ve arka üst kısmı vaz deferens ile seminal veziküllerle komşuluk gösterip, tabanda ürogenital diyafram ve önde pubis ile yaptığı bağlar ile desteklenmektedir. Prostat bezinin kapsülü kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından meydana gelir. Kapsülün kalınlığı yaklaşık olarak 0,5 mm'dir. Düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzünden Denonvillier fasyası (Rektoprostatik fasya) ile birleşmek üzere ilerler.Kapsül apekte bulunmaz.Denonvilier fasyası ürogenital diyaframa kadar uzanır ve çift katmana sahip bu fasya prostat ile rektumu ayırır. Ejakülatif kanallar prostata arka kısmından girer. Verumontanum içerisinden geçerek eksternal çizgili üriner sfinkterin proksimalinde arka üretraya açılır (11)

1968 yılında Mc Neil'in yaptığı ve güncel sınıflamada glandüler kısım santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üç kısma, glandüler olmayan kısım ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olarak iki kısma ayrılmıştır (12).

Yaklaşık olarak prostatın %70lik kısmını içeren periferik zon prostatın posterior, lateral ve apikal kısmını meydana getirir. Santral zon ise prostatın tabanında yer kaplayan piramidal şekilli bir yapıda ve %25'lik parçayı meydana getirir. Transizyonel zon ise proksimal ve distal prostatik üretranın birleşiminde, üretrayı çepeçevre sarıp %5'lik paya sahiptir. Periferik zon, santral zondan cerrahi kapsül nitelendirilen fibromusküler doku ile ayrılır. Preprostatik sfinkter ise glandüler yapıya sahip olmayan, prostatik üretrayı çepeçevre kaplayan ve retrograd ejakülasyonu engelleyen bir düz kas sfinkteridir.

Anterior fibromusküler stroma ise fibröz ve msküler dokulardan oluŖmuŖ olup glandüler yapıya sahip değildir. Prostatın %30'unu meydana getirir. Detrusör kastan köken alıp prostatın anterior kenarını tamamen kaplar. Posterior ve laterale doğru uzanır (13).

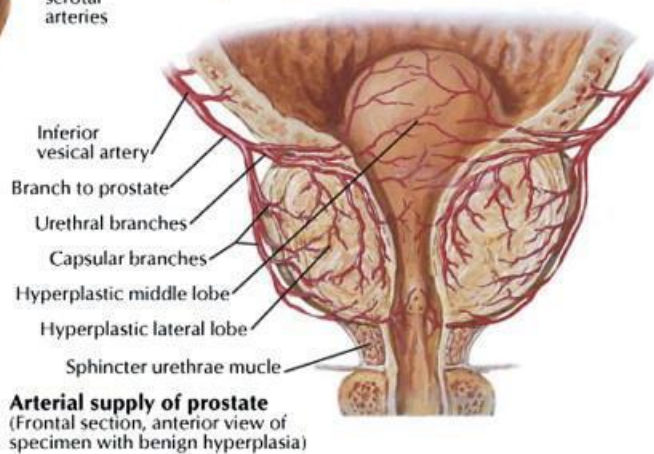
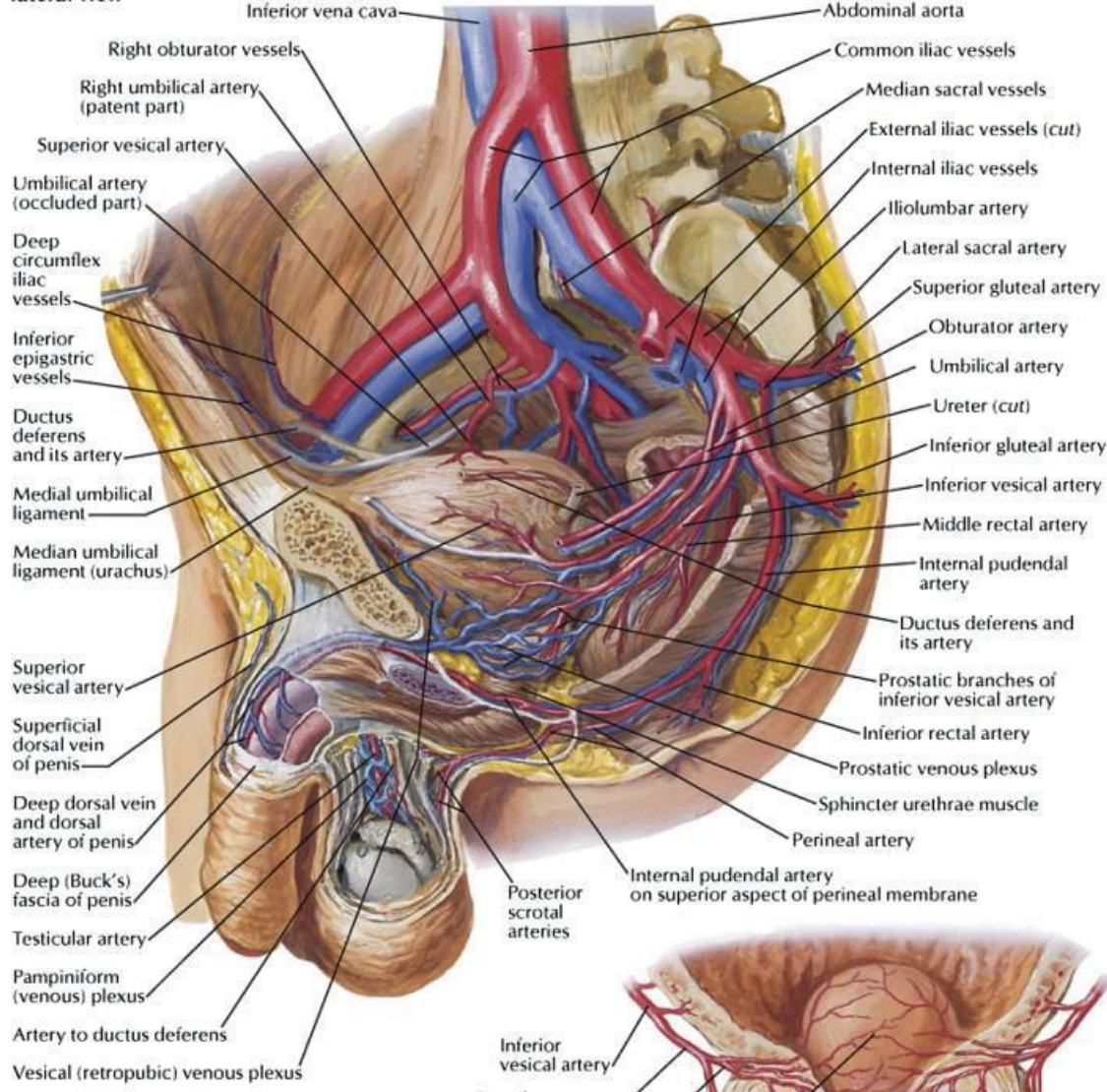


Ŗekil 1. A: Prostatın lateral görünümü **B:** Lateral görünümün kesitsel görünümü **C:** Kesitsel görünümün transvers görünümü (12)

Prostat bezinin beslenmesi büyük oranda internal arterin dalı olan inferior vezikal arter ile olur. Beslenmeye yardımcı olmak için üretral, kapsüler ve diğer küçük dallar inferior vezikal arterlerden ayrılırlar. İnternal pudental arter ve medial rektal arter de bu beslenmeye katkıda bululurlar. Periprostatik pleksus, derin dorsal penis ven ve internal iliak (hipogastrik) venler ile bağlantı kurarak prostat bezinin venöz dnŖn sağlar. Obturator ve internal iliak lenf nodları primer lenfatik drenajı meydana getirirken, daha az olarak eksternal iliak ve presakral lenf nodları da lenfatik drenajı oluŖturur (14).

Pelvik pleksustan gelen kavernöz sinirler Prostat bezi otonom (sempatik-parasempatik) innervasyonu sağlar (14).

**Left paramedian section:
lateral view**

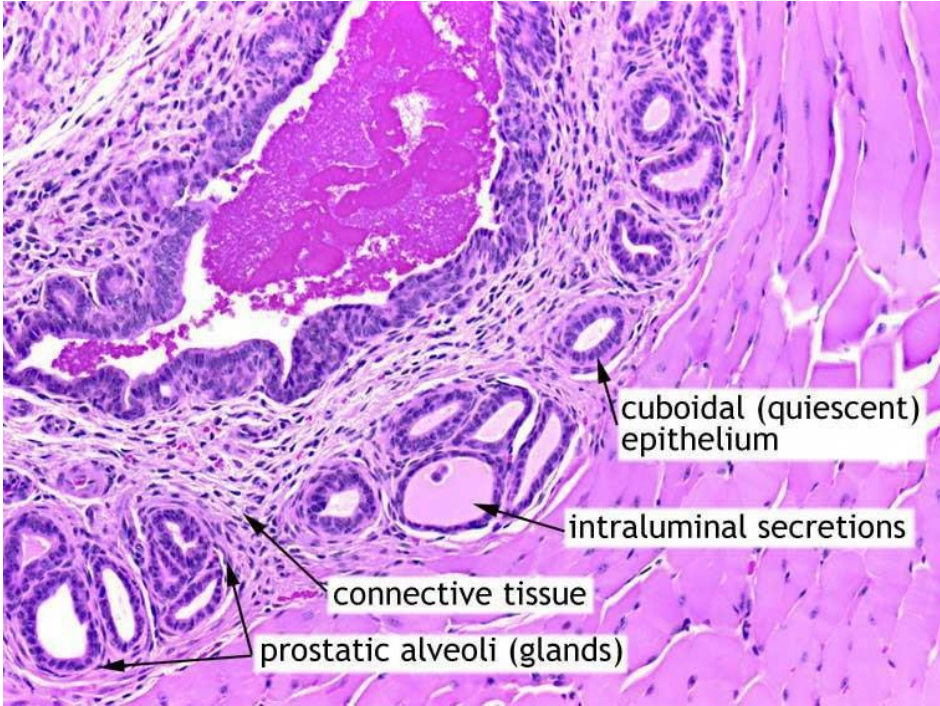


Arterial supply of prostate
(Frontal section, anterior view of specimen with benign hyperplasia)

Şekil 2. Lateral görünümdeki sol paramedian kesit (15)

2.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat dokusu, bağ ve kas dokusundan meydana gelen fibromusküler stroma ve bununla birleşmiş epitelyal glandüler yapılardan oluşur. Bazal membran glandüler yapılarda belirginleşmiştir. Fibromusküler stroma bunları ayırır. Verumontanum ile mesane boynu arasındaki bölgede bu glandüler yapılar ekskretuar kanallarla prostatik üretra tabanına açılırlar. Prostat bez dokusunda Tubuloalveolar yapılar histolojik farklılıklar izlenir (16). Prostat taşları ayrıca corpora amilacea olarak da adlandırılan tubuloalveolar bezlerin kanalında prostat salgılarının birleşip kireçlenmesi ile meydana gelir. Bunlar boyalı kesitlerde prostat bezinin uç kısmında asidofilik ve granül benzeri yapılar gibi görülür (17). Aslında bez epiteli tek katlı prizmatik epitel olarak görülse de zaman zaman çok sıralı izlenebilmektedir. Birçok noktada epitelten boşluğa villöz veya papiller çıkıntılar içerir (16).



Şekil 3. Doğal prostat dokusunun histolojik görüntüsü (18).

2.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Yardımcı seks bezinin en büyüğü prostat bezidir. Dolgun miktarda düz kasa sahip olup kapsülü fibroelastik bağ dokusu yapısındadır. Lobları meydana getiren yapılar kapsülden içine doğru ilerleyen septumlardır. Stromal dokuyu elastik bağ dokusuyla düz kas lifleri meydana getirir. Glandların çevresini kuşatarak periferde kapsül ile devam eder. Ejekülasyon sırasında kasların kasılması prostatik salgıların dışarı çıkmasına sebep olur (17).

Prostat sıvısı incecik, beyaz renkli, alkaloz pH'sı mevcut olan akışkan bir sıvıdır. Kadınların vajen sıvısı asidik yapıda olduğundan spermlerin genital yolda hayata tutunabilmeleri bu alkaloz özellik zorunludur. Prostat salgısı semenin yaklaşık %29'unu meydana getirmekle beraber içerisinde çinko, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipid, prostoglandin, prostat spesifik antijen (PSA), seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen yapılarını içerir. Likefaksiyon işlemi ejakulasyondan sonraki semenin pıhtılaşması vajene yapışmasına yardım ederken ejakulasyondan yaklaşık 10-25 dakika sonra profibrinolizine dönüşerek pıhtıyı yok etmesidir. (10).

Prostat bezi androjen dengesinde önemli role sahiptir. Plazmada sıvısındaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girer. Daha sonra prostatik enzimlerle diğer steroidlere metabolize edilir. Testosteronun büyük kısmı 5-alfa redüktaz enzimiyle en mühim prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz dönüştürülür. DHT embriyolojik olarak prostatın olgunlaşmasında kilit role sahiptir. Bu yapı erkek dış genital organların farklılaşmasını sağlar (19).

2.5. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Erkeklerde en çok izlenen ürogenital malignitesi prostat kanseridir. Maligniteler arasında akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm nedenidir (20) . Ülkemiz erkeklerinde prostat kanseri insidansı 100.000'de 31,9 ile akciğer kanserini takiben en çok görülen ikinci malignensidir (21). Gezegende hem insidans hem de mortalite sıralamanın başlarındaki kanserler arasında yer almakta olup gelişmiş ülkelerde daha sık izlenir. Sosyoekonomik indeksi az olan gelişmemiş ülkelerde 79 yaşına kadar tanı alma oranı 46 erkekte 1 iken, sosyoekonomik indeksi yüksek olan gelişmiş ülkelerde bu oran 6 erkekte 1'e kadar görülmektedir (22).

