



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE EğİTİM
VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİLİ HASTALARDA
PERİNÖRAL İNVAZYONUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Vusal RZAYEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİLİ HASTALARDA
PERİNÖRAL İNVAZYONUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Vusal RZAYEV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selahattin BEDİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ ve EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2.2. Etiyoloji.....	4
2.2.3. Klinik Bulgular.....	4
2.2.4. Tanı.....	5
2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	7
2.2.6. Prostat Biyopsisi ve Patolojik İnceleme.....	8
2.2.7. Evreleme ve Risk Sınıflaması	12
2.2.8. Tedavi Yöntemleri.....	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. RADİKAL PROSTATEKTOMİ OPERASYONU VE PATOLOJİK İNCELEME.....	17
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18

4.BULGULAR.....	18
5.TARTIşMA.....	34
6.SONUÇ.....	37
7.KAYNAKLAR.....	38
8.ÖZGEÇMİş.....	49
9.EKLER.....	50



TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitimim süresince engin bilgileri ile her daim yol gösteren ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım S.B.Ü. Gülhane E.A.H. Üroloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selahattin Bedir'e;

Tez çalışmam sırasında çok emeği geçen Üroloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Turgay Ebiloğlu'na;

Asistanları olmaktan gurur duyduğum S.B.Ü. Gülhane E.A.H. Üroloji Kliniği'nin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. İ. Yaşar Özgök, Prof. Dr. Mesut Gürdal, Prof. Dr. Ö. Faruk Karataş, Prof. Dr. C. Serkan Gökkaya, Prof. Dr. Cengiz Kara ve Prof. Dr. H. Gürdal İnal'a;

Asistanlığım boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın abilerim Doç. Dr. Emrah Coğuplugil, Doç. Dr. Cihat Özcan, Doç. Dr. Selçuk Sarıkaya, Op. Dr. F. Yavuz İlki, Op. Dr. Yusuf K. Topçu ve rahmetli Op. Dr. H. Kürşat Avcı'ya;

Asistanlığım boyunca her daim yanımda olan değerli arkadaşlarım Gülhane E.A.H. Üroloji A.D. asistanları Dr. Can Sicimli, Dr. Senan Asgerli, Dr. Doğucan Nuri Uğur, Dr. Volkan Demirci, Dr. Nuriye Gül Bulut, Dr. Özgür Çınar, Dr. Çetin Kocabıyık, Dr. Oğuzhan İ. Kallimci, Dr. Berat Bener, Dr. Hamdi Göz, Dr. Burak Ünal, Dr. M. Selçuk Buyantemur, Dr. Burak Topçu, Dr. İpek Şen, Dr. Selçuk Sarıkaya'ya;

Üroloji Kliniğinde beraber çalışıp iyiyi ve kötüyü beraber paylaştığımız tüm klinik ve ameliyat hemşireleri, hasta bakım ve ameliyathane personelleri, sağlık teknisyenleri ve temizlik görevlilerine;

Beni her zaman destekleyen, onurlu ve vicdanlı bir insan olarak yetiştiren, hayatımın her yeni aşamasında yanımda olan, bugünlere gelmemde karşılığı ödenmez emeği olan annem Maynise Rzayeva, babam İnşalla Rzayev ve kardeşim Arzu Rzayeva'ya;

Son olarak da her daim yanımda olan bana ilham veren, hayatımın bana en güzel hediyeleri olan oğullarım Murad ve Polad'ın annesi, canım eşim Hanım'a;

Sonsuz sükran, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR LİSTESİ

RRP: Robotik Radikal Prostatektomi

PNİb: Perinöral İnvazyon biyopside

PNİp: Perinöral İnvazyon prostatektomide

FDG: Florodeoksiglukoz

Ga: Galyum

NS: Sinir koruyucu cerrahi

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği -International Society of Urological Pathology

LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

MpMRG: Multiparametrik prostat Manyetik Rezonans Görüntülemesi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PI-RADS: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Data Sistemi

PSA: Prostat spesifik antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

RT: Radyoterapi

TNM: Tumor Node Metastasis

PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi

PRM: Parmakla rektal muayene

TRUS: Transrektal ultrasonografi

TUR-P: Transüretral rezeksiyon-prostat

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Düşük PSA değerleri ile ilişkili olarak sistemik prostat biyopsisi ile tanımlanan prostat kanseri riski.....	5
Tablo 2. Gleason skorlarına göre ISUP derecelendirme sistemi grupları.....	10
Tablo 3. Prostat kanseri 2017 TNM sınıflaması.....	12
Tablo 4. D'amico Risk Sınıflaması.....	13
Tablo 5. Prostat kanserinde ertelenmiş tedavi yaklaşımları.....	14
Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	18
Tablo 7. Hastaların görüntüleme bulguları.....	19
Tablo 8. Hastaların cerrahi öncesi histopatolojik özellikleri.....	20
Tablo 9. Hastaların cerrahi öncesi Gleason skorlarına göre perinöral invazyon ve nüks sıklıkları	21
Tablo 10. Cerrahi öncesi tümör evresi	21
Tablo 11. Cerrahi sonrası histopatolojik özellikler ve nüks varlığı	22
Tablo 12. Hastaların cerrahi sonrası Gleason skorlarına göre perinöral invazyon ve nüks sıklıkları.....	22
Tablo 13. Perinöral invazyon varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması	23
Tablo 14. Perinöral invazyon varlığına göre görüntüleme bulgularının karşılaştırılması.....	24
Tablo 15. Perinöral invazyon varlığına göre cerrahi öncesi histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 16. Perinöral invazyon varlığına göre tümör evrelerinin karşılaştırılması	26
Tablo 17. Perinöral invazyon varlığına göre cerrahi sonrası histopatolojik tümör özellikleri ve nüks varlığının karşılaştırılması.....	27
Tablo 18. Nüks varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması.....	27
Tablo 19. Nüks varlığına göre görüntüleme bulgularının karşılaştırılması...	28
Tablo 20. Nüks varlığına göre cerrahi öncesi histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması.....	29
Tablo 21. Nüks varlığına göre tümör evrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 22. Nüks varlığına göre cerrahi sonrası histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 23. Perinöral invazyon varlığına göre nüks sürelerinin dağılımı.....	31
Tablo 24. Nüks varlığında belirleyici olabilecek faktörlerin multivaryant analizi.....	33
Tablo 25. Perinöral invazyon varlığında belirleyici olabilecek faktörlerin multivaryant analizi.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prostatın zonal anatomisi.....	3
Şekil 2. Tümör hücreleri ve sinirler arasındaki dinamik sinyal etkileşimi.....	11
Şekil 3. Hastaların nüks zamanları	23
Şekil 4. Hastaların perinöral invazyon varlığına göre nüks sürelerinin Kaplan Meier rafığı.....	32



ÖZET

Robotik Radikal Prostatektomi yapılan hastalarda Perinöral İnvazyonun prognoz üzerine etkisi

Amaç: Serum prostat spesifik antijen (PSA) testinin artan takibi ile birlikte artan sayıda asemptomatik erkeğe transrektal ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsilerini takiben klinik olarak lokalize prostat kanseri teşhisi konmaktadır. Bireysel tümörlerin biyolojik potansiyelinin daha iyi anlaşılması, daha iyi karar verilmesini sağlayacaktır ancak yoğun araştırmalara rağmen dünya çapında rutin kullanımda biyopsi kaynaklı tek prognostik faktör Gleason derecelendirmesidir. Ancak her derece için hayatta kalma olasılıkları aralığı oldukça geniştir. Bununla birlikte, prostat kanserinin, prostattan pelvik pleksusa giden prostatik sinirleri invaze etme ve büyüme eğilimi gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir. Perinöral invazyon (PNİ) olarak bilinen bu fenomenin klasik olarak sinirlerin kanser hücrelerine prostattan düşük dirençli bir çıkış yolu sağlaması nedeniyle meydana geldiği düşünülürken, son çalışmalar daha dinamik bir etkileşim göstermektedir. Bu çalışmada sinir koruyucu cerrahi olan Robotik Radikal Prostatektomi yapılan hastalarda PNİ'nin prognoz üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2016 ile Aralık 2021 tarihleri arasında S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji kliniğine başvuran, PSA yüksekliği nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi uygulanması sonucu prostat kanseri tanısı alan ve RRP operasyonu uygulanan 106 hastanın preoperatif ve postoperatif PSA değerleri, mpMRG verileri, biyopsi ve ameliyat sonrası patoloji verileri ve bunlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada cerrahi sonrası patolojik değerlendirmede perinöral invazyon varlığına göre olguların çeşitli tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldı. Perinöral invazyon izlenenlerde PSAD seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi ($p=0,031$). Ancak PNİ izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında diğer tanımlayıcı özellikler açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Perinöral invazyon varlığına göre olguların görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. mpMRG’de perinöral invazyon izlenenlerde nodül yapısında lezyonların oranı daha fazla iken ($p=0,138$), sınır vermeyen hipointens alan yapısından izlenen lezyonların oranı daha azdı ($p=0,028$). Ayrıca perinöral invazyon izlenenlerde PIRADS ≥ 3 olan olguların oranı daha fazla idi ($p=0,048$).

Cerrahi öncesi patolojik değerlendirmede perinöral invazyon varlığına göre olguların tümör ile ilişkili özellikleri analiz edildi. Perinöral invazyon izlenenlerde cerrahi öncesi biyopsi materyalindeki tümör yüzdesi anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,001$). Ancak biyopsi materyaliyle hesaplanan Gleason skorları açısından farklılık izlenmedi.

Perinöral invazyon varlığına göre cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları ve biyokimyasal nüks varlığı analiz edildi. Perinöral invazyon izlenen hastalarda Gleason skoru 7 ve üzerinde olanların oranı daha yüksekti ($p=0,028$). Perinöral invazyon grubunda tümör yüzdesi daha yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca patolojik değerlendirmede cerrahi sınırda tümör varlığı daha fazla ($p=0,009$) idi. Perinöral invazyon izlenenlerin %21,1’inde, izlenmeyenlerin ise %6,7’sinde biyokimyasal nüks izlenmişti. Ancak gruplar arasındaki fark anlamlılık sınırına ulaşmamıştı ($p=0,076$).

Perinöral invazyon varlığına göre biyokimyasal nüks süreleri Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi. Perinöral invazyon izlenenlerde ortalama biyokimyasal nüks süresi $69,6 \pm 2,5$ ay, izlenmeyenlerde ise $78,6 \pm 2,3$ ay idi. Ancak biyokimyasal nüks süreleri açısından izlenen farklılık anlamlılık sınırına ulaşamasa da PNİ varlığında biyokimyasal nüks 9 ay daha erken izlenmiştir.

Biyokimyasal nüks varlığında belirleyici olabilecek parametreler multivaryant analizlerde değerlendirildi. Multivaryant analizlerde bağımsız değişkenler, klinik açıdan önemine ve univaryant analizlerden elde edilen sonuçlara göre seçildi. Multicollinearity sorunu sonrasında nihai modelde yaş, PSAD, tümör yüzdesi, Gleason skoru, cerrahi sınırda tümör varlığı ve perinöral invazyon yer almaktaydı (Nagelkerke $R^2=0,155$, $p<0,001$). Ancak oluşturulan modelde biyokimyasal nüks varlığında hiçbir parametrenin belirleyici olmadığı izlendi.

Sonuç: Biyopside PNİ (PNİb) varlığı postoperatif PNİ (PNİp) varlığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. PNİp biyolojik olarak agresif tümör özellikleri ile önemli ölçüde ilişkiliydi ancak prostat kanseri olan hastalarda biyokimyasal serum PSA nüksü veya prognoz açısından prognostik faktör değildi. PNİp'nin prognostik değeri, biyokimyasal serum PSA nüksü için istatistiksel olarak anlamlı olmaması ile beraber çalışmamızda biyokimyasal serum PSA nüksü için istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör belirleyemedik. Bununla beraber PNİ varlığında biyokimyasal serum PSA nüksü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 9 ay daha erken izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Perinöral İnvazyon, Robotik Radikal Prostatektomi

ABSTRACT

The effect of perineural invasion on prognosis in patients undergoing robotic radical prostatectomy

Aim: With increased monitoring of serum prostate-specific antigen (PSA) testing, an increasing number of asymptomatic men are being diagnosed with clinically localized prostate cancer following transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. A better understanding of the biological potential of individual tumors will enable better decision making, but despite intensive research, Gleason grading is the only biopsy-derived prognostic factor in routine use worldwide. However, the range of survival probabilities for each grade is quite wide. However, it has long been known that prostate cancer tends to invade and grow along the prostatic nerves that run from the prostate to the pelvic plexus. While this phenomenon, known as perineural invasion (PNI), is classically thought to occur because nerves provide cancer cells with a low-resistance exit route from the prostate, recent studies show a more dynamic interaction. This study aimed to determine the effect of PNI on prognosis in patients who underwent Robotic Radical Prostatectomy, a nerve-sparing surgery.

Materials and Methods: Preoperative and postoperative PSA values, mpMRI data, biopsy and postoperative pathology data and the relationships between them of 106 patients who applied to the urology clinic of SBU Gülhane Training and Research Hospital between September 2016 and December 2021, were diagnosed with prostate cancer as a result of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy due to high PSA and underwent RRP surgery.

Results: In the study, the descriptive characteristics of the cases were compared according to the presence of perineural invasion in the postoperative pathological evaluation. It was observed that the PSAD level was significantly higher in those with perineural invasion ($p=0.031$). However, no significant difference was observed between the PNI positive and negative groups in terms of other descriptive characteristics.

Imaging findings of the cases were compared according to the presence of perineural invasion. In those with perineural invasion on MR imaging, the rate of lesions with borderless hypointense areas was lower ($p=0.028$). Additionally, the rate of PIRADS ≥ 3 cases was higher in those with perineural invasion ($p=0.048$).

Tumor-related features of the cases were analyzed according to the presence of perineural invasion in the preoperative pathological evaluation. The percentage of tumor in the preoperative biopsy material was significantly higher in patients with perineural invasion ($p=0.001$). However, no difference was observed in terms of Gleason scores calculated from biopsy material.

The distribution of tumor stages was analyzed according to the presence of perineural invasion. However, no significant difference was observed.

Postoperative histopathology results and the presence of recurrence were analyzed according to the presence of perineural invasion. The rate of Gleason scores of 7 and above was higher in patients with perineural invasion ($p=0.028$). However, no difference was observed in terms of perineural invasion between those with a Gleason score of 6 (3+3) and 7 (3+4). The tumor percentage was higher in the perineural invasion group ($p<0.001$). In addition, the presence of tumor at the surgical margin was more common in pathological evaluation ($p = 0.009$). Recurrence was observed in 21.1% of those with perineural invasion and in 6.7% of those without. However, the difference between the groups did not reach the significance limit ($p = 0.076$).