Prostat kanseri bölgesel olarak da farklılık izlenir. İnsidansa göre kıyaslandığında Avustralya kıtasında, Kuzey ve Orta Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da yüksek, Doğu, Güney ve Orta Asya'da ise düşüktür (23). Bu bölgelerde insidansın yüksekliğini PSA taramasının sık kullanılması ve yaşam süresinin fazla olması açıklanabilir. Fakat etnik farklılıklar da bu durum üzerinde etkilidir (24).

2.6. Prostat Kanseri Etiyolojisi

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber prostat kanserinde pek çok etiyolojik nedeni vardır. Bunlardan bazıları yaş, ırk, çevresel faktörler ve genetik faktörlerdir.

Yaş, en önemli risk faktörüdür. Yaş arttıkça sıklığı ve risk artar (25).

Irk, etnik gruplara göre prostat kanserinin insidansı farklılıklar izlenir. Afrika kökenli Karayip’li erkeklerde ve Amerika’da yaşayan siyah erkeklerde insidans beyaz erkeklere göre fazladır. (26)

Genetik ve aile hikayesi; genetik çalışmaların sonucunda genetik ailesel yatkınlık prostat kanserli hastaların %5-10 ‘unda saptanmıştır (26). Birinci derece akrabasında prostat kanseri olanlarda prostat kanseri meydana gelme ihtimali, akrabasında prostat kanseri olmayanlara göre 2 kat fazla iken, bir veya daha fazla birinci derece akrabasında prostat kanseri olan bireylerde prostat kanseri olma olasılığı 5-11 kat yüksektir (27). Bazı mutasyon ve sendromlarda da bu risk artmaktadır. Örneğin; BRCA1 ve BRCA-2 mutasyonu ve lynch sendromunda (26).

Hormonal faktörler; prostat kanserinin oluşumunda önemli yere sahiptir. Çünkü prostat dokusunun farklılaşması ve büyümesi androjen etkisi ile olur. Örneğin; konjenital anomalisi olanlarda veya puberteden önce hadım edilenlerde prostat kanseri gelişmemektedir. Bir başka örnek ise karaciğer sirozuna sekonder olarak gelişen hiperöstrojenemiye bağlı olarak prostat kanseri insidansının daha düşük olduğu izlenmiştir (28).

Diyet; fazla kırmızı et ve yağ tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı düşünülmüştür (29). Selenyum ve E vitamininin prostat kanserini önlemede etkisi olmadığı yapılan SELECT çalışmasında saptanmış olup kanser riskini azaltmak için tavsiye edilmez (30).

Diğerleri; prostat kanseri riski ile metabolik sendromun ilişkisi zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Metabolik sendromun komponentleri tek tek incelendiğinde hipertansiyon %15, bel çevresi ölçümlerinin %56 oranında prostat kanseri riskini yükselttiği fark edilmiştir (31). Normal erkeklere göre vücut kitle indeksi 35-40 arasında olan erkeklerin prostat kanserinden ölümü %34 daha fazladır (32). Günümüzde etiyolojik açıdan etkili olabileceği tartışılan diğer faktörler de şunlardır; cinsel davranışlar, ultraviyole, kronik enflamasyon, radyasyona maruziyet ve mesleki maruziyet (27).

2.7. Prostat Kanserinde Tanı

Kesin tanı histopatolojik olarak konulmakla birlikte diğer önemli tanı yöntemleri arasında; parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi ve PSA ölçümüdür.

2.7.1. Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanserini düşündürülen parmakla rektal muayene (PRM) bulguları prostatın sert, düzensiz ve rölatif fikse olmasıdır. PRM bulgularının normal olması durumunda ise prostat kanseri

riski tamamen dışlanamaz. Günümüzde PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 aralığındadır. PRM kanserlerin %23-45 'ini gözden kaçırabilir (33). PRM genellikle prostat kanserinin lokal yayılımını az ortaya koymaktadır. Patolojik tümör evresi ile uyumlu olma derecesi %50 den daha azdır (34). Prostat kanserinin büyük bir kısmı periferik zondan gelişir. PRM ile tespit edilebilinilir olması için hacmi yaklaşık 0.2 ml veya daha büyük olması gerekir (35).

2.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, prostat karsinomu taramasında en sık kullanılan kanser öngörü belirteçidir. Bu yüzden erkenden tanı koymak için kanda en sık bakılan kanser belirteçidir. Protein ve karbonhidrattan oluşan 33 kilodalton kütleinde bir glikoproteindir. Karbonhidrat olarak %7 oranında insan kallikrein 3 (hK3) içerir ve 237 aminoasitten meydana gelir. PSA histolojik olarak kolumnar epitel hücrelerinde sentezlenir. Temel olarak meninin sıvılaşmasından görevli, menideki yoğunluğu 0.5-2.0 Gr/1 olup prostat kanallarının boşluğuna sekrete edilerek meniye geçer (36).

PSA'nın kandaki miktarını arttıran başlıca sebepler; benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat karsinomu, prostatın enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz iltihabı, prostata direkt veya indirekt darbe veya manpülasyonlar (perineal, prostatik, üretral, parmakla rektal muayene) cinsel ilişki, prostat biyopsisi, üretral kateterizasyondur (37). PSA, kansere özgüllük derecesi düşük olmasına rağmen 1990'lı yıllardan beri prostat karsinomunun öngörü, izlem ve derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (38).

PSA yüksekliği sadece karsinom kaynaklı olmadığından kandaki PSA miktarı, iyi huylu veya kötü huylu olup olmadığı hakkında, prostat karsinomu tanısı koymada net bir şey söylemek yanlış olur (39). Bu sebeple kandaki PSA miktarının prostat karsinomuna hassasiyet ve özgüllüğünü arttırmak için PSA dansitesi, PSA velositesi, yaşla alakalı PSA ve serbest/total PSA oranı gibi değerler ile beraber görüşler bildirilmiştir (40).

Kandaki PSA miktarını prostat volümüne oranlanmasıyla PSA dansitesi elde edilir. Prostat karsinomu açısından PSA dansitesindeki artış anlamlı bulunmuştur (41). PSA dansitesi 0,15'ten yüksek ise prostat karsinomu, 0.15'ten küçük ise BPH açısından şüphelenilmelidir (42).

Bir başka değer ise PSA velositesidir. PSA velositesi kandaki PSA miktarındaki senelik yüksekliğini göstermektedir (41). Eskiden velosite için kabul edilen üst sınır kandaki PSA miktarı 4-10 ng/mL iken eşik değer 0,75 ng/mL ve üzeridir. Şimdi ise 60 yaştan düşük yaş grubunda ve 4

ng/mL'den az kandaki PSA miktarında üst sınır 0,4 ng/mL ve üstü olarak kabul edilmektedir. PSA velositesini belirlemek için 18 ay içinde minimum 3 ayrı PSA bakılmalıdır (43).

Kandaki PSA miktarı 4-10 ng/ml arasında iken Serbest/total PSA (st PSA) oranı, BPH ile prostat karsinomu ayırıcı tanısında fikir verebilir. S/t oranı; 0,10'dan küçük iken %56 oranında prostat karsinomu , 0,25'den yüksek iken prostat karsinomu %8 oranında görülür (44).

İnsan ırkı ve bulunduğu yaşa bağlı olarak farklı zamanlarda birden fazla kandaki PSA miktarı bakılması kabul edilmektedir. Kandaki bu PSA miktarları Tablo 1'de demonstre edilmiş. Bu tablo doğrultusunda genç yaş dağılımında gerçek tanı ile önceden kür sağlama şansı yükselirken, hususen 60 yıldan yüksek yaşa sahip bireylerde lüzumsuz teşhis ve sağaltım maaliyeti önemli oranda düşmüştür (45).

Tablo 1. Yaş ve Irk ile ilişkili Serum PSA değerleri

Yaş(yıl)	Yaşa Özgü Serum PSA Değer Aralığı (ng/ml)		
	Beyaz	Siyahi	Sarı
40-49	0-2,5	0-2,0	0-2,0
50-59	0-3,5	0-3,0	0-3,0
60-69	0-4,5	0-4,5	0-4,0
70-79	0-6,5	0-5,5	0-5,0

Bütün değişkenlere karşın tüm kandaki PSA miktarlarında prostat karsinomu saptanabilir. Bu sebepten emniyetli herhangi bir PSA değeri yoktur. Test edilen bir çalışmada 0-0,5 ng/mL kandaki PSA miktarlarında %6.6, 0,6-1 ng/mL miktarlarında %10.1, 1,1-2 ng/mL miktarlarında %17, 2, 1-3 ng/mL miktarlarında %23.9 ve 3,1-4 ng/mL miktarlarında % 26,9 ölçüde prostat karsinomu tespit edilmiştir (46).

2.7.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi

Düzenli yapılan ilk biyopsi 1989 yılında Hodge ve arkadaşları tarafınca yapılan altı düzlemden alınan sekstant biyopsi yöntemi olarak tanımlanmıştır (47). Lee ve arkadaşları tarafından da popülerize edilen transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx), kandaki PSA miktarı yüksek ve/veya normal olmayan dijital rektal muayene (DRM) bulguları olan hastalarda prostat

karsinomu teşhisi için tek biçim yaklaşım haline gelmiştir (48). 68 çalışma içeren, farklı genişletilmiş düzenli biyopsi diyagramlarının teşhis değerlerinin incelendiği bir meta-analizde ilk biyopside düzenli olarak 12 düzlemden alınan prostat patolojilerinin, prostat karsinomu tanısında sekstant biyopsilere kıyasla %31 oranda daha avantajlı izlenmiştir. Yapılan bu çalışmada 12 kor alınan biyopsilere kıyasla 18-24 kadran alınan biyopsilerde prostat karsinomu saptanma oranında herhangi bir yükselme görülmemiştir (49). Hastaya planlanan ilk prostat biyopsisi Amerikan Üroloji Derneği'nin de (AUA) güncel kılavuzunda belirttiği gibi TRUS ile birlikte lateral kadranları ve apeksi içeren 12 kadrandan yapılmalıdır (50). Biyopsi kararında hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, terapötik sonuçları ve olası komplikasyonlar oldukça önemlidir (51). Avrupa üroloji derneğinin yayımladığı kılavuza göre ilk bakılan PSA değerindeki yükseklik biyopsi kararında hemen etkili olmamalı, bir hafta sonra aynı şartlarda aynı klinikte tekrar PSA bakılarak PSA yüksekliği netleştirilmeli gerekirse biyopsi kararı alınmalıdır (52). Risk sınıflaması doğru hasta seçiminde ve gereksiz biyopsileri önlemek için oldukça önemlidir (53).

Uygun hasta, dikkatli hazırlık, doğru profilaksi ile komplikasyonlar minimize edilebilir. Aşağıda kadran sayısına bakılmaksızın her prostat iğne biyopsisi başına komplikasyon oranı verilmiştir. Veriler güncel National Comprehensive Cancer Network (NCCN) verileridir.

Komplikasyonlar	Etkilenen hasta yüzdesi (%)
Hematospermi	37,4
Hematüri (>1 gün)	14,5
Rektal Kanama (<2 gün)	2,2
Prostatit	1,0
Ateş (>38,5°C)	0,8
Epididimit	0,7
Rektal kanama (>2 gün +/- cerrahi müdahale)	0,7
Üriner retansiyon	0,2
Diğer (Hastane yatışı gerektiren)	0,3

Tablo 2. Prostat biyopsisinin komplikasyonları

2.8. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Histopatolojik açıdan prostat bezi incelenirse asiner adenokarsinom en sık görülen prostat kanseri türüdür. %95 oranında sıklık gösterir ve prostatın sekretuar hücrelerinden köken alır (54). Prognostik faktör olarak histopatolojik derecelendirmenin çok önemli bir yeri vardır. Gleason adı verilen bu derecelendirme sisteminin önemi prognozu etkilediği içindir ve en yaygın kullanılan sistemdir (55). İlk kez Donald Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanan bu sistem sonrasında modifiye edilerek kullanılmaya devam edilmiştir (56). Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP)2005 ten sonra 2014 yılı toplantısında Gleason skorlamasını güncellemiştir. Bu verilere göre Gleason 2-5 kullanımdan kaldırılmış, Gleason 2-10 yerine Gleason Grade grup 1-5 aralığı kullanılmaya başlanmıştır (57).

Gleason skoru belirlenirken mikroskop altında glandüler yapının görünümüne göre 1-5 arası derecelendirilir. Primer ve sekonder yapısal patern belirlenerek her iki paterne 1-5 arası derece verilir. Toplam skor bu iki paternin toplamı ile hesaplanır. Tek tip glandüler yapı görülen durumlarda aynı derece birbiri ile toplanır (58). Gleason 6(3+3) skoru homojen tümör olarak kabul edilir ve bu nedenle düşük derecelidir. Orta ve yüksek dereceli tümörlerde risk belirleyici birincil paterndir. Bu nedenle skoru (4+3) olan paternin skoru(3+4) olana göre daha agresif seyrettiği kabul edilir (59).

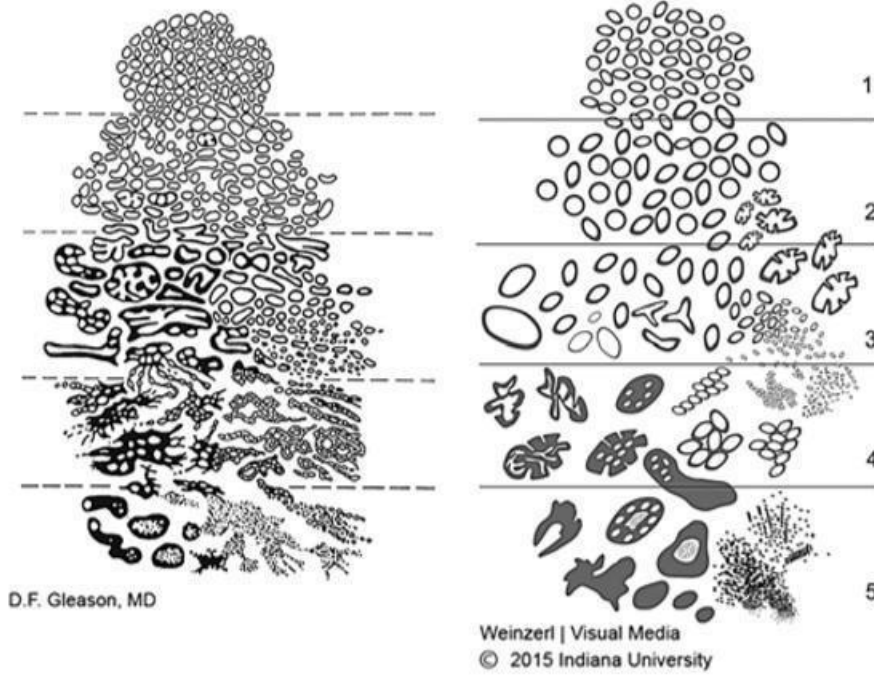
Gleason patern 1: Çevre dokulardan düzgün sınırla ayrılan, sıkıca birbirine tutunarak kitle oluşturmuş, tek tek ve ayrı ayrı yerleşen bez yapılarından oluşan, sıklıkla benign karakterli nodül görülür. Ayırıcı tanısını adenozis ve adenomatoid hiperplaziden yapmak önemlidir.

Gleason patern 2: Sınırlarında bozulmalar başlamış, az stroma ile sınırlandırılan daha ayrık yerleşimli bez yapıları mevcuttur. Patern 1, Patern 2'ye göre daha tek tip bez görünümündedir.

Gleason patern 3: Ayrık yerleşimleri göze çarpan, arasında benign bez yapıları içeren infiltratif yapılar mevcuttur. Patern 1 ve 2 ye göre bez yapıları küçülmüş sınırları düzensizleşmiştir.

Gleason patern 4: Bez yapılarının sınırları iyice düzensizleşen, sınırları tırtıklı görünümde, pedinküle benzer gruplar oluşturma eğiliminde olduğu görülmektedir. Kribriiform ve glomerüler bez yapılardan oluşan tümör yapısı belirgindir. Bez yapısında lümenin daraldığı düzensizleştiği görülür.

Gleason patern 5: Tümör hücreleri tekli, gruplaşan ya da kordon oluşturan şekillerde görülebilir. Kribriiform yapılarda komedonekroz olabilir. Ayırıcı tanı luminal eozinofilik sekret nekroz ile mutlaka düşünülmelidir.



Şekil 4. Prostat adenokarsinomunun histolojik görünümleri. Esas olan (solda) ve 2015 yılında ISUP tarafından düzeltilen (sağda) Gleason şematik diyagramı (57)

En yeni yaklaşım ISUP 2014 Grade grup sınıflaması Tablo 3’de izlenmektedir (60).

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

Tablo 3. Gleason Grade Grup Sınıflaması (ISUP 2014)

Patoloji sonuçlarında bütün kadranların lokalizasyonları işaret edilerek ayrı ayrı dökümente edilir. Her kadran ayrı ayrı gleason skorlamasını kapsayan değerlendirme ve belirlenme yapılmaktadır (61). Bunun yanında tüm spesmenleri kapsayan bir Gleason skoru ve ISUP 2014 grade grup belirlenmelidir (62). Yeni sınıflama sisteminin daha güvenilir bir gruplama yaptığına karar verilmiş,

bu terminolojiye göre yeni sınıflama sistemi 2016 yılında WHO (World Health Organization) tarafından kabul görmüştür. Bu yeni sistem klinikler tarafından kabul görene kadar Gleason skoru ve Gleason grade grup skorunun raporlarla beraber ele alınması kararlaştırılmıştır.

Radikal prostatektomide primer ve sekonder paternlerden daha yüksek olan, tümör dokusunun tamamının %5'inden daha düşük kısmını kapsayan üçüncü komponente tersiyer patern denir. Prostat biyopsilerinde en yaygın ve en yüksek paternler yazılırken tersiyer patern yazılmaz. Tümör dokusunun tamamının %5'inden fazlasını oluşturan bununla birlikte hem primer hem de sekonder paternden daha fazla komponent içeren bir komponent mevcutsa tersiyer olarak değil sekonder patern yerine yazılır (63).

2.9. Prostat Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

2.9.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat biyopsisinin yanında tedavide de kullanılır. Ancak kanser teşhisi ve lokalizasyonunda net bilgi vermemektedir. TRUS'da hipoekoik odaklar %52,7 malignite düşündürürken, %72'si tümör tanısından uzaklaştırır (64). Prostat kapsülündeki düzensizlik, kapsül dışına uzanan lezyonlar ektrakapsüler dağılım olarak yorumlanır (65). Kontrastlı ultrasonografide mikrodalgalar kullanıldığı için vaskülarite daha iyi değerlendirilir. Kontrastlı USG'yle kanser yakalama oranı artar bunun yanında yalancı negatiflik görülmesi daha düşüktür (66). Prostatın esneklik ve sertliğini incelemeye Elastografi kullanılır. Sertlik prostat kanseri için büyük öneme sahiptir (67).

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Prostat kanserinin tanısı ve evrelemesinde BT'nin yeri sınırlıdır. Ancak bazen uzak metastazları yakalamada yararı olabilir. Kemik ve uzak organ metastazlarında ve lenf nodu pozitifliğinde faydalı olur. Sintigrafinin yetersiz kaldığı lezyonlarda blastik veya litik kemik lezyonlarını saptayabilir. Malignite şüphesinde başvurulabilir (68).

2.9.3. Multiparametrik Prostat MRG (Mp-MRG)

MRG tekniğindeki ilerlemelerle beraber bu yöntemin prostat kanseri yakalamasında, tanısallık doğruluğu arttırmış ve giderek kullanım yaygınlaşmıştır (69). Sadece anatomik bilgiler değil bunun yanında fonksiyonel doku bilgileriyle ilgili de bilgi verebilmektedir. Anatomik T2 ağırlıklı MRG, dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve spektroskopik MRG gibi teknikler kombine olarak kullanarak entegre bir Mp-MRG kullanılması doğruluğunu artırır (70). Fonksiyonel

MR tekniklerinin eklenmesi ile metabolik bilgiye sahip olunur ve deęişen selülarite izlenebilir. Doku ve tümör vasküleritesi invaziv olmayan olarak ortaya konabilir (71).

Mp-MRG'nin 0.5 cc'den büyük prostat kanserlerinde %93 duyarlılık ve %98 özgüllük ile başarılı bulunmuştur (72). Aktif izlem ile takip edilecek hastalarda takip biyopsileri ve PSA kontrolünün yerine geçemese de yüksek grade karsinoma dönüşme riski olan tümörlerin yokluğundaki ön bilgiyi verme kabiliyeti yüzünden standart protokolün parçası olarak kabul edilir (73). Eğer TRUS eşliğinde yapılan biyopsi negatif ve PSA ölçümleri esnasında yükseliş mevcut ise Mp-MRG çekilmesi aynı zamanda MRG klavuzluğunda biyopsi uygulanması tavsiye edilir (74).

Prostatın MRG ile ele alınıp kabul gören bir sınıflama için Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), 2012 yılında Reporting and Data System (PI-RADS) isminde bir klavuz yayınlayıp 2014 yılında PI-RADS v2 yayımlayarak güncel durumunu sergilemiştir (75). PI-RADS v2'de patoloğlar ile korelasyon için "klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)" ortaya atılmıştır. KOAK denilebilmesi için en az gleason 7 kanser ve/veya 0.5cc ve üzeri kanser miktarı veya ekstraprostatik yayılım koşulu konmuştur. Biyopsi şiddetle PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarına tavsiye edilmektedir.PI-RADS 2 ve 3 olan lezyonlarda hastanın laboratuvar ve klinik durumu ile hekimin tedavi planı öne çıkar (76).PI-RADS v2'ye göre risk sınıflaması Tablo 4'te açıklanmıştır.

PI-RADS 1	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali çok düşük
PI-RADS 2	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali düşük
PI-RADS 3	Klinik olarak anlamlı kanser şüpheli
PI-RADS 4	Klinik olarak anlamlı kanser olması yüksek
PI-RADS 5	Klinik olarak anlamlı kanser olması çok yüksek

Tablo 4. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırması

2.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Doğal substratlarla benzer özellik gösteren radyonüklidler kullanılarak doku metabolizmasındaki patolojik ve fizyolojik değişiklikleri izlemeye dayalı bir görüntüleme yöntemine PET denir. Pozitron, radyoaktif atomun çekirdeğinden eksresyonundan sonra doku içine birkaç milimetre ilerledikten sonra karşı karşıya geldiği bir elektron ile çarpışarak (annihilasyon reaksiyonu)

gama ışınlarını meydana getirir. Dokulardan sızarak PET sensörlerine değen bu gama ışınları PET cihazı ile kesitsel imajlara bürünür. Vizuel çalışmaya ilaveten tutulum alanlarının Standardize Uptake Değeri (Standardized Uptake Value: SUV) hesaplanarak kantitatif olarak da hesaplanır (77). PET/BT, morfolojik ve fonksiyonel bilginin beraber ele alındığı moleküler ve anatomik bir görüntülemesidir. PET ile korelatif kesitsel anatomik veri genelde az doz ile çekilen BT bileşiminden sağlanır (78).

SUV, radyobileşiğin bütün metabolizmada eşit dağılım izlendiği düşünülerek, vücudun belli bir bölgesindeki radyobileşiğin yoğunluğunun bütün vücuttaki yoğunluğuna bölümüdür. SUV, ilgili alan işaretleyerek belirtilen hacim içinde (VOİ) radyobileşiğin yoğunluğunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen sayıya bölünmesi ile elde edilir (79). Bir yapının SUV miktarı, belirtilen ilgi alanının (ROI) minimum, maksimum veya ortalama (mean) miktarı olarak hesaplanabilir. SUV_{mean}, ROI'de bulunan tüm piksellerin ortalama değeridir. Minimal SUV ile maksimal SUV ise sırasıyla en az ve en çok SUV'a sahip piksel değeridir (78). PET ile belirtilen semikantitatif bir parametre olan maksimum SUV (SUV_{max}), klinik hayatta birden fazla malignitenin şiddetini ve ilerleyişinin göstergesi olarak kullanabilmektedir.

Florodeoksiglukoz (F-18 FDG), prostat malignenside glikoz metabolizmasının diğer malignitelere kıyasla daha minimal olması sebebiyle prostat karsinomu hücrelerinde yeterince yer almadığından araştırmalara göre benign prostat hiperplazisi ile malignite dokusunun FDG tutulum paterninde kayda değer fark yoktur. Bundan dolayı F-18 FDG'nin prostat kanseri tanımlamasında uygun bir madde olmadığı düşünülmüştür (80).

Hücre taşıyıcıları ile içeri giren kolin için enerji harcanmaz. Malign tümörlerde artan metabolitler, hücre zarı ve lipid sentezi kolinin gereksinimini arttırmaktadır (81). Araştırmalara göre prostat kanseri hücrelerinde kolin tutulumunun FDG'den daha çok olmasından dolayı C-11 ve F-18 Kolin PET/BT'nin prostat kanserli lezyonların belirlenmesinde daha hassas olduğu izlenmiştir (82). Klinik olarak prostat kanseri şüphesi olan ve ortalama PSA değeri 34 ng/ml (2,4–269,0) olan 58 vakada C-11 PET'in primer prostat lezyonunu izlenmesindeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırayla %86,5, %61,9, metastazı izlenmesi duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırayla %81,8, %100 izlenmiştir (83).

2.9.5. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET/BT

PSMA birincil olarak prostat dokusunun sahip olduğu bir transmembran proteindir. Kendine has 19 amino asitli intrasellüler parçası, 24 amino asitli transmembran parçası ve 707 amino asitli ekstrasellüler parçası olmak üzere 3 ayrı parçalı bir yapıdadır (84). Prostat kanserinde en açık olmak

üzere birden fazla malignenside PSMA ekspresyonu artma eğilimindedir (85). PSMA üre kökenli bir moleküldür. Dolaşımdan çabuk elimine edilmekte ve bu özellikleri ile prostat kanserinin PET görüntülemesinde uygun biyolojik ajan olarak tanımlanmaktadır (86). Prostat bezinin adenokarsinomlarının çoğunda primer ve metastatik hedeflerinde PSMA ekspresyonu mevcuttur. Metastatik, dediferansiye veya hormon refrakter hastalıkta artma izlendiği immünohistokimyasal araştırmalar ile gösterilmiştir (87).

Ge-68/Ga-68 jeneratöründen elde edilen Ga-68, bir pozitron sızıcı olup yarılanma ömrü 67,63 dakikadır. Klinikte görülen PET/BT inceleme için Ga-68 kompleksi oluşumuna yönelik şelatöre bağlı düşük molekül ağırlıklı çeşitli PSMA ligandları mevcuttur (88).