Recurrence times according to the presence of perineural invasion were evaluated with Kaplan Meier analysis. The mean recurrence time was 69.6 ± 2.5 months in those with perineural invasion and 78.6 ± 2.3 months in those without. However, the difference observed in terms of recurrence times did not reach the significance limit.

Parameters that may be predictive of the presence of relapse were evaluated in multivariate analyses. In multivariate analyses, independent variables were selected according to their clinical importance and the results obtained from univariate analyses. After the multicollinearity issue, the final model included age, PSAD, tumor

percentage, Gleason score, presence of tumor at the surgical margin and perineural invasion (Nagelkerke $R^2=0.155$, $p<0.001$). However, in the model created, it was observed that no parameter was predictive of the presence of recurrence.

Conclusion: We found that PNIB was statistically significant in predicting PNIP. PNIP was significantly associated with biologically aggressive tumor patterns, but biochemical serum PSA was not a prognostic factor for recurrence or prognosis in patients with prostate cancer. Although the prognostic value of PNIP was not statistically significant for biochemical serum PSA recurrence, we could not determine a statistically significant prognostic factor for biochemical serum PSA recurrence in our study. However, in the presence of PNI, biochemical serum PSA recurrence is observed 9 months earlier, although it is not statistically significant.

Keywords: Prostate cancer, Perineural Invasion, Robotic Radical Prostatectomy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serum prostat spesifik antijen (PSA) testinin artan takibi ile birlikte artan sayıda asemptomatik erkeğe transrektal ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsilerini takiben klinik olarak lokalize prostat kanseri teşhisi konmaktadır (1). Prostat kanserinin değişken doğal öyküsü nedeniyle tedavi seçenekleri aktif gözetimden farklı radikal tedavi biçimlerine kadar uzanır ve bunların tümü önemli yan etkilerle ilişkilidir (2). Bireysel tümörlerin biyolojik potansiyelinin daha iyi anlaşılması; daha iyi karar verilmesini sağlayacaktır (3) ancak yoğun araştırmalara rağmen (4-6) dünya çapında rutin kullanımda biyopsi kaynaklı tek prognostik faktör Gleason derecelendirmesidir (7). Ancak her derece için hayatta kalma olasılıkları aralığı oldukça geniştir.(8)

Tümör davranışının önemli bir belirleyicisi; bazal membranları kırma ve orijin organın sınırlarının dışına yayılma yeteneğidir. Klasik tümör metastazı paradigması, tümörün kan damarları ve lenfatik kanallar yoluyla yayılmasıdır. Bununla birlikte prostat kanserinin, prostattan pelvik pleksusa giden prostatik sinirleri invaze etme ve büyüme eğilimi gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir (9). Perinöral invazyon (PNİ) olarak bilinen bu fenomenin klasik olarak sinirlerin kanser hücrelerine prostattan düşük dirençli bir çıkış yolu sağlaması nedeniyle meydana geldiği düşünülürken son çalışmalar daha dinamik bir etkileşim göstermektedir (10-12). Sinirlere komşu olan prostat kanseri hücreleri, daha uzakta bulunanlara göre daha fazla proliferasyon gösterir (13,14). Görüntü analizi ile değerlendirilen kapsüler sinir sayısının da prostat tümörüne komşu bölgelerde normal dokudan önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu da sinir büyümesinin indüklendiğini düşündürmektedir (15). Böylece perinöral boşluk, hem kanserin yayılmasını hem de büyümesini destekleyen bir mikro çevre olabilir (16).

PNİ'nin prostat kanseri davranışının potansiyel bir belirleyicisi olması biyolojik olarak akla yatkın olmasına rağmen PNİ ve prostat kanseri ilerlemesi arasındaki bir ilişki tartışma konusu olmaya devam etmektedir ve PNİ, prostat kanseri patoloji raporlarında rutin olarak rapor edilmemektedir. Bazı çalışmalar PNİ ile prostat kanseri sonuçları arasında bir ilişki bulamamış olsa da, diğer birçok çalışma hem

biyopsi hem de prostatektomi numunelerinde PNI tespitinin klinik önemini göstermiştir.

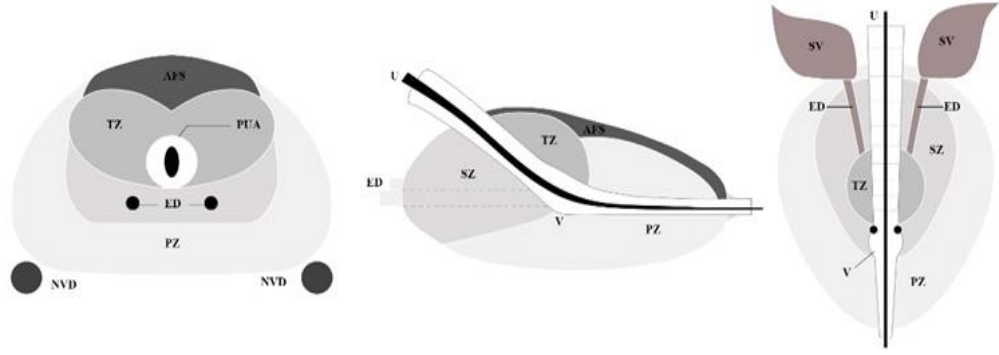
Bu çalışmada sinir koruyucu cerrahi olan RRP yapılan hastalarda PNI'nin prognoz üzerine etkisine bakılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT ANATOMİSİ ve EMBRİYOLOJİSİ

Prostat, mesane ve ürogenital diyafram arasında yerleşen, fibromusküler stroma içerisine geçmiş epitelyal salgı bezlerinden oluşan konik şekilli bir bezdir. Posterior komşuluğunda rektum, anterior ve lateral komşuluğunda hakiki pelvis yapıları yer almaktadır. Rektum ile prostat arasında Denonvillier fasyası uzanarak seminal vezikülü rektumdan ayırmakta ve prostat kanserinin yayılımını engelleyen doğal bariyer olarak görev almaktadır (17). Prostat glandüler kısım embriyolojik olarak ürogenital sinüsten köken almakta; fibromusküler stroma ise mezodermden gelişmektedir. Prostat salgısının üretraya ulaşmasını sağlayan ejakülatuar kanallar ise Wolf kanalından gelişmektedir (18).

Prostat, farklı histolojik ve fizyolojik özellikleri doğrultusunda McNeal tarafından beş farklı zona ayrılmıştır (Şekil 1). Prostatın posterolateralinde yer alan periferik zon glandüler prostatın %70'ini oluşturmaktadır, kanalları üretranın lateraline ve verumontanumun distaline lateral olarak açılmaktadır. Hemen hemen tüm prostatik kanserler bu zondan gelişmektedir. Santral zon, ejakülatör kanalları çevreleyerek glandüler prostatın %25'ini oluşturmakta ve glandüler kanalları ejakülasyon kanalı ağızlarının yakınında ortaya çıkar. Transizyonel zon prostatik üretrayı saran, glandüler prostatın %5'ini içeren ve benign prostat hiperplazisinin geliştiği bölümdür. Anterior fibromusküler stroma, bağ ve kas dokusu yapısında prostatın tüm ön yüzeyini kalın, glandüler olmayan bir önlük olarak kaplar. Periüretral alan prostatik üretrayı saran küçük bir geçiş bölgesi ve birkaç periüretral kanaldan meydana gelir. Prostatik üretral segment, distal segmente 35 derecelik bir açı yaparak anteriora doğru bükülür (19).



Şekil 1. Prostat zonal anatomisi (TZ: transizyonel zon, PZ: periferel zon, SZ: santral zon, AFS: anterior fibromusküler stroma, PUA: periüretral alan, U: üretra, ED: ejakulatuar duktuslar, V: verumontanum, SV: seminal veziküller, NVD: Nörovasküler demet. (Kaynak: Sicimli Can, Prostat kanseri evrelemesinde prostat MR görüntülemesi ve galyum-68 PSMA PET/BT bulgularının karşılaştırılması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıpta uzmanlık tezi,2023)

Prostatın arterial dolaşımı internal iliak arterin dalları olan inferior vezikal arter, internal pudental arter ve orta rektal arterden sağlanmaktadır. Venöz drenaj prostatın anterolateralinde oluşan dorsal venöz kompleksi vasıtası ile olmaktadır. Bu venöz komplekse penisin dorsal veni de drene olmaktadır. Venöz kompleks takiben vezikal ve internal iliak venlere drene olur. Lenfatik drenaj çoğunlukla eksternal iliak lenf, obturator ve presakral lenf nodlarına olmakta seminal vezikül çevresi dolaşım bazen internal iliak lenf nodlarına da drene olabilmektedir (20). Nöronal innervasyon pelvik pleksus tarafından sağlanmaktadır. Sinir ve damar yapıları prostatın posterolateral kısmında saat 5-7 hizasında nörovasküler demet oluşturmaktadır (21).

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir (1). Ülkemizde yapılan bir çalışma ile insidansı 35/100.000 olarak saptanmıştır (22). İnsidansı farklı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek oranda Avusturalya, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika bölgelerinde, en düşük oranda ise doğu ve güney Asya’da görülmektedir (23).

2.2.2. Etiyoloji

Prostat kanseri için iyi bilinen üç risk faktörü mevcuttur: artan yaş, etnik köken ve genetik yatkınlık (24,25). Batıya yerleşmiş Afrika kökenli erkekler; biyolojik, çevresel, sosyal ve sağlıkla ilgili faktörlerin birleşiminden dolayı daha olumsuz sonuçlar göstermektedir (26). Bununla birlikte prostat kanserli erkeklerin yalnızca küçük bir alt grubunda gerçek kalıtsal hastalık olduğu bildirilmiştir (aynı ailede ≥ 3 vaka, birbirini takip eden üç nesilde PCa veya <55 yaşlarında PCa tanısı alan $\geq$ iki erkek). Kalıtsal prostat kanseri, hastalığın daha erken yaşta başlamasıyla ilişkili olup hastalığın agresifliği ve klinik seyri açısından farklılık göstermemektedir (24,27).

Genetik çalışmalarda yaygın olarak BRCA2 (%4,5), CHEK2 (%2,2), ATM (%1,8) ve BRCA1'de (%1,1) genlerinde patolojik varyantlar tanımlanmıştır (28).

Çalışmalarda çok çeşitli çevresel faktörlerin prostat kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğu tartışılmıştır (29). Metabolik sendrom, obezite, diyabet/metformin kullanımı, kolesterol düzeyleri/statin kullanımı, diyet faktörleri, hormonal aktif ilaçlar (testosteron, 5-alfa redüktaz inhibitörleri) üzerine en çok çalışma yapılmış diğer faktörlerdir. Ancak şu anda bilinen hiçbir etkili önleyici diyet veya farmakolojik öneri mevcut değildir.

2.2.3. Klinik Bulgular

Prostat kanseri ilk aşamalarda neredeyse asemptomatik seyri nedeniyle tanı alt üriner sistem belirtileri ile gelen hastada klinik şüphe üzerine yapılan prostat biyopsisi ile konmaktadır. İleri aşamada belirtiler yalnızca tümör komşu organları etkilediğinde veya metastazların (çoğunlukla iskelet kemikleri) varlığında ortaya çıkar. İdrar ve menide kan görülmesi tümörün üretra, mesane veya seminal veziküllerdeki damarlara zarar verdiğini gösterir. Skrotum, penis ve alt ekstremitelerin şişmesi inguinal lenf düğümlerinde metastazlar görüldüğünde ortaya çıkar. Tümörün cinsel organlara giden duyu sinirlerine zarar vermesi durumunda potens sorunları görülür. Bağırsak hareketleri sırasında kabızlık ve ağrı rektum tutulumunda; pelvik kemiklerde ve omurgada ağrı, patolojik fraktürler kemiklerdeki metastazlarla ortaya çıkar. Kemik metastazlarına bağlı spinal kord basısı nedeni ile spesifik nörolojik semptomlar da görülebilmektedir (30).

2.2.4. Tanı

Prostat kanserinden genellikle parmakla rektal muayene (PRM) ve/veya PSA düzeylerine dayanarak şüphelenilir. Kesin tanı prostat biyopsisi, prostat transüretal rezeksiyon veya transvezikal prostatektomi örneklerinde kanserin histopatolojik olarak doğrulanmasına bağlıdır.

PSA düzeyine bakılmaksızın olguların yaklaşık %18'inde yalnızca şüpheli PRM ile prostat kanseri tespit edilir. PSA düzeyi ≤ 2 ng/mL olan hastalarda şüpheli bir PRM'nin pozitif öngörü değeri %5-30'dur (31). ERSPC çalışmasında anormal bir PRM, yüksek PSA ile birlikte pozitif biyopsi sayısını iki kattan fazla artırmıştır (%48,6'ya karşı %22,4) (32). PMR klinik T evresi ile yakından ilişkilidir ve ileri evre prostat kanseri için güçlü öngörü değerine sahiptir.(33)

PSA, ideal markerın sahip olması gereken birçok karakteristiğe sahip olmadığı halde, günümüzde en çok kullanılan onkolojik marker olma özelliğini sürdürmektedir. Molekül ağırlığı 34 kDa olan PSA; 19.kromozomun uzun kolunda bulunan gen tarafından kodlanan kallikrein ailesine bağlı serin proteaz aktivitesine sahip tek zincirden oluşan, glikoprotein yapısında bir moleküldür (34,35). Öncelikle 1970 yılında prostat dokusu ve seminal sıvıda izole edilmiş olup (36) 1980 yılında prostat kanseri tanılı hastaların serumunda izole edilmiştir (37). Esas biyolojik fonksiyonu seminal sıvının ana bileşenleri olan ve vezikula seminalis tarafından üretilen semenogelin1, semenogelin2 ve fibronektin'i parçalayarak semenin likefaksiyonunu sağlamaktır (34). PSA prostat dokusuna spesifik olduğundan prostat kanseri dışı prostat patolojilerinde de serum seviyeleri yüksek saptanabilmektedir ve belirlenmiş standart serum düzeyi yoktur. Tablo 1'de serum PSA düzeylerine göre prostat kanseri görülme riskleri gösterilmiştir (38).

Serum PSA düzeyi (ng/mL)	Prostat Kanseri Görülme Oranı (%)	Klinik Anlamlı Prostat Kanseri Görülme Oranı (%)
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

Tablo 1: Düşük PSA değerleri ile ilişkili olarak sistemik prostat biyopsisi ile tanımlanan prostat kanseri riski (38)

PSA için en sık uygulanan sınır $\geq 3,0$ ng/mL'dir ve taranan erkeklerin %16,5'inde test pozitif sonuçlanmaktadır (39). Orta derecede yükselmiş PSA düzeylerinde (10 ng/mL'ye kadar), artışı doğrulamak için birkaç hafta sonra testin tekrarlanması düşünülmelidir. PSA tekrarı, standart koşullar altında (yani cinsel ilişki, manipülasyon ve idrar yolu enfeksiyonu olmadan) aynı laboratuvarında aynı test kullanılarak yapılmalıdır (40,41). Başlangıç PSA'sı 3-10 ng/mL olan erkeklerde prostat biyopsisinden önce tekrarlanan PSA testi, Stockholm3 çalışmasında prostat biyopsi endikasyonunu %16,8 azalttığı gösterilmiştir (42). PSA üretimi androjene bağımlıdır ve iyi huylu prostat büyümesi için kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid) PSA düzeylerini %50 oranında azaltmaktadır (43). Bu gibi durumlarda ileri tetkik kararı verilmeden önce PSA düzeyinin düzeltilmesi gerekir.