Şeffah hücreli renal karsinomların PSMA reseptörünü uyardığı raporlanmıştır ve bazı olgularda renal hücreli kanserler için PSMA'nın bir evreleme için kullanılmıştır. Bundan dolayı diğer malignitelerde de Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde görüntülenebilmekte fakat bunun nedeni tümör hücrelerinin PSMA ekspresyonundan dolayı değil, tümör ile ilişkisi olan mikro damarların endotel hücrelerinde PSMA reseptörünün belirgin uyarılmasıdır. Bu durum kolorektal, glioblastoma multiforme ile gastrik kanserler ve baş boyun skuamöz hücreli kanserleri de dahil malignitelerde izlenmiştir (89).

Eşit biyodağılım PSMA radyoligandları için geçerlidir. Benzer özellikleri sebebiyle literatürde Ga-68 PSMA olarak adlandırılır. PET ile Ga-68 PSMA'nın üç boyutlu dağılımı ölçülebilmekte ve meydana gelen kantitatif imajlarda PSMA ekspresyonu invaziv olmayan yolla görüntülenebilmektedir (90). Üre bazlı PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) peptidi, HBED-CC bağlaç molekülünü kullanarak Ga-68 ile bağlanıp Ga-68 PSMA HBED-CC (68Ga-PSMA- 11) meydana getirilmiştir (91). PSMA ekspresyonuna sahip diğer PET ajanlar EuK-Subkff-Ga-68-DOTAGA (Ga-68 PSMA Imaging&Therapy [PSMA I&T]) ve Ga-68 PSMA-617'dir (92).

Lenf nodu metastazlarının yakalanmasında Ga-68 PSMA PET/BT'nin, BT veya MRG'ye göre daha önde olduğu izlenmiştir. 130 hastada yapılan bir araştırmada orta-yüksek riskli prostat kanseri tanılı vakalar alınmış olup, Ga-68 PSMA PET/BT'nin nodal evrelemeye olan katkısı değerlendirilmiştir. Bilinen radyolojik görüntülemelerle kıyaslanmıştır. Sonuçlara göre Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin spesifite, sensitivite ve tanısal doğruluğu sırasıyla %65,9, %98,9 ve %88,5 iken morfolojik görüntülemeler ile bu oranlar sırasıyla %43,9, %85,4 ve %72,3 olduğu izlenmiştir. (93). Bu verilerle evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin büyük öneme sahip olduğu belirlenmiş ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır.

Prostat kanserine sahip vakaların yaklaşık %15 ile 40'ında küratif cerrahi veya RT sonrası tekrarlama eğiliminde olabilmektedir (94). Tedaviden sonra takiplerde standart olarak PSA kullanılır. Postoperatif dönemde radikal prostatektomi yapılan hastalarda PSA düzeyinin ölçülemez seviyede izlenmesi beklenir. PSA değerinin iki defa 0,2 ng/ml'den yüksek ölçülmesi biyokimyasal rekürrensi düşündürür (95). Küratif radyoterapi (RT) tedavisinde olan hastalarda ise RT sonrası ölçülebilen en minimum PSA değerinden 2 ng/ml artması rekürrensi işaret eder (96). Kan PSA miktarı rekürrens anlamına gelebilse de yine de radyolojik görüntülemelere gereksinim her zaman ihtiyaç olmaktadır. Dijital rektal muayene ve TRUS'un primer tanıda rolü önemlidir fakat rekürrensi ortaya koymada kısıtlı yere sahiptir (97). PSA değeri 5 ng/ml'nin altına indiğinde BT ve Tc-99m metilen difosfonat (MDP) kemik sintigrafisinin lezyonları yakalamada faydası minimaldir. BT'de lenf nodlarının anormal olarak kabul kriterleri boyutuna (genelde 8-10 mm'den büyük) ve şekline (düzensiz ve/veya yuvarlak) göre olduğu için küçük lenf nodlarının değerlendirilmesi güçleşir. Kemik sintigrafisinde, yıkılmış kemik lezyonları belirgin trabeküler veya kortikal destrüksiyon meydana gelmediğinde minimal düzeyde tutulum görülür. Ayrıca prostat kanserli hastaların çoğunlukla yaşlı hastalardan oluşması ve bu sebeple BT'de yoğun dejeneratif farklılıklara sekonder gözlenen skleroz alanları ve fazlalaşmış tutulumların olması metastatik hastalık ile karışması gündeme gelir (98). 248 hastadan oluşan çalışmada radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens belirlenen vakalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile patolojik bulgu bulunabilme ihtimalinin, PSA değerleri ≥ 2 , 1 - <2, 0.5 - <1 ve 0.2 - <0.5 ng/ml iken sırasıyla %96.8, %93, %72.7 ve %57.9 olduğu izlenmiştir (99). Prostat kanseri tekrarlayan vakalarda yapılan bir araştırmada 68-PSMA PET/BT ile 3D volümetrik BT kıyaslanmıştır. 7 hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile 31 adet lenf nodu izlenmiş ve izlenen lenf nodlarının minimum boyutunun 2,4 mm olduğu saptanmıştır. İzlenen lenf nodlarının yalnızca %36'sının anatomik görüntüleme yöntemleri için üst sınır olan 8 mm'den fazla olduğu izlenmiştir (100).

2.10. Prostat Kanseri Evrelemesi

TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) sınıflaması prostat karsinomu evrelemesinde kullanılan bir sınıflamadır. Bu sistemde T; kanser dokusunun organ sınırlı durumunu, N; yakın ve uzak lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastaz varlığını göstermektedir. Klinik evreleme uygulamanın sebebi tedavi almadan önceki klinik parametreler kullanılarak hastalığın genişleme derecesini anlamak ve aynı özellikteki hastaları benzer şekilde bir araya getirerek homojen hasta grupları meydana getirmektir. Daha sonra bu bilgiler hastalığın gidişatını ve uygun tedavi modalitesinin izlenmesine yardımcı olur (101).

Klinik evreleme; özellikle hastayı ilk değerlendiren hekim tarafından, serum tümör belirteçleri, rektal muayene, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemlerinin bütünüyle ele alınarak yapılır. Patolojik evreleme ise; makroskopik ve mikroskopik inceleme ile cerrahi sınır, tümör volümü, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu tamamen ortaya konarak ele alınır (102). Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile benzerdir, ancak patolojik evrelendirmede T1 kısmı bulunmaz. En güncel veri Avrupa Üroloji Derneği tarafından yayınlanan Tablo 5'te gösterilmiştir.

T- Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümörün varlığına dair belirti yok
T1	Klinik olarak saptanmayan tümör, non-palpable
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
T2	Prostat içinde palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki loba da uzanım gösteren tümör
T3	Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör
T3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)
T3b	Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levatör kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör

N- Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlelerinde metastaz var
M – Uzak Metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

Tablo 5. Avrupa Üroloji Derneği'nin Prostat Kanseri TNM Sınıflaması

Evrelemede; PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları vardır. Tedavi farklılıkları belirlenir. Dünya çapındaki literatürlerde D'Amico risk sınıflaması tavsiye edilir. Düşük riskli hastalarda evreleme gayesiyle bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi bakılması gerekli değildir. Orta riskli hastalarda, birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalara kemik sintigrafisi, BT veya MRG (şartlar mevcut ise multiparametrik MRG) uygulanmalıdır (103). Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU), lokal ve lokal ileri prostat kanserinde risk sınıflaması güncel hali ile aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 6).

Özellikler			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/ml	Herhangi PSA

ve gleason skoru<7 (ISUP derece 1)	veya Gleason 7 (ISUP derece 2/3)	veya Gleason \geq 8 (ISUP derece 4/5)	herhangi bir GS (herhangi bir ISUP sınıfı)
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN +
LOKALİZE			LOKAL İLERİ

GS= Gleason Skoru; ISUP= International Society for Urological Pathology; PSA= Prostat Spesifik Antijen

Ayrıca en sık başvurulan risk sınıflama sistemi D'Amico'dur. (Tablo 7)

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

Tablo 7. D'Amico risk sınıflaması

2.11. Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanseri değişik özelliklere ve farklı farklı davranışlara sahip bir hastalık olduğu için çoğu hastalıkta olduğu gibi tüm prostat kanseri tanısı almış hastalar ayrı ayrı kendilerine has ele alınmalıdır. Bu sebeplere göre risk sınıflamaları mevcuttur. Önemli olan nokta klinik olarak önemi olmayan kanserde tedavi ile olumsuz etkilenebilecek hayat kalitesinde azalma, yan etkiler, mortalite ve morbiditeden sakınırken klinik olarak mühim kanserde tedaviyi en hızlı bir biçimde uygulamaktır.

Prostat kanserinin geniş yelpazeli prognostik özelliği sebebiyle aktif izlem ve bekle-gör, radikal prostatektomi, radyasyon tedavisi, kriyoablasyon, yüksek yoğunluklu odaklı ultrason (HIFU),

androjen deprivasyon tedavisi (ADT), kemoterapi ve bunlardan iki ya da daha fazlasının kombinasyonları gibi fazla sayıda izlem ve tedavi modalitesi uygulanmıştır.

2.11.1. Aktif İzlem ve Bekle-gör

Hastaların tümörden kurtarılabilceği tedavi seçeneklerini bir yanda tutarak tedavilerinin başka bir zamana alarak sıkı takiplere alınmasına aktif izlem denir. Aktif izlemdeki uygulanan tedavi klinik olarak önemli olmayan tümör tedavisi ve bundan dolayı oluşacak morbiditenin önüne geçilmesidir. Aktif izlem; evre T1-T2a, Gleason skoru <7, PSA değeri ≤ 10 ng/mL, TRUS-Bx'de ≤ 2 kadran pozitifliği ve tutulan kadranlarda $\leq 50\%$ tutulumu mevcut, 10 yıl veya daha fazla yaşam beklentisi olan hastalara tavsiye edilir. Hastalara yılda 2 defa PSA değeri, yılda tek sefer rektal muayene, her yıl TRUS-Bx ve gerekirse de multiparametrik MRG ile takipler tavsiye edilir. Takipte; biyopsi değerlerindeki farklılıklar (gleason skorunda, kadran sayısının pozitifliğinde artış), tümör evresindeki progresyon, PSA'da sayısal değişiklikler (özellikle PSA'dt <3 yıl) ve hastanın aktif izlemi reddetmesi gibi durumda diğer tedavi seçenekleri değerlendirilir (104).

Watchful waiting yani bekle ve gör olarak bilinen yöntem ise bir prostat kanseri tedavi yöntemi olarak kabul edilmez. Semptomatik ya da ertelenmiş tedavi anlamına gelmektedir. Bu yöntemde asıl amaç semptomatik hale gelen lokal veya sistemik progresyon bulguları meydana gelene kadar hastayı konservatif bir yaklaşımla takip etmektir. Bu yöntem daha çok komorbidite fazlalığı bulunan, yaşam süresi beklentisinin hastalığın normal seyrinden daha kısa olması, aktif tedavi alamayan ve ya almak istemeyen hastalarda tercih edilir. Gerekirse bu hastalara palyatif tedavi verilebilmektedir. (105)

2.11.2. Radikal Prostatektomi

Prostatik üretra, seminal veziküller ve mesane boynu ile eksternal sfinkter arasındaki ana prostat dokusunun beraber eksize edilmesi işlemine radikal prostatektomi denilmektedir. 10 yıldan fazla yaşam süresi beklenen hastalara uygulanır. İleri yaş ve prostat kanseri dışı nedenlere bağlı mortalite arttığı için yaşam beklentisi düşük hastalara önerilmemektedir. Yine de herhangi bir yaş sınırlaması bu operasyon için bulunmamaktadır (106). Bu operasyondaki en büyük avantaj, tüm prostat dokusu çıkarıldığı için evrelemenin en doğru şekilde yapılmasına olanak oluşur. Kısa ve uzun dönem komplikasyonlar görülebilir. Üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon uzun dönemde görülen en önemli komplikasyonlar olarak öne çıkarken enfeksiyon, kanama, lenfosel ve ürinom ise kısa dönemdeki en önemli komplikasyonlardır (107).

Açık retropubik, açık perineal, laparoskopik ve robot yardımcı olarak radikal prostatektomi yapılabilir. Genellikle açık olarak retropubik yaklaşım uygulanır. Bu yaklaşımın avantajları sinir koruyucu yaklaşım, pelvik lenfadenektomi ve cerrahi sınır negatifliği olanakları sağlaması gösterilebilir. Laparoskopik olarak ekstrapitoneal veya transperitoneal yapılabilir. Açık yöntemle göre daha kısa yatış süresi, daha az ağrı ve daha iyi görüntü sağlaması gibi avantajları vardır. Ancak bu avantajları her vakada sağlanamayabilir. Robotik radikal prostatektomi ise robotik kolların hareketi ve üç boyutlu görüntü sağlaması nedeniyle laparoskopik yöntemle göre avantajlıdır. Tüm bu avantaj ve dezavantajlara rağmen çalışmalar, yöntemler arasında uzun vadeli fonksiyonel ve onkolojik olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir (108).

2.11.3. Cerrahi Komplikasyonların Sınıflaması

1992 yılında, Clavien ve arkadaşları cerrahi komplikasyonları sınıflandırmak için girişim gerektiren komplikasyonları asıl ölçüt olarak gösterdikleri T92 olarak isimlendiren bir sistem geliştirmişlerdir (109). Cerrahi komplikasyonların sınıflaması için kullanılan Clavien-Dindo sistemi Tablo 8’de gösterilmiştir.

Derece	TANIM
1	Medikal tedavi, cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmayan normal postoperatif izlemde meydana gelen herhangi bir değişiklik. Kabul edilen tedavi rejimleri diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, analjezikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapidir. Ayrıca bu grup yatak başında açılarak tedavi edilebilen yara yeri enfeksiyonunu içermektedir.
2	Derece 1 komplikasyonlarda kullanılmasına izin verilen ilaçlar dışındaki diğer ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Total parenteral nutrisyon (TPN) ve kan transfüzyonları bu grubun içinde yer alır.
3	Cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişim gereksinimi vardır
3a	Genel anestezi gerektirmeyen girişimler
3b	Genel anestezi gerektiren girişimler

4	Ara yoğun bakım ya da yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonlar (santral sinir sistemi komplikasyonlarından transiyent iskemik atak dışındaki beyin hemorajisi, iskemik inme ve subaraknoid kanama gibi durumlar)
4a	Tek organ disfonksiyonu (Dializ dahil)
4b	Çoklu organ disfonksiyonu
5	Hastanın ölümü
Son ek 'd'	Eğer hastanın hastaneden çıkışı sırasında bir komplikasyona ait şikayetleri varsa, bu komplikasyona uygun derecenin sonuna "d" harfi eklenmelidir. Bu son ek, komplikasyonun tam olarak değerlendirilmesi için takibe ihtiyaç olduğunu gösterir.

Tablo 8. Cerrahi komplikasyonların sınıflaması için kullanılan Clavien-Dindo sistemi.

2.11.4. Radyoterapi

Prostat ve çevre dokulara gama ışınları gönderilmesine konvansiyonel eksternal radyoterapi denmektedir. Bu yöntemle rektum ve mesane gibi çevre dokularda da hasar gelişmektedir. Bu fark ettikten sonra 3D yapısal radyoterapi (3D-CRT) üzerine gelişti. Bu yöntemde amaç radyasyon ışınlarını prostat bezine odaklamaktır (110). Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMRT), eksternal radyoterapide (ERT) altın standarttır (111). IMRT radyasyon dozunun karmaşık alanlara lokalizasyonunu geometrik olarak sağlayabilmektedir ve 3D-CRT'nin en karmaşık şeklidir (112). Risk durumu tedavi yaklaşımını belirlemektedir. Yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT ile kombine uzun dönem adjuvan hormonal tedavi AHT (3 yıl) veya AHT+Brakiterapi+IMRT önerilir. Orta risklilerde IMRT ile kombine kısa dönem (6 ay) AHT veya IMRT ile brakiterapi kombinasyonu önerilir. Düşük riskli hastalarda ise IMRT veya brakiterapi önerilir (113).

Konvansiyonel radyoterapide 70 Gy'nin üzerinde doz kabul edilemeyecek yan etkiler nedeniyle tercih edilmez. 1044 hastada uzun dönem konvansiyonel radyoterapi tedavisi sonrası sonuçlar karşılaştırılmış ve evre T1 ve T2 hastalarda %40, evre T3 ve T4 hastalarda %33 oranında onuncu yılda biyokimyasal kontrol sağlandığı izlenmiştir (114). Düşük oranların nedeni verilen dozların düşük olması olarak tahmin edilmiş ve bir başka çalışmada ise T1-T2 lokalize prostat kanserli hastalar radikal prostatektomi yapılanlar, >72 Gy ve <72 Gy eksternal radyoterapi verilenler diye 3 grup oluşturulmuş. 5 yıllık süreçte biyokimyasal nüक्सüz sağkalım sırasıyla %81, %81, %51 bulunmuş ($p<0.001$) ve 72 Gy altındaki dozların dikkate değer kötü sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (115).

2.11.4. Brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olmak üzere 2 yöntem mevcuttur. LDR brakiterapide kalıcı implante olan radyoaktif maddeler kullanılır, HDR brakiterapide ise kalıcı olmayan yüksek enerjili radyoaktif maddeler kullanılır. Çekirdekçikler, litotomi pozisyonunda Transrektak Ultrason ile çekirdekçik (seed) yüklü iğneler ile transperineal olarak prostat dokusuna implante edilir. Brakiterapi; PSA <10 ng/mL, prostat hacmi <50 cm³, Evre T1b-T2a, N0, M0, Gleason skoru 6 ve tümör oranı <50% veya Gleason skoru 3+4 ve tümör oranı <33 hastalara sadece tekli olarak uygulanabilir (116).

Orta ve yüksek riskli ayrıca lokal ileri evre hastalıkta ERT kombinasyonu olarak yapılabilir. Dizüri, urgency ve hematüri gibi akut idraryolu semptomları implant yerleştirilmesini takiben 1-2 hafta içinde görülür, 3 aya kadar sürebilir. Prostat ve çevre yapılarıdaki ödem idrar yapmada zorluğa ve obstrüksiyona sebep verebilir. Pollaküri, idrar kaçırma, üretranın darlığı ve üretranın nekrozu gibi uzun dönem yan etkiler implanttan yaklaşık 6 ay sonra görülür (117).

2.11.5. Primer Hormonoterapi

Tek başına androjen ablasyon tedavisi lokalize prostat kanseri tedavisinde bulunmakla birlikte düşük ve orta riskli Prostat kanserinde uygulanan bir yöntem olarak kabul edilmez. Yüksek riskli prostat kanserine sahip, PSA_{dt} (doubling time) <12 ay, PSA değeri >50 ng/ml, diğer lokal tedavilere uygun olmayan ve kötü diferansiye bir tümöre sahip hastalara tek olarak hormonoterapi önerilebilir fakat PSA_{dt} >12 ay olduğunda uygulanmamalıdır.

LHRH Agonistleri, uzun dönem kullanımında LHRH (Luteinizing hormonereleasing hormone) down regülasyonu yaptığından dolayı Luteinizan hormon (LH) ile Folikül stimüle edici hormon (FSH) sekresyonu düşer. Bu yüzden kan testosteron düzeyi azalır. Löprolid, goserelin ve triptorelinin 1, 3 ve 6 aylık depo yapıları mevcuttur. Kan testosteron düzeyi genellikle 2-4 haftada kastre seviyesinde izlenir. Flare-up (Alevlenme) fenomeni dolayısıyla ilk bir ay tedavinin yanında antiandrojen de uygulanmalıdır (118).

LHRH Antagonistleri, hipofizde bulunan LHRH reseptörlerine kompetitif bağlanıp hemen serum FSH, LH ve testosteron seviyelerini düşürürler. Flareup fenomeni oluşmaz. Abereliks ve degareliks 1 defa/ay olarak yapılır.

Antiandrojenler, prostat dokusunun hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde testosteron ve DHT ile yarışarak apopitozis olayının başlangıcına sebebiyet verir. Steroidal (Siproteron asetat, megestrol

asetat, medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (Nilutamid, flutamid, bikalutamid) şeklinde 2 gruptan oluşur.

Hormonal tedavinin beklenen yan etkileri; libido azalması veya kaybı, ED, sıcak basmaları, kemik kırıkları, vücut yağ miktarında artış, kas kitlesi miktarında azalma, metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler yan etkiler, yorgunluk ve anemidir (119).

2.11.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri

Kriyoterapi, prostat bezindeki ısıyı -20°C gibi bir sıcaklığa kadar düşürüp dehidrasyon yaparak hücre ölümünü neden olur. Lokalize Pca hastaları için küratif tedavisinde kullanılabilir kriyoterapinin onkolojik sonuçları açısından prospektif karşılaştırmalı bilgi azlığı mevcuttur. Birçok çalışma kısa takip süreleri olan karşılaştırmalı olmayan tek kollu vaka serileri biçimindedir (120).

Yüksek yoğunluğa sahip USG (HIFU), akustik enerji, ultrasonik odaklamayla beraber prostat içinde ısı oluşturur. Böylece fokal lezyonların veya prostatın tümünün ablasyonu gerçekleşir (121). Prostat bezi 40 mL'den büyük olduğunda tamamen ablasyonda zorluk yaşanmaktadır. Kriyoterapideki gibi onkolojik sonuçlar hakkında uzun vadeli prospektif karşılaştırmalı sonuçları bulunmaması, HIFU'nun küratif tedavi seçeneklerine iyi bir alternatif olarak düşünülmemektedir (120).

3. MATERYAL METOD

Nisan 2017-Ocak 2022 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Üroloji Kliniğinde prostat biyopsisi yapılan ve RP yapılan vakalara ait veriler, hasta dosyalarından, patoloji sonuçlarından, takip dosyalarından ve ENLİL işletim sistemi kullanılarak retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- TRUS Bx sonucunda Pca (adenokarsinom) saptanan, tedavi olarak RP operasyonu uygulanan hastalar
- RP patoloji sonucu Prostat adenokanseri saptanan hastalar
- Rp yapılan hastaların düzenli olarak kontrole gelen ve dosyalarında yeterli veri olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Verilerine net erişilemeyen hastalar
- 2017 öncesi başvuran hastalar
- RP patoloji sonucu prostat adenokanseri saptanmayan hastalar
- Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalar

Bu kriterlere uyan Nisan 2017 ile Ocak 2022 yılları arasında hastanemizde RP uygulanan 39 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Tüm hastaların yaşları, TRUS Bx öncesi PSA değerleri, TRUS Bx GS, RP spesmeni GS, invazyon derecesi (TNM sınıflaması), D'Amico risk sınıflamasına göre risk sınıfı, post op komplikasyonları, izlem süresi (AY), RP sonrası ek tedavi gereksinimi kaydedildi.

TRUS Bx öncesi her hastaya ayrıntılı fizik muayene, PRM ile değerlendirildi. PSA değeri istendi. PSA yüksek ve/veya PRM' de olağan dışı durumda TRUS Bx uygulandı. TRUS Bx, lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Her hastaya prilokain kullanarak rektal yolla anestezisi yapıldı. Tüm hastalarda; The Mindray DC-3 ultrasound Marka ve 8 MHz transrektal proflu USG, biyopsi tabancası ve 18 G 25 cm biyopsi iğnesi kullanıldı. Her alınan materyal, ayrı ayrı tüp içine lokalizasyon bilgisi ve hasta barkodu tüp üzerinde görünecek şekilde patoloji laboratuvarına iletildi. Alınan bütün kadranlar Patoloji Kliniği Laboratuvarı tarafından incelendi. Patoloji kapları, %10'luk tamponlu formalin solüsyon ile patoloji laboratuvarına gönderildi. Bütün biyopsiler tek tek kayıt altına alınarak ve mm ölçüsünde dokunun boyutu tanımlanarak farklı farklı patoloji kaplarında muhafaza edildi. Gleason skorlama sistemi altın standart olarak histolojik tiplendirmede kullanıldı. Eğer biyopside tek patern mevcut ise GS skoru hesaplanırken 2 ile çarpıldı. Hali hazırda 2 paterne sahip ise en çok izlenen patern ile ikinci en sık çok patern toplanarak GS hesap edildi. Bunların dışında 2' den fazla patern mevcutsa, en çok izlenen patern ile derecesi en yüksek patern ile toplanarak GS hesaplanıp değerlendirilmiştir. Tümör yüzdesi biyopsilerinde saptanan tümörün miktarını göstermektedir.

RP materyalindeki doku miktarı önemsenmeden ekstra kapsüller alanda saptanan tümör asıl tümör, yok ise en büyük GS'na sahip tümör asıl tümör; eğer birden fazla aynı GS sahip tümör var ise boyut bakımından en büyük olan tümör asıl tümör kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Odaklanılan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Standart Sapma, Ortalama, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde

olarak ele alınmıştır. Sürekli değişkenler açısından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi uygulanmıştır. Varyans analizinden sonra farklı grupları belirtmek için Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Bu değişkenlerin birbirlerine göre durumlarını belirtmede gruplarda tek tek olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaba katılmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilendirmeyi belirtmede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Yapılan işlemlerde istatistik anlamlılık oranı %5 kabullenmiş ve hesaplamalar için SPSS 28.01. istatistik paket programına başvurulmuştur.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 hastanın yaş ortalaması $65,72 \pm 5,93$ yıl, preop PSA değeri $11,77 \pm 7,53$ ng/ml, post op takip süreleri $21,23 \pm 17,53$ ay, post op takip 3.ay PSA değeri $0,2206 \pm 0,70150$ ng/ml olarak elde edildi.

N(39)	Ortalama \pm SS.	Medyan (Min/max)
Yaş (Yıl)	$65,72 \pm 5,93$	64 (54-79)
Pre op PSA ng/ml	$11,77 \pm 17,53$	13 (8-60)
Post op takip süresi (Ay)	$21,23 \pm 17,53$	23 (6-70)
Post op 3.ay PSA ng/ml	$0,2206 \pm 0,70150$	0,192 (0-4,06)

SS.: Standart Sapma, Max.: Maximum, Min.: Minimum, PSA: Prostat spesifik antijen, Pre op: Preoperatif, Post op: Postoperatif

Tablo 9. Hastaların demografik bulguları

			Post op TNM evresi		Total
			T2	T3	
Pre op PSA düzeyi	<10 ng/ml	Sayı	18	4	22
		Pre op PSA düzeyi (Yüzdelik)	81,8%	18,2%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	46,2%	10,3%	56,4%
	10-20 ng/ml	Sayı	7	4	11
		Pre op PSA düzeyi (Yüzdelik)	63,6%	36,4%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	17,9%	10,3%	28,2%
	20> ng/ml	Sayı	0	6	6
		Pre op PSA düzeyi (Yüzdelik)	0,0%	100,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	0,0%	15,4%	15,4%
Total		Sayı	25	14	39
		Toplam (Yüzdelik)	64,1%	35,9%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	13,716 ^a	2	,001
Likelihood Ratio	15,638	2	,000

Tablo 10. Pre op PSA değerleri ile Post op Radikal Prostatektomi TNM evresinin karşılaştırılması

39 vakayı içeren bu çalışmada, PSA değerinin 10'un altında olan vakaların 18 (%81,8) tanesi T2 evresinde, 4 (%18,2) tanesi T3 evresinde bulunmuştur. PSA değeri 10 ile 20 arasında olan vakaların 7 (%63,6) tanesi T2, 4 (36,4) tanesi T3 evresinde bulunmuştur. PSA değeri 20'den büyük bulunanların ise 6 tanesi (%100) T3 evresinde bulunmuştur.