PSA'nın kansere spesifik olmaması ve düşük özgüllüğü nedeni ile PSA bazlı parametreler geliştirilmiştir. Risk hesaplayıcılardaki en güçlü tahminlerden biri olan prostat spesifik antijen dansitesi (PSAD), serum PSA seviyesinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen değerdir. PSAD yüksekliği klinik açıdan anlamlı prostat kanseri ile doğru orantılıdır; özellikle daha küçük prostatlarda. 0,15 ng/mL/cc PSAD için sınır değeri kabul edilmiştir (44). Ancak PSAD, PRM veya görüntüleme (TRUS veya MRI) ile değerlendirilebilen prostat hacmi tahmininin standardizasyonunun eksikliği nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda MRI prostat hacmini belirlemede daha duyarlı bulunmuştur (45,46).

Serumda PSA bakılmasına başlanması ile beraber prostat kanseri insidansında yıllar içinde artış olmuştur. Ancak bu artış ile birlikte klinik anlamsız prostat kanseri insidansı da artmıştır. Gereksiz tedavi alan hasta grubunda mortalite ve morbiditede artış olduğu ve taramada sağ kalım avantajının olmadığı gösterilmiştir (47). Bu sebep nedeni ile prostat kanseri taraması bireysel düzeyde yapılmalıdır. PSA, risk faktörleri olan erkeklerde 50 yaş üzeri, aile öyküsü olan erkeklerde 45 yaş üzeri, 45 yaş ve üzeri Afrika kökenli erkeklerde, BRCA2 mutasyonu taşıyan erkeklerde 40 yaşından itibaren bakılmalıdır (48,49). Diğer taraftan PSA bakılmasının durdurulması gereken yaş tartışmalıdır ancak bireyin yaşam beklentisi mutlaka dikkate alınmalıdır. Prostat Kanseri Müdahaleye Karşı Gözlem Çalışması (PIVOT) ve Avrupa Prostat Kanseri için Randomize Tarama (ERSPC) çalışmalarından elde edilen verilere göre yaşam beklentisi on beş yıldan az olan erkeklerin prostat kanseri tanı ve tedavisinden

faydalanması pek olası değildir. Ayrıca bireysel yaşam beklentisini değerlendirmeye yönelik basit bir araç olmasa da eşlik eden hastalıklar en az yaş kadar önemlidir (50).

2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

Transrektal Ultrasonografi (TRUS): Standart TRUS, prostat kanserinin tespit edilmesinde güvenilir olmaması ve hipoekojen alanlardan yapılan biyopsilerin diagnostik değerinin düşük olması nedeni ile biyopsiye kılavuzluk etmesi dışında tanısal amaçlı kullanılmamaktadır(51). Bununla beraber Mikro-Doppler, sonoelastografi veya kontrastlı US gibi yeni sonografik yöntemler, tek başlarına veya “çok parametrelili US” adı altında birleştirilerek umut verici ön bulgular sağlamıştır (52). PCa'yı teşhis etmek için çok parametrelili US ile çok parametrelili MRI sonuçlarının karşılaştırıldığı CADMUS çalışmasında 306 hasta değerlendirilmiş ve pozitif testi olan hastalara hedefli biyopsi uygulanmıştır. Çok parametrelili US, MRI'ya kıyasla %11,1 daha fazla hastayı biyopsiye gönderirken; %4,3 daha az csPCa tespit etmiştir [195]. Bu yöntemlerin tanısal amaçlı kullanımı araştırılmakta olup yeni çalışmalar devam etmektedir (53).

Multiparametrik Prostat MR Görüntülemesi (MpMRG): MpMRG, T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntülemelerin beraber değerlendirilmesidir. MpMRG PSA ve/veya PRM'ye dayalı prostat kanseri şüphesinde ve aynı zamanda başlangıç test olarak da istenmektedir. Görüntüleme, prostat kanser riskini saptamakla beraber hedefe yönelik prostat biyopsi için ve evreleme amaçlı kullanılmakta (54).

Prostat kanseri, T2 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal yoğunluğunun düşük olduğu, difüzyonun kısıtlandığı, perfüzyon görüntülemelerde erken ve yoğun kontrastlanmanın olduğu alanlar olarak karşımıza çıkar. Ancak prostat kanserinin görünümü ile bazı benign prostat rahatsızlıkları arasında önemli benzerlik vardır. Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS), prostat kanseri şüphesi olan erkeklerde kanser varlığı riskini sınıflandırmak ve yorumlamayı standartlaştırmak için önerilmiştir (55,56).

Radikal prostatektomi ameliyat spesimenin patolojik incelenmesi ile karşılaştırıldığında MRG'nin ISUP 2 ve üzeri tümörlerde, özellikle lezyon boyutu 10

mm'den fazla ise prostat kanseri yakalamada ve lokalize etmede yüksek duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (57).

Nükleer Tıp Görüntülemeleri: Prostat kanseri evrelemesinde en sık tüm vücut kemik sintigrafisi, Choline PET-BT, Fluoride PET-BT, Ga-68 PSMA PET-BT gibi nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Tüm vücut kemik sintigrafisi, iskelet sistemindeki aktif kemik oluşumunun dağılımını değerlendiren görüntüleme tekniğidir. Çalışmalarda kemik metastazlarını değerlendirmede yüksek duyarlılık oranları bildirilmiştir. PSA seviyesi ve klinik evre kemik taramasının tanısallık değerini önemli ölçüde etkilemektedir (58).

Prostat kanserinde de Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi/Manyetik Rezonans Görüntüleme (PET-BT/MRI) ile diğer onkolojik hastalıklarda olduğu gibi lokal hastalık, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların tespit edilmesi mümkün olabilmektedir. PET-BT/MRG, bir moleküler görüntüleme yöntemi olmakla beraber fonksiyonel ve morfolojik bilgi de sağlamaktadır.

PET için en sık kullanılan radyofarmasötik Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG)'dur. Lakin F-18 FDG'nin üriner yolla atılımı üro-onkoloji hastalarının değerlendirilmesinde başlıca dezavantajı olup kullanımı kısıtlıdır. Dezavantajları nedeniyle prostat kanserinde choline ve PSMA gibi farklı radyofarmasötikler ve moleküler görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir (59).

Günümüzde en çok kullanılan Ga-68 PSMA PET tip II transmembran proteini olan PSMA molekülünün Ga-68 izotopu ile işaretlenmesine dayanmaktadır. PSMA molekülü prostatla beraber tükürük bezleri, böbrek, proksimal ince bağırsak gibi normal dokulardan da eksprese edilmektedir. Prostat kanserinde ve metastaz yaptığı dokularda ekspresyonu artış görülmektedir. Bu sebepten evreleme amaçlı daha iyi bilgi sağlayabilmektedir (60).

2.2.6. Prostat Biyopsisi ve Patolojik İnceleme

Serum PSA düzeyi yüksek olan, parmakla rektal muayenede ve MpMRG tetkikinde şüpheli bulguları olan hastalarda prostat biyopsisi yapılması gerektiği Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında önerilmektedir. Prostat biyopsisi öncesi MpMRG tetkikinin uygulanmasının gereksiz prostat biyopsilerini azaltacağı

bildirilmiştir. Klinik olarak prostat kanseri riski düşük hastalarda; örneğin PSA dansitesi 0,15'in altında olan, MR görüntüleme ve parmakla rektal muayene bulguları olmayan hastalarda prostat biyopsisi alınmadan serum PSA düzeyinin dinamik takibinin yeterli olabileceği de belirtilmiştir (61).

Sistematik biyopsi 2 şekilde yapılabilir: transrektal ve transperineal yolla. Günümüzde transrektal ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsisi altın standart olarak kabul görmektedir. Transperineal yolla şablon (template) prostat biyopsi özellikle prostat anterior bölge tümörlerinde daha iyi örnekleme sağlaması ve işlem sonrası enfeksiyon riskinin düşük olması nedeni ile tercih edilmektedir(62).

Biyopsi sırasında prostat anatomisini değerlendirme için kullanılan görüntüleme şekline göre 3 çeşit biyopsi vardır: standart, kognitif ve MR-füzyon. Standart biyopsi, ultrason eşliğinde 12 kadran prostat biyopsisi halen güncelliğini korumaktadır. Prostatik şüpheli lezyonları değerlendirmede transrektal ultrason imkanları kısıtlı olduğundan lezyonu hedeflemek mümkün olmamaktadır. Kognitif prostat biyopsi MpMRG sonucunda saptanan odakların ultrasonografide lezyon yerinin tahmin edilmesi şeklinde yapılmaktadır. MpMRG sonuçlarının yazılımsal olarak ultrason görüntüleri ile füzyon edilmesi şeklinde alınan biyopsiler ise MR füzyon biyopsi olarak adlandırılmaktadır. (63).

Prostat kanseri tanısı için histopatolojik inceleme günümüzde hala önemini korumaktadır. Prostat kanseri tanısı en sık transrektal (bazen transperineal) iğne biyopsi, prostatik transüretral rezeksiyon (TUR-P), radikal ve açık (basit veya enükleasyon) prostatektomi materyallerinin patoloji laboratuvarlarında incelenmesi ile konur. Prostat epitelinden kaynaklanan prostatik adenokarsinomlar prostat malignitelerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Prostatik adenokarsinomun histopatolojik değerlendirilmesinde temel olarak glandüler mimari ve nükleer özellikler dikkate alınır ve bazal hücrelerin kaybı beklenir. Bezlerin normal arkitektürü ve epitel-stroma ilişkisi bozulmuştur (64).

Gleason skorlama sistemi prostatik adenokarsinom için günümüzde en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şeklidir. Gleason skorlama sistemi tamamen karsinomun arkitektürel yapısına dayanmaktadır ve yapılan birçok çalışma ile güçlü ve bağımsız prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik evre, biyokimyasal

nüks, metastatik hastalığa progresyon ve sağkalım ile ilişkili bulunmaktadır (65). Gleason skoru 1 ile 5 arasında değerler alır. Grade 1 en iyi differansiye, grade 5 ise en az differansiye olan tümörü gösterir. En sık saptanan iki patern raporlanır. Her iki patern de prognozu etkiler. Primer ve sekonder paternin matematiksel toplanmasıyla Gleason skoru elde edilir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği -International Society of Urological Pathology (ISUP)'nin 2014 yılında güncellediği derecelendirme şemasına göre gleason 3+3 (gleason 6) tümörler ISUP grade 1 ve gleason 4+5 ve gleason 5+5 (gleason 9-10) tümörler ISUP grade 5 olmak üzere yeni bir derecelendirme yapılması önerilmiştir (66). Tablo 3'te bu şema verilmiştir.

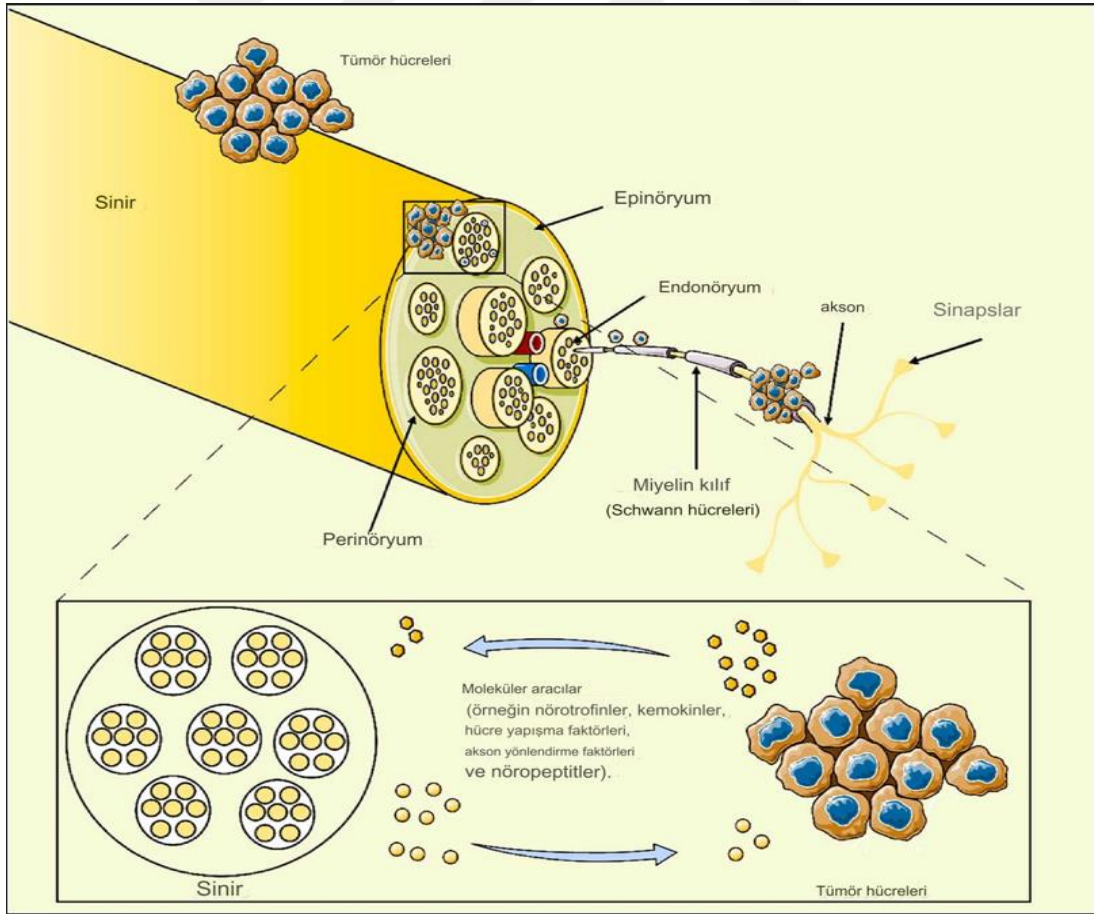
Gleason Skoru	ISUP Grade
Gleason $\leq$ 3+3	Grade Grup 1
Gleason 3+4	Grade Grup 2
Gleason 4+3	Grade Grup 3
Gleason, 3+5, 4+4, 5+3	Grade Grup 4
Gleason 4+5, 5+4, 5+5	Grade Grup 5

Tablo 2. Gleason skorlarına göre ISUP derecelendirme sistemi grupları (66)

Bununla beraber prostatik adenokarsinom için spesifik kabul edilen histopatolojik özellikler vardır: perinöral ve lenfovasküler invazyon. Lenfovasküler invazyon iğne biyopsilerinde nadir olsa da radikal prostatektomi olgularının %5-53'ünde görülebilmektedir. Bu bulgu büyük tümör hacmi, yüksek derece ve evre ile ilişkilidir; biyokimyasal nüks, uzak metastaz ve düşük yaşam süresi için artmış risk faktörüdür (67).

PNİ, kanser hücrelerinin sinir lif kılıfına infiltrasyonu veya kanser hücrelerinin sinir lifi etrafında kapsüllenmesi ve çevresinin %33'üne ulaşması olarak tanımlanır (68). PNİ ilk olarak sinir hücrelerini invaze etme eğilimi daha yüksek olan baş ve boyun tümörlerinde keşfedildi (69). O zamandan beri PNİ; pankreas kanseri, prostat kanseri, safra kanalı kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser gibi çeşitli tümörlerde klinik önemi açısından incelenmiştir (70). Genel olarak PNİ, yüksek oranda lokal nüks, kötü prognoz ve yüksek oranda metastatik tümör insidansını öngören önemli bir patolojik özelliktir (71). İlk keşfedildiğinde, PNİ tümör hücrelerinin lenfatik sistemden

sinir liflerine metastazı olarak kabul edildi. Ancak, daha sonraki çalışmalar sinir kılıfında lenfatik damar olmadığını ve bu nedenle PNİ'nin lenfatik metastazla aynı olmadığını gösterdi (72). 20. yüzyılın sonlarında "düşük dirençli yol" teorisi, sinir kılıfının düşük dirençli yolunun PNİ'ye katkıda bulunduğunu öne sürdü (73). Son çalışmalar, PNİ'nin tümör hücreleri ve sinirler arasındaki dinamik sinyal etkileşimleri tarafından düzenlendiğini ve bu etkileşimlerde moleküler, hücresel ve metabolik mekanizmaların yer aldığını göstermiştir (Şekil 2). Sinirden salgılanan maddeler tümör invazyonunu ve büyümesini tetiklerken tümörden salgılanan moleküler araçlar sinir aksonlarının tümör hücrelerine doğru büyümesini ve uzamasını teşvik eder. Bu etkileşim PNİ ilerlemesinin ana mekanizmasıdır (74). Prostat kanseri nörotropiktir ve metastaz sırasında kanserin kapsül dışı yayılımının başlıca yollarından biri olan PNİ'yi destekleyen yüksek derecede sinir innervasyonu sergiler. PNİ'nin daha iyi anlaşılması sinir koruyucu prostatektomiye iyileştirebilir ve prostat kanseri tedavisine katkıda bulunabilir (75).



Şekil 2. Tümör hücreleri ve sinirler arasındaki dinamik sinyal etkileşimi (76)

2.2.7. Evreleme ve Risk Sınıflaması

Bir tümör sınıflandırma sistemi benzer klinik sonuçlara sahip hastaları bir araya getirmekle bu hastalarda prognoz hakkında ön fikir oluşmasına, dünyanın dört bir yanındaki farklı hastanelerden elde edilen klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılmasına ve bu hasta popülasyonlarında tedavi için önerilerin geliştirilmesine olanak tanır. Bu maksatla prostat kanseri için Uluslararası Kansere Kontrol Birliği (UICC) 8. baskı (2017), evrelemesi için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırması (Tablo 3) kullanılmıştır (77). Görüntüleme (örn. MRI, Prostat Spesifik Membran Antijeni [PSMA] Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi [PET/CT] taraması) ve biyopsi (örn. sistematik biyopsi çekirdeklerinin sayısının artması, hedefli biyopsi) gibi tanı yolundaki değişiklikler risk sınıflandırma sistemlerinde bir evre kaymasına neden olabilir (78).

T- Primer Tümör (Evreleme sadece parmakla rektal muayene bulgularına göre belirlenmektedir.)
Tx Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0 Primer tümör için kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan palpe edilemeyen tümörler
T1a Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
T1b Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1c Yüksek prostat spesifik antijen [PSA] seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
T2 Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir
T2a Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var
T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
T2c Her iki lobda da tümör mevcut
T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış
T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
T3b Tümör seminal vezikülleri tutmuş
T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar
N- Bölgesel lenf nodları (0,2 cm'den büyük olmayan metastazlar için pNmi tanımlaması kullanılabilir.)
Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M- Uzak Metastaz (Birden fazla alanda metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. M1c en ileri kategoridir.)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
M1a Bölgesel olmayan lenf düğümleri

M1b Kemik metastazları
M1c Diğer alan metastazları

Tablo 3. Prostat kanseri 2017 TNM sınıflaması (77)

Patolojik evreleme (pTNM), histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve klinik T1 ve T2 alt evreleri hariç, klinik TNM ile büyük ölçüde paralellik gösterir. Patolojik evrelemede pT1a/b/c mevcut değildir ve RP'den sonra histopatolojik olarak doğrulanmış organ sınırlı prostat kanserleri patolojik evre pT2'dir. Mevcut UICC artık pT2 alt evrelerini tanımamaktadır (77).

Dikkat çekici: Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) yakın zamanda PSMA PET/BT bulgularını hesaba katarak bir moleküler görüntüleme TNM ('miTNM') sınıflandırması önerdi (79). miT, miN ve miM alt evrelerinin prognozunun, "Will Rogers fenomeni" nedeniyle T, N ve M muadillerinden daha iyi olması muhtemeldir; bu prognoz değişiminin kapsamı ve pratik ilgisi ve etkisi değerlendirilmeyi beklemektedir (79). Bu yeniden sınıflandırma UICC veya AJCC tarafından onaylanmamıştır.

Esasen prostat kanseri için D'Amico sınıflandırma sistemine dayanan EAU risk grubu sınıflandırması (80), radikal prostatektomi veya radyoterapi (EBRT) sonrasında benzer biyokimyasal nüks riski olan hastaların gruplandırılması için tümör yayılımı, PSA ve sistematik biyopsiden patoloji hakkındaki klinik bilgileri birleştirir (Tablo 4).

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/mL ve Gleason Skoru < 7 (ISUP grade 1) ve evre T1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya Gleason Skoru 7 (ISUP grade 2/3) veya evre T2b	PSA > 20 ng/mL veya Gleason Skoru > 7 (ISUP grade 4/5) veya evre T2c	Herhangi bir PSA Değeri veya Gleason Skoru evre T3-4, N+
Lokalize			Lokal İleri

Tablo 4. D'amico Risk Sınıflaması (80)

2.2.8. Tedavi Yöntemleri

Yaşam beklentisi ve sağlık durumunun değerlendirilmesi, prostat kanserinin erken tespiti, teşhisi ve tedavisi için klinik karar almada önemlidir (81).

Aktif tedavi çoğunlukla orta veya yüksek riskli prostat kanserine ve en uzun beklenen sağ kalıma sahip hastalara fayda sağlar. Klinik kararlarda sadece yaş değil, bireysel yaşam beklentisi, sağlık durumu, güçsüzlük ve eşlik eden hastalıklar

değerlendirilmelidir. Lokalize hastalıkta, on yıldan fazla yaşam beklentisi lokal tedaviden herhangi bir fayda için zorunlu kabul edilir (82).

Serum PSA'nın tanımlanmasından sonra küçük tümörlerin erken tespit oranının artmasıyla birlikte, aşırı tedavisi için belirgin bir risk oluşmuştur (83). Prostat kanseri için mevcut tüm radikal tedavi seçenekleri önemli yan etkilere neden olabileceğinden, prostat kanserinden ölüm veya semptomatik ilerleme riski düşük olan hastalar için konservatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Prostat kanseri olan erkeklerin yüksek bir oranı, aktif izlem veya dikkatli bekleme (watchful waiting) gibi konservatif tedavi için uygundur. Dikkatli bekleme kararı tümör evresinden daha bağımsız olduğundan ve esas olarak hasta faktörlerine/yaşam beklentisine bağlı olduğundan, bu yaklaşım tüm ISUP derece gruplarındaki hastaları içerebilir. Konservatif tedaviye uygun hasta kriterleri tablo 6'da özetlenmiştir (84).

	Aktif İzlem	Dikkatli Gözlem
Tedavi Amacı	Küratif	Palyatif
Takip Periyodu	Belirlenmiş aralıklarla	Hastaya Özgü
Takipte Kullanılan Parametreler	Rektal muayene, PSA, Multiparametrik Prostat MRG, Re- biyopsiler	Belirli bir şema yoktur. Semptomlara ve progresyona bağlıdır.
Yaşam Beklentisi	10 yılın üzerinde	10 yılın altında
Amaç	Sağ kalımı riske atmadan tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmek	Tedaviye bağlı oluşabilecek riskleri en aza indirmek
Uygun Hastalar	Çoğunlukla düşük riskli hastalar	Tüm evrede hastalar için uygundur.

Tablo 5. Prostat kanserinde ertelenmiş tedavi yaklaşımları (84).

Herhangi bir yaklaşımla Radikal prostatektominin (RP) amacı, mümkün olduğu kadar pelvik organ fonksiyonunu koruyarak kanseri ortadan kaldırmaktır (85). Prosedür, kapsülü sağlam ve seminal vezikülleri olan tüm prostatın çıkarılmasını ve ardından veziko-üretral anastomoz yapılmasını içerir. Cerrahi yaklaşım ilk olarak Young tarafından 1904'te perineal yolla açık cerrahi şeklinde tarif edilmiştir. Ancak

lenf nodlarına ulaşımın kısıtlı olması nedeniyle zaman içerisinde farklı teknikler geliştirilmiştir (86).

Metastatik olmayan hasta grubunda temel tedavi modalitelerinden olan Radikal prostatektomi perineal ve retropubik açık yaklaşımlardan laparoskopik ve robotik yardımcı tekniklere kadar genişlemiştir. Anastomozlar, Vest yaklaştırma dikişlerinden doğrudan görüş altında devamlı dikişli su geçirmez anastomozlara evrilmiştir ve dorsal venöz kompleksin ve kavernöz sinirlerin anatomisinin haritalanması ereksiyon fonksiyonunun korunması potansiyeline yol açmıştır (86). İlk minimal invaziv cerrahi yaklaşım laparoskopik radikal prostatektomi olup Schuessler tarafından 1997 yılında tanımlanmıştır (87). Robot yardımcı cerrahi ise ilk olarak 2000'de Binder tarafından gerçekleştirilmiştir (88). Lokal ileri vakalarda radikal prostatektomi ile birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır. Uzun dönem verilerin eksik olmasına rağmen yapılan çalışmalar minimal invaziv cerrahilerin kısa hastane yatış süresi ve minimal kan transfüzyonu dışında açık cerrahilere karşı onkolojik ve fonksiyonel bir üstünlüğünü saptamamıştır (89).

Prostatektomi sırasında, pelvik pleksusun parasempatik sinir dalları ile nörovasküler demetlerin korunması erektil fonksiyonu koruyabilir (90,91). Ekstrafasyal, interfasyal ve intrafasyal diseksiyon planları mevcut olup prostatta daha yakın ve bilateral olarak gerçekleştirilenler üstün (erken) işlevsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (92-95). Sinir koruyucu (NS) cerrahi, işlevsel sonuçlar açısından bir tekniği diğerine tercih eden belirgin bir fayda olmaksızın klipsler veya düşük bipolar enerji kullanılarak gerçekleştirilebilir (96).

Yüksek riskli hastalar üzerinde yapılan 2021 tarihli büyük bir retrospektif çalışma sinir korumanın metastaz riskini veya ölüm riskini etkilemediğini bulmuştur (97). Özellikle klinik ve patolojik evre T3 ve ISUP derece grubu 5 bu onkolojik sonuçları etkilememiştir. Ancak retrospektif bir çalışma olarak sonuçları güvenilir değildir.

Sinir koruyucu cerrahi kararı için kullanılan parametreleri analiz eden 19 çalışmanın 2021 sistemik incelemesi, bireysel klinik ve radyolojik faktörlerin ekstra prostatik yayılımı ve dolayısıyla sinir korumanın uygunluğunu tahmin etmede zayıf olduğunu bulmuştur. (98).

Yaş ve ameliyat öncesi işlev, ameliyat sonrası ereksiyon işlevi için en önemli öngörücüler olmaya devam etse de, sinir korumanın aynı zamanda iyileştirilmiş kontinans sonuçlarıyla da ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle zayıf ereksiyon işlevi olan erkekler için de geçerliliğini korumaktadır (99,100).

Özetle, verilerin kalitesi sinir koruyucu veya sinir koruyucu olmayan lehine güçlü bir öneride bulunmaya yetecek düzeyde değildir; ancak PSA, PSA yoğunluğu, klinik evre, ISUP derece grubu ve PIRADS skoru gibi risk faktörler ekstraprostatik yayılımı değerlendirmede ve sinir koruyucu cerrahi için karar almada dikkate alınmalıdır.

Prostat kanseri üzerinde hormonal mekanizmaların tedavi edici etkisinin gösterilmesini takiben androjen baskılayıcı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (101). Androjen baskılayıcı tedavide medikal ajanlar olarak LHRH agonistleri, LHRH antagonistleri, östrojenler kullanılabilmekte veya cerrahi kastrasyon olarak bilateral orşiektomi ameliyatı uygulanabilmektedir. Androjen baskılayıcı tedaviler cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi olarak denenmiş ancak kansere özgü sağkalımda iyileşme gösterilemediği için bu yaklaşımlar terkedilmiştir (102,103). Günümüzde androjen baskılayıcı tedaviler ileri evre veya metastatik hastalıkta tedavilerin esasını oluşturmaktadır (104).

Radyoterapi vücut dışından prostat hedeflenerek veya prostat içerisine girişimsel olarak kalıcı olarak radyoaktif tohumlar implante edilerek yapılabilmektedir (105). Radyoterapi yöntemleri ile tedavi edilen lokalize prostat kanseri vakaları için radikal prostatektomiye benzer oranda sağkalım oranları olduğu saptanmıştır (106).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif olarak tasarlanan çalışmada Eylül 2016 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran PSA yüksekliği veya klinik şüphe üzerine transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi uygulanması sonucu prostat kanseri tanısı alan ve tedavi amaçlı RRP ameliyatı planlanan hastalar incelendi. Hastaların demografik verileri, cerrahi öncesi ve sonrası serum PSA düzeyleri, prostat biyopsisi

sonuçları, MRG ve PET-BT ile evreleme sonucu ve radikal prostatektomi patoloji sonuçları incelemeye alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri biyopsi sonucunda prostat kanseri tanısı aldıktan sonra tedavi olarak robotik radikal prostatektomi yapılmış ve onkolojik takiplerine devam etmiş hastalar olarak belirlendi. FONET hasta bilgi ve yönetim sistemi ve telefonla aranarak belirtilen tarihler arasında dahil etme kriterlerini karşılayan 204 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Çalışma dışı bırakma kriterleri vefat etmiş, dış merkez preoperatif bilgilerine ulaşılamayan, takipleri yapılmamış hastalar olarak belirlendi. Bu kapsamda 98 hasta çalışma dışı bırakılarak çalışmaya 106 hasta dahil edildi.