			Post op persistan PSA (3.ay)		Total
			Yok	Var	
Pre op PSA düzeyi	<10 ng/ml	Sayı	20	2	22
		Pre op PSA (Yüzdellik)	90,9%	9,1%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	51,3%	5,1%	56,4%
	10-20 ng/ml	Sayı	9	2	11
		Pre op PSA (Yüzdellik)	81,8%	18,2%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	23,1%	5,1%	28,2%
	20> ng/ml	Sayı	4	2	6
		Pre op PSA (Yüzdellik)	66,7%	33,3%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	10,3%	5,1%	15,4%
Total		Sayı	33	6	39
		Toplam (Yüzdellik)	84,6%	15,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,220 ^a	2	,329
Likelihood Ratio	2,014	2	,365

Tablo 11. Pre op PSA değerinin Post op persistan (PSA>0.2) değerleriyle karşılaştırılması

PSA değerinin 10'un altında olan vakaların 20 (%90,9) tanesinde post op op persistan PSA tespit edilmez iken, 2 (%9,1) tanesinde post op persistan PSA saptanmıştır. PSA değeri 10 ile 20 arasında olan vakaların 9 (%81,8) tanesinde post op op persistan PSA tespit edilmez iken, 2 (18,2) tanesinde post op persistan PSA saptanmıştır. PSA değeri 20'den büyük bulunanların ise 4 tanesinde (%66,7 op persistan PSA tespit edilmez iken, 2 tanesinde (%33,3) post op persistan PSA izlenmiştir.

			Post op D'Amico risk sınıflaması			Total
			Düşük	Orta	Yüksek	
Pre op D'Amico risk sınıflaması	Düşük	Sayı	11	2	1	14
		Pre op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	78,6%	14,3%	7,1%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	28,2%	5,1%	2,6%	35,9%
	Orta	Sayı	5	9	0	14
		Pre op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	35,7%	64,3%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	12,8%	23,1%	0,0%	35,9%
	Yüksek	Sayı	0	4	7	11
		Pre op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	0,0%	36,4%	63,6%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	0,0%	10,3%	17,9%	28,2%
Total		Sayı	16	15	8	39
		Toplam (Yüzdellik)	41,0%	38,5%	20,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	28,051 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	31,485	4	,000

Tablo 12. Pre op D'Amico risk sınıflaması ile Postop D'amico risk sınıflamasının karşılaştırılması

Pre op D'Amico risk sınıflaması düşük riskli olan 11 (%78,6) vakanın post op D'Amico risk sınıflaması da düşük riskli bulunmuş, yine pre op D'Amico risk sınıflaması düşük olan 2 (%14,3) vakanın post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş, pre op D'Amico risk sınıflaması düşük 1 (%7,1) vakanın ise post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuştur. Pre op D'Amico risk sınıflaması orta riskli olan 5 (%35,7) vakanın post op D'Amico risk sınıflaması düşük riskli bulunmuş, pre op D'Amico risk sınıflaması orta riskli olan 9 (%64,3) vakanın post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuştur. Pre op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli olan 4 (%36,4)

vakanın post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş, pre op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli olan 7 (%63,6) vakanın, vakanın post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuştur. Toplam 27 (%69,2) hastanın D'Amico risk sınıflaması pre op ve post op uyumlu olarak bulundu.

			Post op persistan PSA (3.ay)		Total
			Yok	Var	
Post op D'Amico risk sınıflaması	Düşük	Sayı	15	1	16
		Post op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	93,8%	6,3%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	38,5%	2,6%	41,0%
	Orta	Sayı	14	1	15
		Post op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	93,3%	6,7%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	35,9%	2,6%	38,5%
	Yüksek	Sayı	4	4	8
		Post op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	50,0%	50,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	10,3%	10,3%	20,5%
Total		Sayı	33	6	39
		Toplam (Yüzdellik)	84,6%	15,4%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	9,265 ^a	2	,010
Likelihood Ratio	7,568	2	,023

Tablo 13. Post op D'Amico risk sınıflaması ile Post op persistan (PSA>0.2) karşılaştırılması

Post op D'Amico risk sınıflaması düşük riskli bulunmuş 15 (%93,8) hastada post op persistan PSA tespit edilmez iken, post op D'Amico risk sınıflaması düşük riskli bulunmuş 1 (%6,3) hastada

post op persistan PSA izlenmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş 14 (%93,3) hastada post op persistan PSA tespit edilmez iken, post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş 1 (%6,7) hastada post op persistan PSA izlenmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuş 4 (%50) hastada post op persistan PSA tespit edilmez iken, post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuş 4 (%50) hastada post op persistan PSA izlenmiştir.

			Post op ek.tedavi gereksinimi				Total
			Yok	Internal Ürethrotomi	Medikal Tedavi	Kemoterapi veya Radyoterapi	
Post op D'Amico risk sınıflaması	Düşük	Sayı	13	1	2	0	16
		Post op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	81,3%	6,3%	12,5%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	33,3%	2,6%	5,1%	0,0%	41,0%
	Orta	Sayı	13	0	1	1	15
		Post op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	86,7%	0,0%	6,7%	6,7%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	33,3%	0,0%	2,6%	2,6%	38,5%
	Yüksek	Sayı	4	0	0	4	8
		Post op D'Amico risk sınıflaması (Yüzdellik)	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	10,3%	0,0%	0,0%	10,3%	20,5%
Total		Sayı	30	1	3	5	39
		Toplam (Yüzdellik)	76,9%	2,6%	7,7%	12,8%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	14,652 ^a	6	,023
Likelihood Ratio	14,095	6	,029

Tablo 14. Post op D'Amico risk sınıflaması ile Post op ek.tedavi gereksiniminin karşılaştırılması

Post op D'Amico risk sınıflaması düşük riskli bulunmuş 13 (%81,3) hastanın post op ek tedavi gereksinimi olmamış, 1 (%6,3) hastaya internal ürethrotomi yapılmış, 2 (%12,5) hastaya medikal tedavi verilmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş 13 (%86,7) hastanın post op ek tedavi gereksinimi olmamış, 1 (%6,7) hastaya internal ürethrotomi yapılmış, 1 (%6,7) hastaya Kemoterapi veya Radyoterapi verilmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuş 4 (%50) hastada post op ek tedavi gereksinimi olmamış, 4 (%50) hastada post op ek tedavi olarak Kemoterapi veya Radyoterapi almıştır.

			Post op Gleason skoru					Total
			3+3	3+4	4+3	4+4	4+5	
Pre op Gleason skoru	3+3	Sayı	17	3	1	0	1	22
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	77,3%	13,6%	4,5%	0,0%	4,5%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	43,6%	7,7%	2,6%	0,0%	2,6%	56,4%
	3+4	Sayı	2	4	0	0	0	6
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	5,1%	10,3%	0,0%	0,0%	0,0%	15,4%
	4+3	Sayı	0	0	2	0	0	2
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	0,0%	0,0%	5,1%	0,0%	0,0%	5,1%
	4+4	Sayı	0	2	0	6	0	8
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	0,0%	25,0%	0,0%	75,0%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	0,0%	5,1%	0,0%	15,4%	0,0%	20,5%
	4+5	Sayı	0	0	0	0	1	1
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	2,6%
Total		Sayı	19	9	3	6	2	39
		Toplam (Yüzdellik)	48,7%	23,1%	7,7%	15,4%	5,1%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	81,055 ^a	16	,000
Likelihood Ratio	53,733	16	,000

Tablo 15. Pre op Gleason skoru (Yüzdellik) ile Post op Gleason skoru (Yüzdellik)nun karşılaştırılması

Pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 17 hastanın post op Gleason skoru da 3+3 (%77,3) bulunmuş, pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 3 hastanın post op Gleason skoru 3+4 (%13,6) bulunmuş, pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 1 hastanın post op Gleason skoru 4+3 (%4,5) bulunmuş, pre op

Gleason skoru 3+3 bulunan 1 hastanın post op Gleason skoru 4+5 (%4,5) bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 3+4 bulunan 2 hastanın post op Gleason skoru 3+3 (%33,3) bulunmuş, pre op Gleason skoru 3+4 bulunan 4 hastanın post op Gleason skoru 3+4 (%66,7) olarak bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 4+3 bulunan 2 hastanın post op Gleason skoru da 4+3 (%77,3) bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 4+4 bulunan 2 hastanın post op Gleason skoru 3+4 (%77,3) bulunmuş, pre op Gleason skoru 4+4 bulunan 6 hastanın post op Gleason skoru da 4+4 (%75) bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 4+5 bulunan 1 hastanın post op Gleason skoru da 4+5 (%100) bulunmuştur.

			Post op TNM evresi		Total
			T2	T3	
Pre op Gleason skoru	3+3	Toplam	16	6	22
		Pre op Gleason skoru (Yüzdelik)	72,7%	27,3%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	41,0%	15,4%	56,4%
	3+4	Toplam	4	2	6
		Pre op Gleason skoru (Yüzdelik)	66,7%	33,3%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	10,3%	5,1%	15,4%
	4+3	Toplam	2	0	2
		Pre op Gleason skoru (Yüzdelik)	100,0%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	5,1%	0,0%	5,1%
	4+4	Toplam	3	5	8
		Pre op Gleason skoru (Yüzdelik)	37,5%	62,5%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	7,7%	12,8%	20,5%
	4+5	Toplam	0	1	1
		Pre op Gleason skoru (Yüzdelik)	0,0%	100,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdelik)	0,0%	2,6%	2,6%
Total		Toplam	25	14	39
		Toplam (Yüzdelik)	64,1%	35,9%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,094 ^a	4	,192
Likelihood Ratio	6,915	4	,140

Tablo 16. Pre op Gleason skoru ile Post op TNM evresi karşılaştırılması

Pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 16 (%72,6) hastanın post op TNM evresi T2 bulunmuş, pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 6 (%27,3) hastanın post op TNM evresi T3 bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 3+4 bulunan 4 (%66,7) hastanın post op TNM evresi T2 bulunmuş, pre op Gleason skoru 3+4 bulunan 2 (%33,3) hastanın post op TNM evresi T3 bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 4+3 bulunan 2 (%100) hastanın post op TNM evresi T2 bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 4+4 bulunan 3 (%37,5) hastanın post op TNM evresi T2 bulunmuş, pre op Gleason skoru 4+4 bulunan 5 (%62,5) hastanın post op TNM evresi T3 bulunmuştur. Pre op Gleason skoru 4+5 bulunan 1 (%100) hastanın post op TNM evresi T3 bulunmuştur.

			Post op persistan PSA (3.ay)		Total
			Yok	Var	
Pre op Gleason skoru	3+3	Toplam	20	2	22
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	90,9%	9,1%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	51,3%	5,1%	56,4%
	3+4	Toplam	5	1	6
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	83,3%	16,7%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	12,8%	2,6%	15,4%
	4+3	Toplam	2	0	2
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	100,0%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	5,1%	0,0%	5,1%
	4+4	Toplam	6	2	8
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	75,0%	25,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	15,4%	5,1%	20,5%
	4+5	Toplam	0	1	1
		Pre op Gleason skoru (Yüzdellik)	0,0%	100,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdellik)	0,0%	2,6%	2,6%
Total	Toplam	33	6	39	
	Toplam (Yüzdellik)	84,6%	15,4%	100,0%	

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,109 ^a	4	,130
Likelihood Ratio	5,679	4	,224

Tablo 17. Preop Gleason skoru ile Post op persistan (PSA>0.2) karşılaştırması

Pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 20 (%90,9) hastada post op persistan PSA (3.ay) izlenmemiş, pre op Gleason skoru 3+3 bulunan 2 (%9,1) hastada post op persistan PSA (3.ay) tespit edilmiştir. Pre op Gleason skoru 3+4 bulunan 5 (%83,3) hastada post op persistan PSA (3.ay)

izlenmemiş, pre op Gleason skoru 3+4 bulunan 1 (%16,7) hastada post op persistan PSA (3.ay) tespit edilmiştir. Pre op Gleason skoru 4+3 bulunan 2 (%100) hastada post op persistan PSA (3.ay) izlenmemiştir. Pre op Gleason skoru 4+4 bulunan 6 (%75) hastada post op persistan PSA (3.ay) izlenmemiş, pre op Gleason skoru 4+4 bulunan 2 (%25) hastada post op persistan PSA (3.ay) tespit edilmiştir. Pre op Gleason skoru 4+5 bulunan 1 (%100) hastada post op persistan PSA (3.ay) tespit edilmiştir.