Yapılan araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 14.03.2023 tarihinde 2023-86 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan 01.12.2022 tarihinde 2022/23 karar numarası ile Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı alındı.

3.1. ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ OPERASYONU VE PATOLOJİK İNCELEME

Robotik Radikal prostatektomi operasyonu güncel kılavuzlar ve belirlenmiş operatif standartlara uyularak Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Operasyon sonrası patolojik spesimenler Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi ve final patoloji Gleason skoru, tümör yüzdeleri, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, high grade PİN ve intraduktal karsinom varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, lezyon boyutu ve yerleşimleri, seminal vezikül invazyonu raporlandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” kullanıldı. Multivaryant analizlerde Enter yöntemi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin belirlenmesinde univaryant analizlerin sonuçları ve klinik önemlilik derecesi dikkate alındı. Nihai modelin oluşturulmasında yüksek korelasyon izlenen parametreler dikkate alındı ve analize dahil edilmedi. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın yaş ortalaması $63,6 \pm 6,2$ idi (47-76 yaş). Olguların tanı öncesi total PSA, free PSA, Free/total PSA oranı, prostat volümü ve PSAD değerleri Tablo 6’da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik (N=106)	Ortalama $\pm$ SS
Yaş	$63,6 \pm 6,2$
Tanı öncesi*	
Total PSA (ng/ml)	7,6 (3,3-57,3)
Free PSA (ng/ml)	1,0 (0,3-6,4)
Free/total PSA (%)	12,1 (3,2-40,8)
Prostat volümü (cc)*	41 (10-173)
PSAD*	0,19 (0,04-1,13)

*Median (min-max)

PSA: prostat spesifik antijen, PSAD: prostat sepsifik antijen dansitesi

Olguların 79'u MR görüntüleme ile değerlendirilmiştir. MR görüntülemesinde olguların %82,3'ünde lezyon izlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%95,4) lezyon periferik yerleşimli idi. Lezyonların %52,3'ü solda, %26,2'si sağda, %21,5', ise bilateral idi. Lezyon yapısı sıklıkla nodüler (%64,6) ve sınır vermeyen hipointens alan (%26,2) şeklinde izlenmişti. Hastaların %81,9'unda PIRADS evresi 3 ve üzerindedir. Otuz beş olguda bütin BT, MR veya USG yöntemiyle değerlendirilmiştir. Yirmi beş olgu ise PSMA PET/BT ile değerlendirilmiştir. PSMA görüntülemesinde olguların büyük çoğunluğunda (%96,0) prostatta lezyon izlenmiştir. İki olguda lenf nodu tutulumu, 1 olguda kemik tutulumu görülmüştü. Tablo 7'de olguların görüntüleme sonuçları verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların görüntüleme bulguları

MR görüntüleme (N=79)		Sayı (Yüzde)
Lezyon varlığı	N=79	
Var		65 (82,3)
Yok		14 (17,7)
Lezyon yeri	N=79	
Periferik		62 (95,4)
Santral		2 (3,1)
Transizyonel		1 (1,5)
Lezyon tarafı	N=65	
Sağ		17 (26,2)
Sol		34 (52,3)
Sağ+sol		14 (21,5)
Lezyon yapısı	N=65	
Nodül		42 (64,6)
Sınır vermeyen hipointens alan		17 (26,2)
Total heterojen kontrastlanma		5 (7,7)
Bant şeklinde alan		1 (1,5)
PIRADS	N=72	
PIRADS-2		13 (18,1)
PIRADS-3		14 (19,4)
PIRADS-4		31 (43,1)
PIRADS-5		13 (18,1)
PIRADS-6		1 (1,4)
Diğer görüntüleme yöntemleri		Sayı (Yüzde)
Bütin görüntüleme yöntemi	N=35	
BT		26 (74,3)
MR		5 (14,3)
USG		4 (11,4)
Görüntülemesinde bütinde lezyon	N=35	0
PSMA PET/BT	N=25	
Lezyon		24 (96,0)
Lenf nodu tutulumu		2 (8,0)
Kemik tutulumu		1 (4,0)

Viseral lezyon	0
Sintigrafide multiple tutulum	N=32 1 (3,1)

MR: manyetik rezonans, PIRADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi, BT: bilgisayarlı tomografi, USG: ultrason, PSMA PET/BT: prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Hastaların tümör ile ilişkili özellikleri analiz edildi. Biyopsi şekli genellikle sextant biyopsi (%91,5) şeklindeydi. Biyopsideki ortalama kor sayısı $12,5 \pm 2,5$ idi. Cerrahi öncesi Gleason skoru birinci patern $3,1 \pm 0,3$, ikincil patern $3,3 \pm 0,5$ ve total skor $6,3 \pm 0,6$ şeklindeydi. Olguların %67'sinde Gleason skoru (N=71) 3+3, %21,7'sinde (N=23) 3+4, %5,7'sinde (N=6) 4+3, %3,8'inde (N=4) 4+4, %0,9'unda (N=1) 4+5, %0,9'unda (N=1) 5+5 şeklindeydi. Hastaların %67'sinde (N=71) Gleason skoru 7'nin altında, %33'ünde (N=35) 7 ve üzerindeydi. Median tümör yüzdesi %8,5 idi. Cerrahi öncesi patolojik değerlendirmede olguların %25,5'inde perinöral invazyon, %8,5'inde high grade PIN izlenmişti. Bununla birlikte hiçbir hastada mesane boyun invazyonu, ekstraprostatik yayılım, seminal veziküle yayılım, lenfovasküler invazyon ve intraduktal karsinom izlenmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların cerrahi öncesi histopatolojik özellikleri

Özellik (N=106)	Sayı (Yüzde)
Biyopsi	
Sextant	97 (91,5)
Kognitif	4 (3,8)
Targeted	5 (4,7)
Biyopsi kor sayısı*	$12,5 \pm 2,5$
Gleason skoru (cerrahi öncesi)*	
Birincil patern	$3,1 \pm 0,3$
İkincil patern	$3,3 \pm 0,5$
Total skor	$6,3 \pm 0,6$
Tümör yüzdesi**	8,5 (0,5-90,0)
Cerrahi öncesi patoloji	
Perinöral invazyon	27 (25,5)
High grade PIN	9 (8,5)
Mesane boyun invazyonu	0
Ekstra-prostatik yayılım	0
Seminal veziküle yayılım	0
Lenfovasküler invazyon	0
İntraduktal karsinom	0

*Ortalama $\pm$ SD, ** Median (min-max)

BT: bilgisayarlı tomografi, MR: manyetik rezonans görüntüleme, USG: ultrason, PSMA: prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

Biyopsi ile değerlendirilen Gleason skorlarına göre perinöral invazyon ve biyokimyasal nüks varlığı değerlendirildi. Gleason skoru 3+3 olanlarda perinöral invazyon sıklığı %67,6, nüks sıklığı ise %14,1 idi. Bu oranlar Gleason skoru 3+4 olanlarda sırasıyla %78,3 ve %13 şeklindeydi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların cerrahi öncesi Gleason skorlarına göre perinöral invazyon ve nüks sıklıkları

Gleason skoru	3+3 (N=71)	3+4 (N=23)	4+3 (N=6)	4+4 (N=4)	4+5 (N=1)	5+5 (N=1)
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)
Perinöral invazyon	48 (67,6)	18 (78,3)	6 (100,0)	3 (75,0)	1 (100,0)	0
Nüks	10 (14,1)	3 (13,0)	3 (50,0)	1 (25,0)	1 (100,0)	0

Cerrahi öncesi TNM evrelemesi Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Cerrahi öncesi tümör evresi

Özellik (N=106)	Sayı (Yüzde)
T evresi	
T2a	22 (20,8)
T2b	42 (39,6)
T2c	42 (39,6)
N evresi	
N0	91 (85,8)
N1	1 (0,9)
Nx	14 (13,2)
M evresi	
M0	71 (67,0)
Mx	35 (33,0)

Cerrahi sonrası Gleason skoru birincil patern $3,2 \pm 0,4$, ikincil patern $3,4 \pm 0,5$, total skor $6,7 \pm 0,6$ şeklindeydi. Olguların %35,8’inde (N=38) Gleason skoru 3+3, %37,7’sinde (N=40) 3+4, %2,8’inde (N=3) 3+5, %18,9’unda (N=20) 4+3, %2,8’inde (N=3) 4+4, %0,9’unda (N=1) 4+5, %0,9’unda (N=1) 5+4 şeklindeydi. Ayrıca total Gleason skoru olguların %35,8’inde (N=38) 7’nin altında, %64,2’sinde (N=68) 7 ve üzerindeydi. Cerrahi sonrası median tümör yüzdesi %10 idi. Cerrahi sonrası patolojik değerlendirmede olguların %71,7’sinde perinöral invazyon, %28,3’ünde cerrahi sınırdaki tümör varlığı, %18,9’unda high grade PIN, %8,5’inde lenfovasküler invazyon,

%6,6'sında seminal vezikül invazyonu, %0,9'unda mesane boyun invazyonu izlenmişti (Tablo 11).

Tablo 11. Cerrahi sonrası histopatolojik özellikler ve biyokimyasal nüks varlığı

Özellik (N=106)	Hasta sayısı	Sayı (Yüzde)
Gleason skoru (cerrahi sonrası)*	N=106	
Birincil patern		3,2 ± 0,4
İkincil patern		3,4 ± 0,5
Total skor		6,7 ± 0,6
Cerrahi sonrası tümör yüzdesi**	N=106	10,0 (0,1-90,0)
Cerrahi sonrası patoloji	N=106	
Perinöral invazyon		76 (71,7)
Cerrahi sınırdaki tümör		30 (28,3)
High grade PIN		20 (18,9)
Lenfovasküler invazyon		9 (8,5)
Seminal vezikül invazyonu		7 (6,6)
Mesane boyun invazyonu		1 (0,9)
İntraduktal karsinom		0
Nüks	N=106	18 (17,0)
1.yıl		2 (1,9)
2.yıl		1 (1,0)
3.yıl		6 (5,8)
4.yıl		6 (6,2)
5.yıl		3 (3,3)
6.yıl		0

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max)

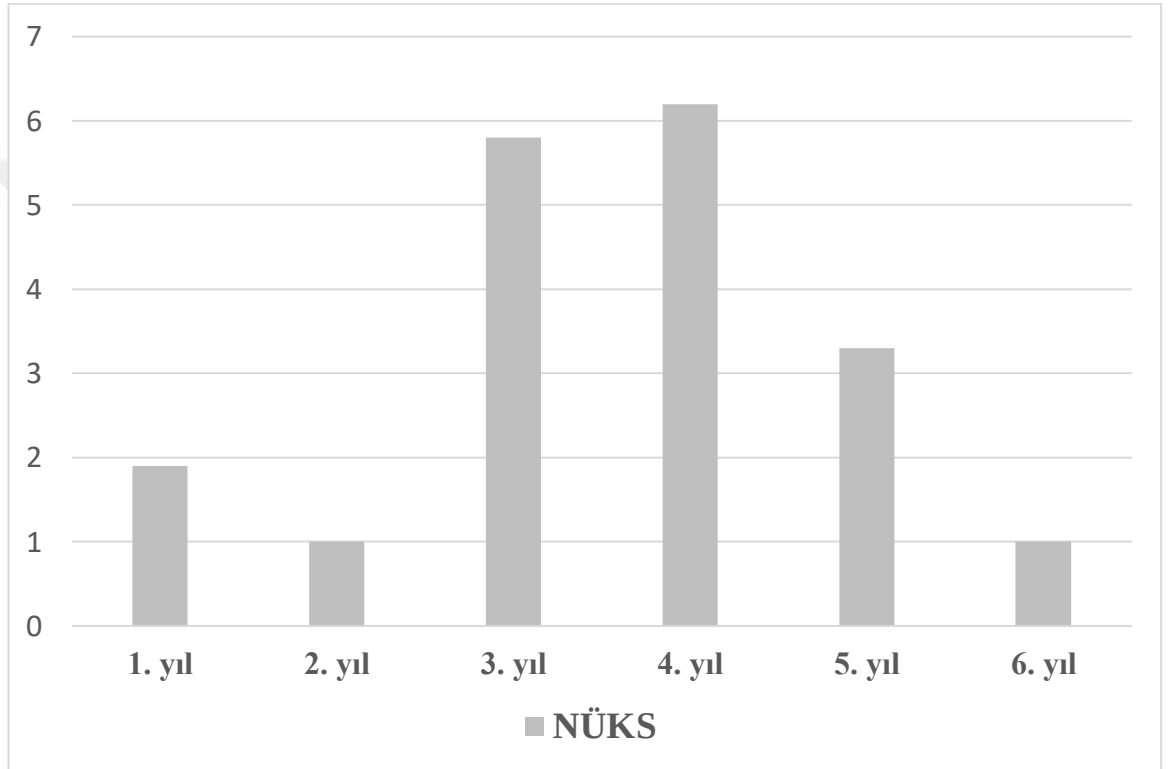
Cerrahi sonrası değerlendirilen Gleason skorlarına göre perinöral invazyon ve nüks dağılımı incelendi. Gleason skoru 3+3 olanlarda perinöral invazyon sıklığı %57,9, nüks sıklığı ise %15,8 idi. Bu oranlar Gleason skoru 3+4 olanlarda sırasıyla %77,5 ve %10, Gleason skoru 4+3 olanlarda ise %80 ve %20 şeklindeydi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların cerrahi sonrası Gleason skorlarına göre perinöral invazyon ve biyokimyasal nüks sıklıkları

Gleason skoru	3+3 (N=38)	3+4 (N=40)	3+5 (N=3)	4+3 (N=20)	4+4 (N=3)	4+5 (N=1)	5+4 (N=1)
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)

Perinöral invazyon	22 (57,9)	31 (77,5)	3 (100,0)	16 (80,0)	3 (100,0)	0	1(100,0)
Biyokimyasal Nüks	6 (15,8)	4 (10,0)	2 (66,7)	4 (20,0)	1 (33,3)	0	1 (100,0)

Yaklaşık 6 yıllık takip süresinde olguların %17'sinde biyokimyasal nüks izlenmişti. Birinci yılda nüks oranı %1,9, ikinci yılda %1, üçüncü yılda %5,8, dördüncü yılda %6,2, beşinci yılda %3,3, altıncı yılda %0 idi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların nüks zamanları

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Cerrahi sonrası patolojik değerlendirmede perinöral invazyon varlığına göre olguların tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldı. Perinöral invazyon izlenenlerde PSAD seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi ($p=0,031$). Ancak gruplar arasında diğer tanımlayıcı özellikler (yaş, tanı öncesi PSA değerleri ve prostat volümü) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. PNİp varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

Perinöral invazyon (+)	Perinöral invazyon	p değeri
------------------------	--------------------	----------

	(N=76)	(-) (N=30)	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş	64,0 ± 6,6	62,8 ± 5,0	0,357 [†]
Tanı öncesi*			
Total PSA (ng/ml)	7,4 (3,3-57,3)	7,6 (4,0-20,9)	0,623 ^{††}
Free PSA (ng/ml)	1,0 (0,32-6,4)	1,0 (0,4-5,9)	0,855 ^{††}
Free/total PSA (%)	12,4 (3,2-40,8)	11,7 (7,2-35,3)	0,861 ^{††}
Prostat volümü (cc)*	38 (10-173)	46,5 (22-156)	0,071 ^{††}
PSAD*	0,20 (0,04-1,13)	0,14 (0,08-0,51)	0,031^{††}

*Median (min-max)

PSA: prostat spesifik antijen, PSAD: prostat sepsifik antijen dansitesi

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi

Perinöral invazyon varlığına göre olguların görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. MR görüntülemeye perinöral invazyon izlenenlerde nodül yapısındaki lezyonların oranı daha fazla iken (p=0,138) sınır vermeyen hipointens alan yapısında izlenen lezyonların oranı daha azdı (p=0,028). Ayrıca perinöral invazyon izlenenlerde PIRADS≥3 olan olguların oranı daha fazla idi (p=0,048). Tablo 14'te perinöral invazyon varlığına göre görüntüleme bulgularının analizi gösterildi.

Tablo 14. PNİp göre görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

	Perinöral invazyon (+)	Perinöral invazyon (-)	p değeri
MR görüntüleme (N=79)	N (%)	N (%)	
Lezyon varlığı			0,109 [†]
Var	48 (87,3)	17 (70,8)	
Yok	7 (12,7)	7 (29,2)	
Lezyon yeri			0,171 ^{††}
Periferal	46 (95,8)	16 (94,1)	
Santral	2 (4,2)	0	
Transizyonel	0	1 (5,9)	
Lezyon tarafı			0,522 ^{††}
Sağ	12 (25,0)	5 (29,4)	
Sol	24 (50,0)	10 (58,8)	
Sağ+sol	12 (25,0)	2 (11,8)	
Lezyon yapısı			
Nodül	34 (70,8)	8 (47,1)	0,138 ^{††}
Total heteroijen	4 (8,3)	1 (5,9)	0,608 [†]
kontrastlanma			
Sınır vermeyen hipointens alan	9 (18,8)	8 (47,1)	0,028[†]

Bant şeklinde alan	1 (2,1)	0	0,738 [†]
PIRADS			0,048^{††}
≥3	35 (70,0)	10 (45,5)	
<3	15 (30,0)	12 (54,5)	
Diğer görüntüleme yöntemleri			
Batın görüntüleme yöntemi			0,555 ^{††}
BT	15 (68,2)	11 (84,6)	
MR	4 (18,2)	1 (7,7)	
USG	3 (13,6)	1 (7,7)	
PSMA PET/BT			
Lezyon	20 (100,0)	4 (80,0)	0,200 [†]
Viseral lezyon	0	0	-
Lenf nodu tutulumu	2 (10,0)	0	0,633 [†]
Kemik tutulumu	1 (5,0)	0	0,800 [†]
Sintigrafide multiple tutulum	0	1 (7,7)	0,406 [†]

MR: manyetik rezonans, PIRADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi, BT: bilgisayarlı tomografi, USG: ultrason, PSMA PET/BT: prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

[†]Fisher Exact test, ^{††}Ki-kare testi

Cerrahi sonrası patolojik değerlendirmede perinöral invazyon varlığına göre olguların tümör ile ilişkili özellikleri analiz edildi. Perinöral invazyon izlenenlerde cerrahi öncesi biyopsi materyalindeki tümör yüzdesi anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,001). Ancak biyopsi materyaliyle hesaplanan Gleason skorları açısından farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. PNİp varlığına göre cerrahi öncesi histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Perinöral invazyon (+)	Perinöral invazyon (-)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Biyopsi			0,902 [†]
Sextant	69 (90,8)	28 (93,3)	
Kognitif	3 (3,9)	1 (3,3)	
Targeted	4 (5,3)	1 (3,3)	
Biyopsi kor sayısı*	12,3 ± 2,1	12,8 ± 3,3	0,390 ^{††}
Gleason skoru (cerrahi öncesi)*			
Birincil patern	3,1 ± 0,3	3,0 ± 0,2	0,288 ^{††}
İkincil patern	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,6	0,982 ^{††}
Total skor	6,4 ± 0,6	6,2 ± 0,5	0,205 ^{††}

Gleason skoru (cerrahi öncesi)*			0,183 [†]
<7	48 (63,2)	23 (76,7)	
≥7	28 (36,8)	7 (23,3)	
Gleason skoru (cerrahi öncesi)*			0,331 [†]
3+3	48 (72,7)	23 (82,1)	
3+4	18 (27,3)	5 (17,9)	
Tümör yüzdesi**	10,5 (0,6-90,0)	5,0 (0,5-33,0)	0,001^{†††}
Cerrahi öncesi patoloji			
Perinöral invazyon	26 (34,2)	1 (3,3)	0,001[†]
High grade PIN	8 (10,5)	1 (3,3)	0,440 ^{††††}

PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

[†]Ki-kare testi, ^{††}Bağımsız gruplarda t testi, ^{†††}Mann Whitney U testi, ^{††††}Fisher Exact test

Perinöral invazyon varlığına göre cerrahi sonrası tümör evrelerinin dağılımı analiz edildi. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. PNİp varlığına göre tümör evrelerinin karşılaştırılması

	Perinöral invazyon (+) (N=76)	Perinöral invazyon (-) (N=30)	p değeri
	N (%)	N (%)	
T evresi			0,328 [†]
T2a	13 (17,1)	9 (30,0)	
T2b	31 (40,8)	11 (36,7)	
T2c	32 (42,1)	10 (33,3)	
N evresi			0,669 [†]
N0	66 (86,8)	25 (83,3)	
N1	1 (1,3)	0	
Nx	9 (11,8)	5 (16,7)	
M evresi			0,965 [†]
M0	51 (67,1)	20 (66,7)	
Mx	25 (32,9)	10 (33,3)	

[†]Ki-kare testi

Perinöral invazyon varlığına göre cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları ve nüks varlığı analiz edildi. perinöral invazyon izlenenlerde total Gleason skorları daha yüksekti (p=0,044). Perinöral invazyon izlenen hastalarda Gleason skoru 7 ve üzerinde olanların oranı daha yüksekti (p=0,028). Perinöral invazyon grubunda tümör yüzdesi daha yüksekti (p<0,001). Ayrıca patolojik değerlendirmede cerrahi sınırda tümör

varlığı daha fazla ($p=0,009$) idi. Perinöral invazyon izlenenlerin %21,1'inde, izlenmeyenlerin ise %6,7'sinde nüks izlenmişti. Ancak gruplar arasındaki fark anlamlılık sınırına ulaşmamıştı ($p=0,076$) (Tablo 17).

Tablo 17. PNİp varlığına göre cerrahi sonrası histopatolojik tümör özellikleri ve biyokimyasal nüks varlığının karşılaştırılması

	Perinöral invazyon (+)	Perinöral invazyon (-)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Gleason skoru (cerrahi sonrası)*			
Birincil patern	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,3	0,219 [†]
İkincil patern	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,163 [†]
Total skor	6,8 ± 0,6	6,5 ± 0,6	0,044[†]
Gleason skoru (cerrahi sonrası)*			0,018^{††}
<7	22 (28,9)	16 (53,3)	
≥7	54 (71,1)	14 (46,7)	
Gleason skoru (cerrahi sonrası)*			0,064 ^{†††}
3+3	22 (41,5)	16 (64,0)	
3+4	31 (58,5)	9 (36,0)	
Cerrahi sonrası tümör yüzdesi**	13,5 (0,1-90,0)	5,0 (0,5-30,0)	<0,001^{††}
Cerrahi sonrası patoloji			
Cerrahi sınırdaki tümör	27 (35,5)	3 (10,0)	0,009^{†††}
High grade PIN	17 (22,4)	3 (10,0)	0,143 ^{†††}
Lenfovasküler invazyon	9 (11,8)	0	0,058 ^{††††}
Seminal vezikül invazyonu	7 (9,2)	0	0,187 ^{††††}
Mesane boyun invazyonu	1 (1,3)	0	0,717 ^{††††}
Nüks	16 (21,1)	2 (6,7)	0,076 ^{†††}

*Ortalama ± SS, **Median (min-max), PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi, ^{†††}Ki-kare testi, ^{††††}Fisher Exact test

Biyokimyasal nüks varlığına göre olguların tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. Ancak yaş, PSA ölçümleri, PSAD ve prostat volümü açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Biyokimyasal nüks varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	Nüks (+) (N=18)	Nüks (-) (N=88)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş	62,2 ± 7,3	63,9 ± 5,9	0,273 [†]
Tanı öncesi*			
Total PSA (ng/ml)	9,2 (3,3-57,3)	7,5 (4,0-30,7)	0,297 ^{††}
Free PSA (ng/ml)	0,94 (0,32-6,43)	1,03 (0,33-6,45)	0,417 ^{††}
Free/total PSA (%)	11,1 (3,2-32,2)	12,4 (4,9-40,8)	0,064 ^{††}
Prostat volümü (cc)*	37 (18-140)	41,5 (10-173)	0,614 ^{††}
PSAD*	0,25 (0,04-0,41)	0,17 (0,05-1,13)	0,062 ^{††}

*Median (min-max)

PSA: prostat spesifik antijen, PSAD: prostat sepsifik antijen dansitesi

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi

Biyokimyasal nüks varlığına göre olguların görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. Ancak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Biyokimyasal nüks varlığına göre görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

	Nüks (+)	Nüks (-)	p değeri
MR görüntüleme (N=79)	N (%)	N (%)	
Lezyon varlığı			0,195 [†]
Var	10 (100,0)	55 (79,7)	
Yok	0	14 (20,3)	
Lezyon yeri			0,357 ^{††}
Periferal	9 (90,0)	53 (96,4)	
Santral	1 (10,0)	1 (1,8)	
Transizyonel	0	1 (1,8)	
Lezyon tarafı			0,955 ^{††}
Sağ	3 (30,0)	14 (25,5)	
Sol	5 (50,0)	29 (52,7)	
Sağ+sol	2 (20,0)	12 (21,8)	
Lezyon yapısı			
Nodül	6 (60,0)	36 (65,5)	0,733 [†]

Total	hetereojen	2 (20,0)	3 (5,5)	0,166 [†]
kontrastlanma				
Sınır vermeyen alan	hipointens	1 (10,0)	16 (29,1)	0,270 [†]
Bant şeklinde alan		1 (10,0)	0	0,154 [†]
PIRADS				0,197 [†]
≥3		9 (100,0)	50 (79,4)	
<3		0	13 (20,6)	
Diğer görüntüleme yöntemleri				
Batın görüntüleme yöntemi				0,323 ^{††}
BT		5 (71,4)	21 (75,0)	
MR		2 (28,6)	3 (10,7)	
USG		0	4 (14,3)	
PSMA PET/BT				
Lezyon		1 (100,0)	23 (95,8)	0,960 [†]
Viseral lezyon		0	0	-
Lenf nodu tutulumu		0	2 (8,3)	0,920 [†]
Kemik tutulumu		0	1 (4,2)	0,960 [†]
Sintigrafide multiple tutulum		0	1 (3,7)	0,844 [†]

MR: manyetik rezonans, PIRADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi, BT: bilgisayarlı tomografi, USG: ultrason, PSMA PET/BT: prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

[†]Fisher Exact test, ^{††}Ki-kare testi

Biyokimyasal nüks varlığına göre cerrahi öncesi histopatolojik özellikler analiz edildi. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Biyokimyasal nüks varlığına göre cerrahi öncesi histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Nüks (+)	Nüks (-)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Biyopsi			0,542 [†]
Sextant	17 (94,4)	80 (90,9)	
Kognitif	1 (5,6)	3 (3,4)	
Targeted	0	5 (5,7)	
Biyopsi kor sayısı*	11,8 ± 0,7	12,6 ± 2,7	0,203 ^{††}
Gleason skoru (cerrahi öncesi)*			
Birincil patern	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,4	0,262 ^{††}
İkincil patern	3,5 ± 0,7	3,4 ± 0,5	0,600 ^{††}
Total skor	6,9 ± 0,8	6,6 ± 0,5	0,137 ^{††}
Gleason skoru (cerrahi öncesi)*			0,258 [†]

<7	10 (55,6)	61 (69,3)	
≥7	8 (44,4)	27 (30,7)	
Gleason skoru (cerrahi öncesi)*			0,604 ^{††††}
3+3	10 (76,9)	61 (75,3)	
3+4	3 (23,1)	20 (24,7)	
Tümör yüzdesi**	14 (5-30)	10 (0,1-90)	0,241 ^{†††}
Cerrahi öncesi patoloji			
High grade PIN	3 (16,7)	6 (6,8)	0,178 ^{††††}

*Ortalama ± SS, **Median (min-max), PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

†Ki-kare testi, ††Bağımsız gruplarda t testi, †††Mann Whitney U testi, ††††Fisher Exact test

Biyokimyasal nüks varlığına göre olguların cerrahi sonrası tümör evreleri karşılaştırıldı. Ancak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Biyokimyasal nüks varlığına göre cerrahi sonrası tümör evrelerinin karşılaştırılması

	Nüks (+) (N=18) N (%)	Nüks (-) (N=88) N (%)	p değeri
T evresi			0,859 [†]
T2a	3 (16,7)	19 (21,6)	
T2b	7 (38,9)	35 (39,8)	
T2c	8 (44,4)	34 (38,6)	
N evresi			0,861 [†]
N0	16 (88,9)	75 (85,2)	
N1	0	1 (1,1)	
Nx	2 (11,1)	12 (13,6)	
M evresi			0,604 [†]
M0	13 (72,2)	58 (65,9)	
Mx	5 (27,8)	30 (34,1)	

†Ki-kare testi

Biyokimyasal nüks varlığına göre cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları analiz edildi. Ancak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 22).