			Post op ek.tedavi gereksinimi				Total
			Yok	İnternal ürethroto mi	Medikal tedavi	Kemoterapi veya Radyoterap i	
Post op Gleason skoru	3+3	Toplam	15	1	3	0	19
		Post op Glason skoru (Yüzdalik)	78,9%	5,3%	15,8%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdalik)	38,5%	2,6%	7,7%	0,0%	48,7%
	3+4	Toplam	8	0	0	1	9
		Post op Glason skoru (Yüzdalik)	88,9%	0,0%	0,0%	11,1%	100,0%
		Toplam (Yüzdalik)	20,5%	0,0%	0,0%	2,6%	23,1%
	4+3	Toplam	3	0	0	0	3
		Post op Glason skoru (Yüzdalik)	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdalik)	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	7,7%
	4+4	Toplam	4	0	0	2	6
		Post op Glason skoru (Yüzdalik)	66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	100,0%
		Toplam (Yüzdalik)	10,3%	0,0%	0,0%	5,1%	15,4%
	4+5	Toplam	0	0	0	2	2
		Post op Glason skoru (Yüzdalik)	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		Toplam (Yüzdalik)	0,0%	0,0%	0,0%	5,1%	5,1%
Total		Toplam	30	1	3	5	39
		Toplam (Yüzdalik)	76,9%	2,6%	7,7%	12,8%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	22,883 ^a	12	,029
Likelihood Ratio	21,027	12	,050

Tablo 18. Post op Gleason skoru ile Post op ek tedavi gereksiniminin karşılaştırılması

Post op Gleason skoru 3+3 bulunan 15 (%90,9) hastada post op ek tedavi gereksinimi bulunmamış olup, post op Gleason skoru 3+3 bulunan 1 (%5,3) hastada internal ürethrotomi yapılmış, post op Gleason skoru 3+3 bulunan 3 (%15,8) hastaya medikal tedavi verilmiştir. Post op Gleason skoru 3+4 bulunan 8 (%88,9) hastada post op ek tedavi gereksinimi bulunmamış olup, post op Gleason skoru 3+4 bulunan 1 (%11,1) hastada post op ek tedavi gereksinimi olarak Radyoterapi veya Kemoterapi verilmiştir. Post op Gleason skoru 4+3 bulunan 3 (%100) hastada post op ek tedavi gerek duyulmamıştır. Post op Gleason skoru 4+4 bulunan 4 (%66,7) hastada post op ek tedavi gereksinimi bulunmamış olup, post op Gleason skoru 4+4 bulunan 2 (%33,3) hastada post op ek tedavi gereksinimi olarak Radyoterapi veya Kemoterapi verilmiştir. Post op Gleason skoru 4+5 bulunan 2 (%100) hastada post op ek tedavi gereksinimi olarak Radyoterapi veya Kemoterapi verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Gleason derecelendirmesi prognoz öngörmede Prostat kanserinde en sık başvuru olan yöntemdir (122). TRUS Bx, Pca'lı hastaların GS belirlenmesinde (123), hastalığın prognozunu saptanmasında önemli yere sahiptir (124). Değişik çalışmalara göre TRUS Bx sonuçları (125) ile RP sonrası sonuçlarının farklı olduğu ortaya konmuştur (126). Buna sebep olarak Pca'nin homojen olmayışı ve multifaktöriyel olmasından meydana geldiği öngörülmüştür. Literatür incelendiğinde RP ile TRUS Bx arasındaki uygunluk %28 ile %68 arasında değişmektedir (127).

Bu çalışmada RP ile TRUS Bx arasındaki uygunluk %76,9 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar Literatür ile kısmen yüksek uyumlu olarak tespit edildi.

TRUS Bx ve RP ile elde edilen uyumsuzluk; örnekleri farklı patolojilerin incelenmesi, GS sonucunun 6-8 gibi dar bir aralıkta tanımlanabilmesi gibi sebeplere yorumlanmıştır (128). TRUS Bx ve RP GS arasındaki farklılığın biyopsinin hangi yöntemle yapıldığına (transperineal, transrektal, transüretral) bağlı olabileceği iddia edilmiştir (129). Transüretral yolla elde edilen spesmenlerde bu farklılık daha çok tespit edilmiştir (130). Bu çalışmadaki her vakada transrektal yolla TRUS Bx alınmış

ve 12 kor biyopsi yapılmış ve tek patolog tarafından değerlendirilmesine bağlanmıştır. Hiçbir transüretal yolla elde edilen spesmen yoktu. Bu da GS arasındaki uyumun literatürden daha yüksek sebebi olarak düşünülmüştür.

Garnett ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada klinik lokalize Pca olan 115 hasta ile çalışılmıştır. RP örneklerinin GS ile TRUS Bx örnekleri GS'ları karşılaştırıldığında, TRUS Bx yapılan hastaların 37'sinde (%32,17) GS'nun daha yüksek bulunduğu ve hastaların 44'ünde (%38,26) ise daha düşük olarak tespit edilmiştir (131). Rajinikanth ve ark.'nın ise 1363 vakayı inceleyen çalışmalarında TRUS Bx ve RP örneklerinde GS %59'unda uyumlu bulunurken, TRUS Bx örneklerinde hastaların %32'sinde düşük, %9'unda yüksek GS'ü izlenmiştir (132). 14839 hastayı içeren bir meta-analizde TRUS Bx, RP GS 'ları arasındaki uyum %63 olarak saptanmıştır. TRUS Bx örneklerinde hastaların %30'unda düşük GS, %7'sinde ise yüksek GS izlenmiştir (133). Özgör ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada RP yapılmış, 73 hasta TRUS Bx sonuçları ile karşılaştırılmış, Hastaların %65,7'sinde TRUS Bx sonrası ve RP sonrası GS'nin değerlerinin uyumlu olduğu görülmüş, TRUS Bx sonrası yapılan değerlendirmede düşük risk grubunda olan 40 hastanın radikal prostatektomi sonrasında gerçekte sekizinin (%20) orta risk grubunda, birinin de (%2,5) yüksek risk grubunda olduğu izlenmiştir (134).

2006 da yapılan bir çalışmada RP VE TRUS Bx GS'ları incelenmiştir. 958 hastanın alındığı bu çalışmada GS<7 uyum oranı %81, GS =7 için %68, GS=8-10 için uyum oranı %70 olarak rapor edilmiştir (135). Bizim çalışmamızda bu çalışmayla GS<7, GS=7, GS=8-10 sonuçları benzer şekilde uyumluluk görüldü.

Bir meta-analizde hastaları GS'larına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplanmış ve GS sonuçlarını karşılaştırılmış. Bu çalışmada GS'larına göre sırasıyla düşük, orta ve yüksek riskde pozitif prediktif değerleri sırasıyla %62 %70 ve %50 olarak rapor edilmiş. Aynı çalışmada TRUS Bx'in duyarlılığı düşük, orta ve yüksek risk için sırasıyla %90, %40 ve %33 olarak rapor edilmiştir (133). D'Amico ve ark. yaptığı sınıflamada biyopsi GS'ye skoruna göre düşük riskli olan hastaların aslında %20'sinin orta riskli, %2,5'inin ise yüksek riskli olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar hekimin seçeceği tedavi yönteminde eksik kalabileceğini iddia etmişlerdir (136).

Bizim yaptığımız çalışmada; Toplam 27 (%69,2) hastanın D'Amico risk sınıflaması pre op ve post op uyumlu olarak bulunmuştur. 3 (%7,7) hastada D'Amico risk sınıflaması pre op düşük dereceli bulunmuş iken, 9 (%23,1) hastada ise preop D'Amico risk sınıflaması post op D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki pozitif prediktif değerimiz düşük, orta ve yüksek risk için sırasıyla %78, %64, %63 olarak bulunmuştur. Bu farklılık hekimlere aslında D'Amico

risk sınıflamasının doğru bir gösterge olduğu ve bazı oranlarda dahi düşük gelebileceğini göstermiştir. D'Amico sınıflaması düşük risklerde uyum iyi iken, orta ve yüksek derecedeki uyum azalmıştır. %23 hastaların gidişi daha iyi olabilir. Yüksek gruptaki hastalar için tedavi yöntemi olan RP akılda tutulmalıdır.

TRUS Bx' de yüksek derecelendirme bazı hastalarda gereksiz veya fazladan tedavilerin uygulanmasına yol açabileceği gibi biyopside düşük derecelendirme ise hastanın RP gibi bir tedavi edilebilir seçeneğinden mahrum kalma sonucunu ortaya koyar. Diğer taraftan son yıllarda, lokalize Pca tedavisinde kullanılan eksternal RT, brakiterapi gibi diğer aktif tedavilerin hastalar tarafından gittikçe yaygınlaştığı izlenmiştir (132). Bu tedaviler ile gerçek bir GS elde edilemez. Tedavi kararını vermede en önemli ve değerli ölçütlerden birisinin biyopsideki GS olduğu ortadadır. Düşük riskli Pca'li hastalarda akla gelebilecek yöntemlerden biri aktif izlemdir. Hastanın küratif amaçlı tedavi ihtimalini kaybetmeden belli aralıklarla PSA ölçümleri, PRM ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edildiği yaklaşımı aktif izlemdir. Bu karar TRUS Bx ve akabindeki GS skoruna göre belirlenmektedir. Bizim çalışmamızda TRUS Bx sonucu düşük riskli gelen hastaların RP sonucuna göre %14,3'ünün orta riskte, %7,1'inin yüksek riskte olduğu izlendi. Dolayısıyla, düşük riskli Pca'li hasta olarak saptanan ama gerçekte orta ve yüksek riskli olan bu hastaların tedavisinde aktif izlem yaklaşımının tercih edilebileceği fakat bazı hastalarda tedavinin yetersiz kalacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

TRUS Bx örneklerinde GS'unun yüksek derecelendirilmesi daha ender görülür. Bu çalışmada TRUS Bx'e göre yüksek riskli hastaların yaklaşık %7'sinin RP sonrası orta riske geçtiği görüldü. TRUS Bx'de GS'unun normalden düşük veya yüksek bulunmasının başka nedeni tersiyer paterndir (147). Bu çalışmaya tersiyer patern dahil edilmedi.

Kurbegovic ve ark. 2091 lokalize prostat kanserli hastayı 10 yıllık takip ile değerlendirdikleri güncel bir çalışmada D'Amico sınıflandırma sistemine göre düşük riskli hastaların %17,9'unda, orta riskli hastaların %31,9'unda ve yüksek riskli hastaların %47,9'unda biyokimyasal nüks meydana geldiği gösterilmiş ve bu gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya koyulmuştur (p <0.0001) (137). Bizim çalışmamızda ise D'Amico risk sınıflaması düşük riskli 1 (%6,3) hastada post op persistan PSA(>0.2) izlenmiştir. D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş 1 (%6,7) hastada post op persistan PSA. Post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuş 4 (%50) hastada post op persistan PSA izlenmiştir. D'Amico risk sınıflaması arttıkça post op persistan PSA oranı arttığı izlenmiştir. Çalışmamızda postop nüks değerlendirilmedi.

İpek ve ark. tarafından yapılan yaklaşık 200 hastayı içeren ve aynı hastalara RP yapılan bir çalışmada, toplamda hastalar ortalama 21 ay takip edilmiş. Birinci ayda 38 hastada 49 komplikasyon izlenmiş. 49 komplikasyondan 42'si minör (%21 Clavien 1-2) ve 6'sı major (%3 Clavien 3-4) ve bir exitus (%0,5 Clavien 5) olarak saptanmış. Öğrenme eğrisi gruplarında, ilk grup için 26 hastada 33 (%16,5) komplikasyon, ikinci grup için 12 hastada 16 (%8) erken komplikasyon görülmüş. 30-90 gün arasında toplam 8 komplikasyon izlenirken, bunların 6'sı grup1, 2'si grup 2'deymiş. 90 gün sonrası toplam 14 komplikasyon görülmüş (138). Bizim çalışmamızda ise; Post op D'Amico risk sınıflaması düşük riskli bulunmuş 1 (%6,3) hastaya internal ürethrotomi yapılmış, 2 (%12,5) hastaya medikal tedavi verilmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması orta riskli bulunmuş 1 (%6,7) hastaya internal ürethrotomi yapılmış, 1 (%6,7) hastaya Kemoterapi veya Radyoterapi verilmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması yüksek riskli bulunmuş 4 (%50) hastada post op ek tedavi olarak Kemoterapi veya Radyoterapi almıştır. Clavien sınıflamasına göre minör komplikasyon 4 hastada (%7,7), majör komplikasyon ise 9 (%15,6) hastada izlenmiştir. 8 (%21) tane hastamızda ise inkontinans gelişmiştir. Post op D'Amico risk sınıflaması arttıkça post op ek tedavi ihtiyacı artmış ilişkili izlenmiştir. Bu da bize D'Amico risk sınıflaması artınca peri operasyon veya post op tedavi ihtiyacının olacağını göstermektedir.

Ayrıca bu çalışmamızda post op Gleason skoru 3+3 bulunan 1 (%5,3) hastada internal ürethrotomi yapılmış, post op Gleason skoru 3+3 bulunan 3 (%15,8) hastaya medikal tedavi verilmiştir. Post op Gleason skoru 3+4 bulunan 1 (%11,1) hastada post op ek tedavi gereksinimi olarak Radyoterapi veya Kemoterapi verilmiştir. Post op Gleason skoru 4+4 bulunan 2 (%33,3) hastada post op ek tedavi gereksinimi olarak Radyoterapi veya Kemoterapi verilmiştir. Post op Gleason skoru 4+5 bulunan 2 (%100) hastada post op ek tedavi gereksinimi olarak Radyoterapi veya Kemoterapi verilmiştir. Literatürde bununla ilgili çalışma bulunamadı. Post op Gleason skoru arttıkça tedavi gereksinimi artmış olduğu ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki Gleason skoru arttıkça ek tedavi gereksiniminin artacağı sonucuna ulaştırmıştır.