Tablo 22. Biyokimyasal nüks varlığına göre cerrahi sonrası histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

	Nüks (+) (N=18) N (%)	Nüks (-) (N=88) N (%)	p değeri

Gleason skoru (cerrahi sonrası)*			
Birincil patern	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,4	0,141 [†]
İkincil patern	3,5 ± 0,7	3,4 ± 0,5	0,661 [†]
Total skor	6,9 ± 0,8	6,6 ± 0,5	0,137 [†]
Gleason skoru (cerrahi sonrası)*			0,807 ^{†††}
<7	6 (33,3)	32 (36,4)	
≥7	12 (66,7)	56 (63,6)	
Gleason skoru (cerrahi sonrası)*			0,512 ^{††††}
3+3	6 (60,0)	32 (47,1)	
3+4	4 (40,0)	36 (52,9)	
Cerrahi sonrası tümör yüzdesi**	14 (5-30)	10 (0,1-90)	0,241 ^{††}
Cerrahi sonrası patoloji			
Cerrahi sınırda tümör	8 (44,4)	22 (25,0)	0,095 [†]
High grade PIN	4 (22,2)	16 (18,2)	0,454 ^{††††}
Lenfovasküler invazyon	2 (11,1)	7 (8,0)	0,648 ^{††††}
Seminal vezikül invazyonu	2 (11,1)	5 (5,7)	0,339 ^{††††}
Mesane boyun invazyonu	0	1 (1,1)	0,830 ^{††††}

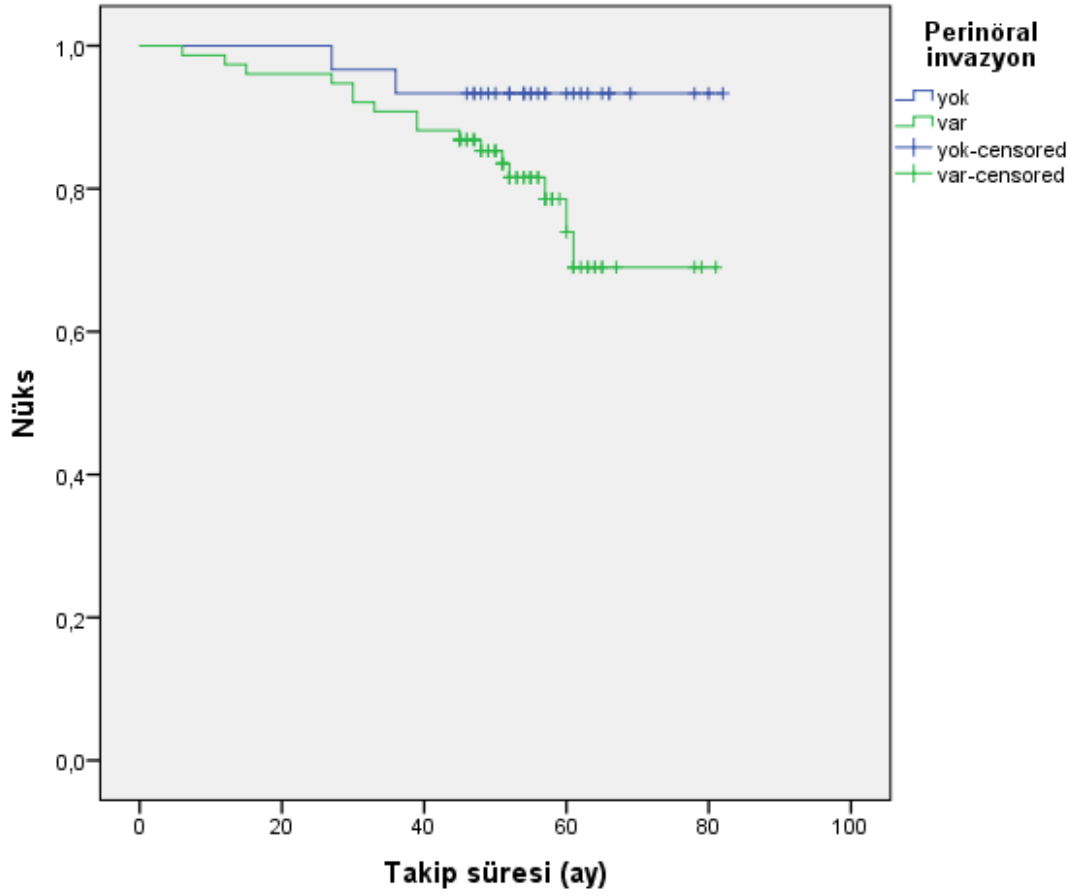
PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi, ^{†††}Ki-kare testi, ^{††††}Fisher Exact test

Perinöral invazyon varlığına göre biyokimyasal nüks süreleri Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi. Perinöral invazyon izlenenlerde ortalama biyokimyasal nüks süresi 69,6 ± 2, ay, izlenmeyenlerde ise 78,6 ± 2,3 ay idi. Ancak biyokimyasal nüks süreleri açısından izlenen farklılık anlamlılık sınırına ulaşamadı (Tablo 23).

Tablo 23. PNİp varlığına göre biyokimyasal nüks sürelerinin dağılımı

	Biyokimyasal nüks süresi (ay)		p değeri
	Ortalama ± SS	%95 GA	
Perinöral invazyon			
Yok	78,6 ± 2,3	74,1-83,1	0,069 [†]
Var	69,6 ± 2,5	64,6-76,8	



Şekil 4. Hastaların perinöral invazyon varlığına göre biyokimyasal nüks sürelerinin Kaplan Meier grafiği

4.3. MULTİVARYANT ANALİZLER

Biyokimyasal nüks varlığında belirleyici olabilecek parametreler multivaryant analizlerde değerlendirildi. Multivaryant analizlerinde bağımsız değişkenler klinik açıdan önemine ve univaryant analizlerden elde edilen sonuçlara göre seçildi. Multicollinearity sorunu sonrasında nihai modelde yaş, PSAD, tümör yüzdesi, Gleason skoru, cerrahi sınırda tümör varlığı ve perinöral invazyon yer almaktaydı (Nagelkerke $R^2=0,155$, $p<0,001$). Ancak oluşturulan modelde biyokimyasal nüks varlığında hiçbir parametrenin belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 24).

Tablo 24. Biyokimyasal nüks varlığında belirleyici olabilecek faktörlerin multivaryant analizi

	B	OR	%95 GA	p değeri
Yaş	0,068	1,07	0,98-1,16	0,116
PSAD	0,519	1,68	0,06-44,42	0,756
Cerrahi öncesi tümör yüzdesi	0,021	1,02	0,98-1,05	0,236
Total Gleason (cerrahi sonrası)	-0,581	0,55	0,24-1,28	0,172
Cerrahi sınırda tümör	0,780	2,18	0,70-6,78	0,178
Perinöral invazyon	1,284	3,61	0,71-18,36	0,122

Multivaryant analizlerde perinöral invazyon varlığını gösterebilecek parametreler analiz edildi. Oluşturulan nihai modelde yaş, PSAD, PIRADS, cerrahi öncesi tümör yüzdesi, total Gleason skoru ve cerrahi sınırda tümör varlığı yer almaktaydı (Nagelkerke $R^2=0,301$, $p<0,001$). Enter yöntemiyle analiz edildiğinde, cerrahi öncesi tümör yüzdesinin (OR=1,06, %95 GA 1,00-1,12, $p=0,027$) ve cerrahi sınırda tümör varlığının (OR=4,25, %95 GA 1,08-16,74, $p=0,038$) perinöral invazyonda belirleyici olduğu izlendi (Tablo 25).

Tablo 25. Perinöral invazyon varlığında belirleyici olabilecek faktörlerin multivaryant analizi

	B	OR	%95 GA	p değeri
Yaş	0,066	1,06	0,98-1,16	0,120
PSAD	2,949	19,08	0,24-14,91	0,185
Cerrahi öncesi tümör yüzdesi	0,062	1,06	1,00-1,12	0,027
Total Gleason (cerrahi sonrası)	0,625	1,86	0,81-4,28	0,139
Cerrahi sınırda tümör	-1,448	4,25	1,08-16,74	0,038

5. TARTIŞMA

Perinöral invazyon, prostat kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde tümör biyolojisinin giderek daha önemli, ancak yeterince incelenmemiş bir yönü haline gelmiştir. Perinöral invazyonun rolü ve klinisyenler için faydası tartışılmaya devam etmektedir (107). Prostat kanserinin dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de erkek kanserleri arasında yüz binde 40,3 görülme sıklığı ile akciğer kanserinin ardından ikinci sırada (108) olması sebebi ile hasta popülasyonumuzda perinöral invazyonun prostat kanseri üzerindeki etkisini belirlemeye çalıştık. Mevcut çalışma, radikal prostatektomi materyalindeki PNİ (PNİp) ile cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon, seminal vezikül invazyonu gibi prostatektomi örneklerinin çeşitli patolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi, PNİ'nin prognoz üzerine etkisini ve cerrahi öncesi parametrelerle arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmamızın ilginç sonuçlarından biri, prostat iğne biyopsi ve prostatektomi materyalindeki PNİ oranlarının oldukça farklı olmasıdır. PNİ pozitifliği prostat iğne biyopsisinde %25,5 iken, prostatektomi örneklerinde bu oran %71,7 idi. PNİ görülmesindeki bu fark prostat iğne biyopsisinde prostatın aşırı periferik bölgelerinin örneklenmemesi ve örneklenen doku miktarının son derece küçük olması ile ilişkili olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda sextant prostat biyopsisinde %4 ile %71 arasında değişen PNİ (PNİb) oranları ve PNİp için %31,9 ile %79,0 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (109--113). Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda benzer PNİ oranları (PNİb-%25,5 PNİp-%71,7) gözlemledik. Bu sonuç, birden fazla prostat biyopsisi yapıldığında bile biyopsi örneklerinin tüm prostat patolojisini temsil etmediğini göstermektedir. Bununla beraber Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (114) ameliyat öncesi değişkenler ile PNİp arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde, PNİp ile PNİb arasında anlamlı ($p=0,277$) ilişki olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda PNİp ile PNİb arasında anlamlı ($p=0,001$) ilişki bulunmuştur.

PNİb'nin klinik önemi halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, PNİb'nin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal PSA nüksünü tahmin etmediğini göstermiştir (115,117). Ancak, diğer çalışmalar PNİb'nin postoperatif biyokimyasal nüksle önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (116,118). Loeb ve arkadaşları, PNİb'nin agresif

patolojik özellikler için bağımsız bir risk faktörü ve radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal ilerleme için bağımsız olmayan bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (116). Çalışmamızın bir sınırlaması, pozitif PNİb'li hasta sayısının az olması nedeniyle PNİb'nin biyokimyasal nüks için kesin tahmin değerini değerlendiremememizdir.

Lee ve arkadaşları, PNİp'nin pozitifliği ile daha yüksek klinik T evresi, biyopside daha yüksek Gleason skoru ve daha yüksek ameliyat öncesi serum PSA gibi olumsuz ameliyat öncesi risk parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi (119). Başka bir çalışma da PNİp'nin ameliyat öncesi serum PSA ve PSA yoğunluğu ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi (120). Çalışmamızda, PNİp pozitifliğinde PSAD seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,031$), mpMRG görüntülemeye PIRADS ≥ 3 olgu oranının daha fazla olduğu ($p=0,048$) ve cerrahi öncesi biyopsi materyalindeki tümör yüzdesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,001$) izlendi. Ancak Klinik T evresi ve biyopsi sonucuna göre hesaplanan Gleason skoru arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Son zamanlarda, Jeon ve arkadaşları da PNİp'nin daha yüksek bir seminal vezikül invazyonu ve pozitif cerrahi sınır ile ilişkili olduğunu bildirdiler (120). Mevcut çalışmada, PNİp'nin artmış seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve lenfovasküler invazyon dahil olmak üzere çeşitli klinikopatolojik parametrelerle ilişkili olduğunu da bulduk.

Miyake ve arkadaşları, PNİp'nin biyokimyasal nüksün bağımsız bir öngörücüsü olmadığını ve radikal prostatektomi geçiren erkeklerin prognozunu tahmin etmede perinöral invazyonun varlığı dikkate alındığında, diğer geleneksel parametreler mevcutsa herhangi bir ekstra yararlı bilgi sağlamadığını bildirdi (121). Merrilees ve arkadaşları da PNİp'nin biyokimyasal serum PSA nüksünü tahmin etmediğini öne sürdü (122). Verilerimiz, PNİp'nin diğer bilinen prognostik faktörlerle ilişkili olmasına rağmen, biyokimyasal serum PSA nüksü ile korelasyon göstermediğini göstermektedir.

Ng ve arkadaşları PNI'nin birden fazla olumsuz patolojik faktörle ilişkili olmasına rağmen, Fisher Exact testinde radikal prostatektomi sonrası hangi hastaların erken PSA nüksü yaşayacağını öngörmediğini buldu (113). Birkaç çalışma, PNI'nin tek değişkenli analizde daha yüksek bir biyokimyasal nüksle ilişkili olduğunu, ancak çok değişkenli analizde olmadığını bildirdi (120,123). Mevcut çalışmada tek ve çok değişkenli analizde PNI'nin biyokimyasal nüksle ilişkisi bulunamadı.

Jeon ve arkadaşları (120) yaptıkları çalışmada tüm hastalar arasında, %28,3'ünde (237'den 67'sinde) medyan 21,6 ayda (aralığı 2 ila 88) takip sırasında biyokimyasal nüks görüldü. Genel biyokimyasal nüks oranları sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 5 yılda %7, %16,9, %23,5, %29,3 ve %31,2 idi. PNI'li hastaların %39'unda biyokimyasal nüks görülürken, PNI'siz hastaların %20,4'ünde biyokimyasal nüks görüldü ($P = 0,002$). Çalışmamızda ise tüm hastalar arasında %17 (106'dan 18'inde) takip sırasında biyokimyasal nüks görüldü. Birinci yılda nüks oranı %1,9, ikinci yılda %1, üçüncü yılda %5,8, dördüncü yılda %6,2, beşinci yılda %3,3, altıncı yılda %0 idi. Jeon ve arkadaşlarından farklı olarak çalışmamızda en fazla 3. Ve 4. yılda nüks izlenmiştir. Perinöral invazyon izlenenlerin %21,1'inde, izlenmeyenlerin ise %6,7'sinde nüks izlenmişti. Ancak gruplar arasındaki fark anlamlılık sınırına ulaşmamıştı ($p=0,076$) Perinöral invazyon izlenenlerde ortalama nüks süresi $69,6 \pm 2,5$ ay, izlenmeyenlerde ise $78,6 \pm 2,3$ ay idi. Ancak nüks süreleri açısından izlenen farklılık çalışmamızda anlamlılık sınırına ulaşamadı ($p=0,069$).

Prostat kanseri hastalarının sağkalımı için perinöral invazyonun önemi hakkında birkaç çalışma bulunmaktadır (11). Ancak bu çalışmaların çoğu sınırlamalara sahiptir, çünkü çalışmalar radyoterapi görmüş hastaları da içermektedir ve bu sebeple PNIb pozitifliği değerlendirilmiş olup PNIp değerlendirilmemiştir. Bu nedenle sonuçlarımızı radikal prostatektomi geçiren hastalarda biyokimyasal PSA nüksü dahil olmak üzere önceki raporlarla karşılaştıramadık. Bu çalışmada PNIp ile biyokimyasal tekrar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızın sınırlamalarından biri, PNIb pozitif olan hasta sayısının çok az olmasıydı; bu nedenle PNIb'nin prognostik bir faktör olarak değerini tahmin edemedik.

Bir diğ er sınırlama ise bazı hastaların prostat biyopsisi dış merkezde yapılmış olup PNİ değerlendirilmemesiydi. Prostat iğne biyopsilerde PNİb oranı %24,5 (26/106) idi. Bu nedenle biyopsi çekirdek sayısının prostat biyopsisinde perin oral invazyonun saptanmasını etkilemediğini d ş und k.