Çalışmanın limitasyonları olarak çalışmanın retrospektif dizaynı görülebilir. Ayrıca TRUS Bx 'nin farklı hekimlerce yapılması sonuçları etkileyebilecek diğer bir parametredir. TRUS Bx'in farklı hekimler tarafından yapılması, biyopsiden ve operasyondan alınan örneklerin farklı patoloğlar tarafından incelenmesi sonucu etkileyebilecek diğer sebeplerindendir. Prostat Bx'nin standardizasyonu büyük önem arz etmektedir. Hasta sayısının az olması ve yüksek riskli hasta grubunun diğer gruplara oranla az olması bir başka limitasyon sebebidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak Gleason skorlama sistemi Pca'de tedavi ve prognozu göstermede oldukça mühim bir belirteçtir. Çalışma sonucunda; TRUS Bx spesmenlerinin GS'ları ile RP spesmenlerinin GS'ları arasında kayda değer bir ilişki olduğu; hastaların büyük bir kısmında TRUS Bx GS'u ile RP GS'unun yüksek derecede uyumlu olduğu görüldü. Pre op GS post op tedavi gereksinimi hakkında fikir verir. Aynı zamanda D'Amico sınıflaması pre op ve post uyumu yüksek derecede izlendi. Hastaların önemli bir kısmında post op D'Amico sınıflaması pre op sonucuna göre daha düşük bulundu. D'Amico sınıflaması hekimin tedavi planına ışık tutar. Buna rağmen TRUS Bx ve RP spesmenlerinin birbirleriyle ilişkisine yönelik çalışmaların artırılmasıyla, hastalığın tedavi ve takibine olumlu katkıları olacaktır.

Kaynakça

1. ARNOLD, Melina, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer*, 2015, 51.9: 1164-1187.
2. 2010., Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı: Sağlık İstatistikleri Yıllığı.
3. sunumlar/210800.pdf., Zorlu F. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK). <http://uroonkoloji9.naklenkongre.com/>.
4. JEMAL, Ahmedin, et al. Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2006, 56.2: 106-130.
5. Dinçel Ç. Üroonkoloji, Prostat kanserinde biyopsi. 1.Baskı. İzmir, Meta Basım.
6. MIKAMI, Yoshiki, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Human pathology*, 2003, 34.7: 658-665.
7. GLEASON, Donald F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.*, 1966, 50: 125-128.
8. MEIERS, Isabelle, WATERS, David J. ve BOSTWICK, David G. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: review 2007. *Urology*, 2007, 70.6: S3-S8.
9. LIU, Wennuan, et al. Erratum: Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer (*Nature Medicine* (2009) 15 (559-565)). *Nature medicine*, 2009, 15.7: 819.
10. BALBAY, M. Derya. Prostat. Güneş, 2008.
11. De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY, et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *American Journal of Surgical Pathology*. 2006 Oct ve 30(10):1281–91.
12. Tanagho EA. Ürogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, M.J.S.G.Ü., On Yedinci Türkçe Baskı,2009 pp: 349.
13. Greene DR, Fitzpatrick JM, Scardino PT. Anatomy of the prostate and distribution of early prostate cancer. *Seminars in Surgical Oncology*. 1995 ve 11(1):9–22.

14. Carter HB, Loeb S. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia ve 56–9., 2014. p.
15. Swanson GP, Hubbard JK. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2013 ve 11(4):431–40.
16. Tanagho EA, Anatomy of the genitourinary tract ve Smith’s General Urology, ed 14, Nonvank, Appleton & Lange, 1995:1-16.
17. Ankara, Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı. ve 1998.
18. Kenneth Iczkowski, M.D.P.F., last major update February 2016. (c) 2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.
19. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1997 ve 24(2):247–52.
20. 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 ve 71(4):618–29.
21. Hacıkamiloğlu E, Boztaş G, DüNDAR S, Utku EŞ, Ergün AK, Seviç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye Kanser İstatistikleri. İrfan ŞENCAN BK, editor. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ve p., 2017. 32.
22. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018 ve 8(12).
23. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology*. 2008 ve 15(1):3866-71.
24. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men’s health*. 2018 ve 12(6):1807-23.
25. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 2006. 11(5): p. 1388-413.

26. Society, A.C., Cancer Facts & Figures 2017. 2017, American Cancer Society Atlanta, GA.
27. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*, 2012. 4: p. 1.
28. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer*.2004. 101:2371-490.
29. Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *Prostate* 1993 ve 183-97., 22:.
30. Lippman, S.M., et al., Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*, 2009. 301(1): p. 39-51.
31. Esposito, K., et al., Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2013. 36(2): p. 132-139.
32. Calle, E.E., et al., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1625-38.
33. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL JR et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun, 143(6):1146-52 ve 4., discussion 1152.
34. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: Clinical and anatomical correlations. *Journal of Urology*. 1986 ve 136(6):1228-30.
35. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 ve 74., 42:365-.
36. LILJA, H. ve ABRAHAMSSON, P.-A. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *The Prostate*, 1988, 12.1: 29-38.
37. IRANI, Jacques, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *The Journal of urology*, 1997, 157.4: 1301-1303.

38. CATALONA, William J., et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New England journal of medicine*, 1991, 324.17: 1156-1161.
39. GREENE, Kirsten L., et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *The Journal of urology*, 2013, 189.1: S2-S11.
40. VAN RENTERGHEM, Koenraad, et al. A new algorithm in patients with elevated and/or rising prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and negative multisite prostate biopsies. *International urology and nephrology*, 2010, 42.1: 29-38.
41. ARLEN, Philip M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of urology*, 2008, 179.6: 2181-2186.
42. BENSON, Mitchell C. ve OLSSON, Carl A. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 1994, 74.6: 1667-1673.
43. GJERTSON, Carl K. ve ALBERTSEN, Peter C. Use and assessment of PSA in prostate cancer. *Medical Clinics*, 2011, 95.1: 191-200.
44. CATALONA, William J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*, 1998, 279.19: 1542-1547.
45. MOUL, Judd W., et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *Jama*, 1995, 274.16: 1277-1281.
46. THOMPSON, Ian M., 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: 2239-2246.
47. HODGE, Kathryn K., et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*, 1989, 142.1: 71-74.
48. LEE, Fred, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology*, 1989, 170.3: 609-615.
49. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review *J Urol*, 175 (2006), pp. 1605-1612.
50. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 2013 ve 189:2039-2046.

51. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Journal of the Canadian Urological Association*. 2013 ve 7(5-6):E293-8.
52. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European urology*. 2011 ve 59(1):61-71.
53. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: Present role and future perspectives. *Urologia Internationalis*. 2011 ve 86(4):373-82.
54. DeMarzo, A.M., et al., Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet*, 2003. 361(9361): p. 955-64.
55. 2011, Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Annales de pathologie*. ve Suppl):20-6., 31(5).
56. Gleason, D.F., Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 1966. 50(3): p. 125-8.
57. 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 definition of grading patterns and proposal for a new grading.
58. 2010, Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *Journal of Urology*. ve 183(2):433-40.
59. Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014. p: 362.
60. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*. 2016 ve 70(1):106-19.
61. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005 ve 29.

62. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*. 2016 ve 69(3):428–35.
63. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: Current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology*. 2016 ve 11(1):25.
64. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: Accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001 ve 220(3):757–64.
65. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007 ve 243(1):28–53.
66. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: Impact on prostate cancer detection. *Prostate*. 2007 ve 67(14):1537.
67. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: Preliminary experience. *BJU International*. 2007 ve 100(1):42–6.
68. Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, Taplin ME, Oh WK, Van Den Abbeele AD, et al. Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *American Journal of Roentgenology*. 2012 ve 199(2):367–72.
69. De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2014 ve 202(2):343–51.
70. Bomers JGR, Barentsz JO. Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS. *BioMed Research International*. 2014 ve 2014:431680.
71. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: Present role and future perspectives. *Urologia Internationalis*. 2011 ve 86(4):373–82.
72. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA 2011 ve 77(2):340–5.

73. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: A systematic review. *European Urology*. 2015 ve 67(4):627–36.
74. Hambrock, T., et al., Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *Journal of Urology*. 2010 ve 520-7., 183(2):.
75. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*. 2012 ve 22(4):746–57.
76. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: What you need to know. Vol. 70, *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd ve 1165–76., 2015. p.
77. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal of Radiology*. 2010 ve 73(3):461–9.
78. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*. 2004 ve 24(2):523–43.
79. Strauss, H.W., et al., *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications*. 2012: Springer Science & Business Media.
80. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *European Urology*. 2007 ve 51(6):1511–21.
81. 2014, Conti M. New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI Physics*. ve 1(1):1–11.
82. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis.
83. Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, et al. Value of ¹¹C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007 ve 34(1):45–53.
84. 77. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET Imaging in Prostate Cancer: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013 ve 13(8):951–62.

85. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical Cancer Research*. 1997 ve 3(1):81–5.
86. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka K. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *Prostate*. 2014 ve 74(6):659–68.
87. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: A study of 184 cases. *Cancer*. 1998 ve 82(11):2256–61.
88. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010 ve 53(14):5333–41.
89. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the.
90. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017 ve 44(6):1014–24.
91. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2012 ve 23(4):688–97.
92. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: Biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *Jou*.
93. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of ⁶⁸Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high.
94. Chun FKH, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy - Long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2006 ve 24(3):273–80.

95. 2000, Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *Journal of Urology*. ve 163(6):1632–42.
96. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Conse.
97. Evangelista L, Zattoni F, Rossi E, Karnes RJ, Lowe V. Early detection of prostate cancer relapse by biochemistry and diagnostic imaging. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015 ve 59(4):359–73.
98. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, et al. 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015 ve 56(7):1003–10.
99. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015 ve 56(5):668–74.
100. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imagi*.
101. 2015, Pospihalj B. Staging of prostate cancer: A review with reference for further refinement. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*. ve 37(1):69–74.
102. Carter HB, Loeb S. Early Detection, Diagnosis and staging of prostat cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia ve 2763–70., 2014. p.
103. Chou R, LeFevre ML. Prostate cancer screening - The evidence, the recommendations, and the clinical implications. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011 ve 306(24):2721–2.
104. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Current Opinion in Urology*. 2014 ve 24(3):288–92.

105. SERKAN İRFAN, K. Ö. S. E. Üriner Biyobelirteçler. Türkiye Klinikleri J Vet Sci, 2015, 6.1: 7-18.
106. WALZ, Jochen, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25.24: 3576-3581.
107. BIANCO JR, Fernando J., SCARDINO, Peter T. ve EASTHAM, James A. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). Urology, 2005, 66.5: 83-94.
108. YAXLEY, John W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. The Lancet, 2016, 388.10049: 1057-1066.
109. CLAVIEN, Pierre-Alain, SANABRIA, Juan R. ve STRASBERG, Steven M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. surgery, 1992, 111.5: 518-526.
110. FRAASS, Benedick A., et al. A computer-controlled conformal radiotherapy system I: Overview. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1995, 33.5: 1139-1157.
111. ZELEFSKY, Michael J., et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Physics, 2008, 70.4: 1124-1129.
112. ZELEFSKY, Michael J., et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. The Journal of urology, 2006, 176.4: 1415-1419.
113. LING, C. Clifton, YORKE, Ellen ve FUKS, Zvi. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland?. Radiotherapy and oncology, 2006, 78.2: 119-122.
114. ZIETMAN, Anthony L., et al. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1995, 32.2: 287-292.

115. KUPELIAN, Patrick A., et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy \geq 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. 2004, 58.1: 25-33.
116. DAVIS, Brian J., et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2012, 11.1: 6-19.
117. HAUSWALD, Henrik, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2016, 94.4: 667-674.
118. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urologia Internationalis*. 2001 ve 66(3):135–9.
119. ABRAHAMSSON, Per-Anders. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*, 2010, 57.1: 49-59.
120. RAMSAY, Craig R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2015, 19.49: 1.
121. AUS, Gunnar. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *European urology*, 2006, 50.5: 927-934.
122. FERNANDES, E. T., et al. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer?. *British journal of urology*, 1997, 79.4: 615-617.
123. THICKMAN, David, et al. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *The Journal of urology*, 1996, 156.1: 110-113.
124. GARNETT, John E., OYASU, Ryoichi ve GRAYHACK, John T. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology*, 1984, 131.4: 690-693.
125. NOGUCHI, MASANORI, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *The Journal of urology*, 2001, 166.1: 10.

126. GROSSFELD, GARY D., et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *The Journal of urology*, 2001, 165.3: 8.
127. SAN FRANCISCO, Ignacio F., et al. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 2003, 169.1: 136-140.
128. GARNETT, John E., OYASU, Ryoichi ve GRAYHACK, John T. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology*, 1984, 131.4: 690-693.
129. KÖKSAL, I. T., et al. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *European urology*, 2000, 37.6: 670-674.
130. MILLS, Stacey E. ve FOWLER JR, Jackson E. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer*, 1986, 57.2: 346-349.
131. GARNETT, John E., OYASU, Ryoichi ve GRAYHACK, John T. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology*, 1984, 131.4: 690-693.
132. RAJINIKANTH, Ayyathurai, et al. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*, 2008, 72.1: 177-182.
133. COHEN, Michael S., et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *European urology*, 2008, 54.2: 371-381.
134. ÖZGÖR, Faruk, et al. Prostat Kanserinde İğne Biyopsi ve Radikal Prostatektomi Örneklerinden Elde Edilen Gleason Skorları Arasında Uyum Var mı?. *Med Bull Haseki*, 2016, 54: 32-5.
135. Epstein JI, Netto GJ. *Biopsy interpretation of the prostate*. 4th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ve 2008, pp 358.
136. D'AMICO, Anthony V., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 1998, 280.11: 969-974.

137. KURBEGOVIC, Sorel, et al. The risk of biochemical recurrence for intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy. Scandinavian journal of urology, 2017, 51.6: 450-456.

138. İPEK, Cem, BUĞDAY, Muhammet Serdar ve KÜÇÜK, Eyüp Veli. Öğrenme Eğrisinde Robotik Radikal Prostatektomi Sonrası Komplikasyonların Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi, 2015, 22.4: 230-234.

139. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review J Urol, 175 (2006), pp. 1605-1612.