6. SONUÇLAR

PNİb'nin PNİp'yi tahmin etmede istatiks el olarak anlamlı olduğunu bulduk. PNİp biyolojik olarak agresif tümör özellikleriyle önemli ölçüde ilişkiliydi ancak prostat kanseri olan hastalarda biyokimyasal serum PSA nüksü veya prognoz açısından prognostik faktör değildi. PNİp'nin prognostik değeri, biyokimyasal serum PSA nüksü için istatistiksel olarak anlamlı olmaması ile beraber çalışmamızda biyokimyasal serum PSA nüksü için istatiks el olarak anlamlı prognostik faktör belirleyemedik. Bununla beraber PNİ varlığında biyokimyasal serum PSA nüksü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 9 ay daha erken izlenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Stephenson RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am.* 2002;29:173–181.
2. Bhatnagar V, Stewart ST, Huynh V, Jorgensen G, Kaplan RM. Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9:136–146.
3. Bostwick DG. Practical clinical application of predictive factors in prostate cancer. A review with an emphasis on quantitative methods in tissue specimens. *Anal Quant Cytol Histol.* 1998;20:323–342.
4. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164:1591–1595.
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58:843–848.
6. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150:110–114.
7. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50:125–128.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:975–980. Comment in: *JAMA.* 1998;280: 1008–1010
9. Pennington JW, Prentiss RJ, Howe G. Radical prostatectomy for cancer: significance of perineural lymphatic invasion. *J Urol.* 1967; 97:1075–1077. [PubMed: 6067543]
10. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 1989; 142:763–768. [PubMed: 2769857]
11. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009; 115:3379–3391. [PubMed: 19484787]
12. Fromont G, Godet J, Pires C, Yacoub M, Dore B, Irani J. Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer. *Prostate.* 2012; 72:542–548. [PubMed: 21748758]
13. Ayala GE, Wheeler TM, Shine HD, Schmelz M, Frolov A, Chakraborty S, et al. In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer. *Prostate.* 2001; 49:213–223. [PubMed: 11746267]
14. Ayala GE, Dai H, Ittmann M, Li R, Powell M, Frolov A, et al. Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. *Cancer Res.* 2004; 64:6082–6090. [PubMed: 15342391]
15. Brundl J, Schneider S, Weber F, Zeman F, Wieland WF, Ganzer R. Computerized quantification and planimetry of prostatic capsular nerves in relation to adjacent prostate cancer foci. *Eur Urol.* 2014; 65:802–808. [PubMed: 23711540]

16. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider J. R, Gerke T. A, Finn S, Mucci L. A. (2017). Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2017 May, 26(5), 719–726. doi:10.1158/1055-9965.epi-16-0237
17. Vesalius A, O'Malley CD, Calcar JSv, Saunders JBdCM. The illustrations from the works of Andreas Vesalius of Brussels: with annotations and translations, a discussion of the plates and their background, authorship and influence, and a biographical sketch of Vesalius. World Publishing Company; 1950.
18. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):279-88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
19. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105
20. Shabsigh A, Tanji N, D'Agati V, Burchardt T, Burchardt M, Hayek O, et al. Vascular anatomy of the rat ventral prostate. *Anat Rec*. 1999 Dec 1;256(4):403-11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(19991201)256:4
21. Park YH, Jeong CW, Lee SE. A comprehensive review of neuroanatomy of the prostate. *Prostate Int*. 2013;1(4):139-45. doi: 10.12954/PI.13020. Epub 2013 Dec 30.
22. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. 2014.
23. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 19;13(2):359. doi: 10.3390/cancers13020359.
24. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143-8. doi: 10.1007/s00345-011-0801-1. Epub 2011 Nov 25.
25. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):656-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.032. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22386193.
26. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):656-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.032. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22386193.
27. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, Manka L, Mortezaei A, Sulser T, Recker F, Kwiatkowski M. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):576-83. doi: 10.1111/bju.13310. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26332304; PMCID: PMC4955666.
28. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019 Mar;79(4):333-339. doi: 10.1002/pros.23739. Epub 2018 Nov 18.

29. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012;4:1-11. doi: 10.2147/CLEP.S16747. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22291478; PMCID: PMC3490374.
30. Kavasmaa OT, Tyomkin DB, Mehik A, Parpala TM, Tonttila P, Paananen I, et al. Changing trends in symptomatology, diagnostics, stage and survival of prostate cancer in Northern Finland during a period of 20 years. *World J Surg Oncol.* 2013 Oct 5;11:258. doi: 10.1186/1477-7819-11-258.
31. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):835-9. PMID: 10022696.
32. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):581-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104.
33. Prebay ZJ, Medeiros R, Doolittle J, Langenstroer P, Jacobsohn K, See WA, Johnson SC. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *Prostate.* 2021 Oct;81(14):1064-1070. doi: 10.1002/pros.24203. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34297858.
34. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):383-91. doi: 10.1200/JCO.2003.02.083. PMID: 12525533.
35. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am.* 1997 May;24(2):253-9. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70370-0. PMID: 9126221.
36. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. *Cancer.* 1972 Jun;29(6):1570-4. doi: 10.1002/1097-0142(197206)29:6<1570::aid-cncr2820290621>3.0.co;2-v. PMID: 4624168.
37. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 Jul;40(7):2428-32. PMID: 7388802.
38. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46. doi: 10.1056/NEJMoa031918. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1470. PMID: 15163773.
39. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Mänttinen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):981-90. doi: 10.1056/NEJMoa1113135. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2137. PMID: 22417251; PMCID: PMC6027585.
40. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in

radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2292-5. doi: 10.1097/01.ju.0000091100.83725.51. PMID: 14634399.

41. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):59-64. doi: 10.1373/clinchem.2005.059170. PMID: 16391327.
42. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, Eklund M. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14;108(12):djw165. doi: 10.1093/jnci/djw165. PMID: 27418620.
43. Habib FK, Ross M, Tate R, Chisholm GD. Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Feb;46(2):137-44. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.950908.x. PMID: 9135694.
44. Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyanage S, Pavlou M, Omar R, Chinegwundoh F, Patki P, Shah TT, Hamid S, Ghei M, Gilbert K, Campbell D, Brew-Graves C, Arumainayagam N, Chapman A, McLeavy L, Karatzidou A, Alsaadi Z, Collins T, Freeman A, Eldred-Evans D, Bertoncelli-Tanaka M, Tam H, Ramachandran N, Madaan S, Winkler M, Arya M, Emberton M, Ahmed HU. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23(3):428-438. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00016-X. PMID: 35240084.
45. Hamzaoui D, Montagne S, Granger B, Allera A, Ezziane M, Luzurier A, Quint R, Kalai M, Ayache N, Delingette H, Renard-Penna R. Prostate volume prediction on MRI: tools, accuracy and variability. *Eur Radiol*. 2022 Jul;32(7):4931-4941. doi: 10.1007/s00330-022-08554-4. Epub 2022 Feb 15. Erratum in: *Eur Radiol*. 2022 Mar 23;; PMID: 35169895.
46. Choe S, Patel HD, Lanzotti N, Okabe Y, Rac G, Shea SM, Gorbonos A, Quek ML, Flanigan RC, Goldberg A, Gupta GN. MRI vs Transrectal Ultrasound to Estimate Prostate Volume and PSAD: Impact on Prostate Cancer Detection. *Urology*. 2023 Jan;171:172-178. doi: 10.1016/j.urology.2022.09.007. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36152871.
47. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostatespecific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014 Mar 19;311 (11):1143-9.
48. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):46-52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026.
49. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006 May 10;24(14):2137-50. doi: 10.1200/JCO.2005.05.2308.
50. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, Catalona WJ. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):902-6. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00327-7. PMID: 16469576.
51. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Mischi M, Pinto P, Rastinehad A, Rouviere O, Salomon G, Polascik T, Walz J, Wijkstra H, Marberger M. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy

- of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int.* 2012 Oct;110(7):942-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22462566.
52. Correas JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, Dariane C, de la Rosette J. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol.* 2021 Mar;39(3):661-676. doi: 10.1007/s00345-020-03193-0. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306060.
 53. Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyanage S, Pavlou M, Omar R, Chinegwundoh F, Patki P, Shah TT, Hamid S, Ghei M, Gilbert K, Campbell D, Brew-Graves C, Arumainayagam N, Chapman A, McLeavy L, Karatzidou A, Alsaadi Z, Collins T, Freeman A, Eldred-Evans D, Bertoncelli-Tanaka M, Tam H, Ramachandran N, Madaan S, Winkler M, Arya M, Emberton M, Ahmed HU. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol.* 2022 Mar;23(3):428-438. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00016-X. PMID: 35240084.
 54. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, Day E, Evans M, Fiorentino F, Gammon M, Hosking-Jervis F, Klimowska-Nassar N, McGuire W, Padhani AR, Prevost AT, Price D, Sokhi H, Tam H, Winkler M, Ahmed HU. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol.* 2021 Mar 1;7(3):395-402. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7456. PMID: 33570542; PMCID: PMC7879388.
 55. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898406.
 56. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427566; PMCID: PMC6467207.
 57. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):2019-29. doi: 10.1007/s00330-013-2795-0. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23494494.
 58. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7. doi: 10.1097/01.ju.0000123981.03084.06. PMID: 15126770.
 59. Röthke MC, Afshar-Oromieh A, Schlemmer HP. Potenziale der PET/MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms [Potential of PET/MRI for diagnosis of prostate cancer]. *Radiologe.* 2013 Aug;53(8):676-81. German. doi: 10.1007/s00117-013-2499-0. PMID: 23949436.
 60. Leiblich A, Stevens D, Sooriakumaran P. The Utility of Molecular Imaging in Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2016 Mar;17(3):26. doi: 10.1007/s11934-015-0573-z. PMID: 26894753; PMCID: PMC4760991.
 61. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021 Feb;127(2):175-178. doi: 10.1111/bju.15277. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33089586; PMCID: PMC7894174.

62. Presti JC Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol*. 2003 Mar-Apr;21(2):135-40. doi: 10.1016/s1078-1439(03)00006-1. PMID: 12856642.
63. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, Hanegbi U, Landau A, Snow R, Grummet J. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*. 2017 Aug;35(8):1199-1203. doi: 10.1007/s00345-016-1985-1. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27987032.
64. Baydar, D. E. (2017). Prostat kanser patolojisi. *Türk Radyoloji Derneği*, 5, 370-82.
65. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966 Mar;50(3):125-8. PMID: 5948714.
66. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. 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 System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
67. Baydar DE, Baseskioglu B, Ozen H, Geyik PO. Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *ScientificWorldJournal*. 2008 Mar 17;8:303-12. doi: 10.1100/tsw.2008.49. PMID: 18379707; PMCID: PMC5848625.
68. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3379-91. doi: 10.1002/cnrc.24396. PMID: 19484787.
69. Carter RL, Foster CS, Dinsdale EA, Pittam MR. Perineural spread by squamous carcinomas of the head and neck: a morphological study using anti-axonal and anti-myelin monoclonal antibodies. *J Clin Pathol*. 1983 Mar;36(3):269-75. doi: 10.1136/jcp.36.3.269. PMID: 6338053; PMCID: PMC498196.
70. Cao Y, Deng S, Yan L, Gu J, Li J, Wu K, Cai K. Perineural invasion is associated with poor prognosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Jun;35(6):1067-1075. doi: 10.1007/s00384-020-03566-2. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179991.
71. Fu Y, Zhang X, Ding Z, Zhu N, Song Y, Zhang X, Jing Y, Yu Y, Huang X, Zhang L, Hu Q, Ni Y, Ding L. Worst Pattern of Perineural Invasion Redefines the Spatial Localization of Nerves in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Nov 29;11:766902. doi: 10.3389/fonc.2021.766902. PMID: 34912713; PMCID: PMC8667170.
72. Meng FW, Jing XN, Song GH, Jie LL, Shen FF. Prox1 induces new lymphatic vessel formation and promotes nerve reconstruction in a mouse model of sciatic nerve crush injury. *J Anat*. 2020 Nov;237(5):933-940. doi: 10.1111/joa.13247. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32515838; PMCID: PMC7542192.
73. Akert K, Sandri C, Weibel ER, Peper K, Moor H. The fine structure of the perineural endothelium. *Cell Tissue Res*. 1976 Jan 27;165(3):281-95. doi: 10.1007/BF00222433. PMID: 1082372.
74. Zhang JF, Tao LY, Yang MW, Xu DP, Jiang SH, Fu XL, Liu DJ, Huo YM, Liu W, Yang JY, Hua R, Lu P, Sun YW. CD74 promotes perineural invasion of cancer cells and mediates neuroplasticity via the AKT/EGR-1/GDNF axis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett*. 2021 Jun 28;508:47-58. doi: 10.1016/j.canlet.2021.03.016. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33766751.

75. Ryschich E, Khamidjanov A, Kerkadze V, Büchler MW, Zöller M, Schmidt J. Promotion of tumor cell migration by extracellular matrix proteins in human pancreatic cancer. *Pancreas*. 2009 Oct;38(7):804-10. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b9dfda. PMID: 19893454.
76. Liu Q, Ma Z, Cao Q, Zhao H, Guo Y, Liu T, Li J. Perineural invasion-associated biomarkers for tumor development. *Biomed Pharmacother*. 2022 Nov;155:113691. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113691. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36095958.
77. Brierley, J.D., et al., *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer*. 8th edn. 2017
78. Ploussard G, Manceau C, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Gautier JR, Loison G, Salin A, Soulié M, Tollon C, Malavaud B, Roumigué M. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. *World J Urol*. 2020 Oct;38(10):2493-2500. doi: 10.1007/s00345-019-03053-6. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31838560.
79. van den Bergh RCN, Rouvière O, van der Kwast T; EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. Re: Andrew Vickers, Sigrid V. Carlsson, Matthew Cooperberg. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. *Eur Urol* 2020;78:304-6: Prebiopsy MRI: Through the Looking Glass. *Eur Urol*. 2020 Sep;78(3):310-313. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.005. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32660749.
80. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74. doi: 10.1001/jama.280.11.969. PMID: 9749478.
81. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2758-65. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403886.
82. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol*. 2012 Apr;187(4):1241-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.015. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22335873; PMCID: PMC3952430.
83. Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer : For World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. *World J Urol*. 2022 Jan;40(1):1-8. doi: 10.1007/s00345-020-03523-2. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492425.
84. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015 May;25(3):232-7. doi: 10.1097/MOU.000000000000157. PMID: 25692723.
85. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008 Jul;102(1):10-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07585.x. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18422774.
86. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*. 2012 Jul;43(4):228-30. German. doi: 10.1055/s-0032-1324651. PMID: 23035261.

87. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997 Dec;50(6):854-7. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8. PMID: 9426713.
88. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2001 Mar;87(4):408-10. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00115.x. PMID: 11251539.
89. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 12;9(9):CD009625. doi: 10.1002/14651858.CD009625.pub2. PMID: 28895658; PMCID: PMC6486168.
90. Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*. 1984 Dec;56(6):694-7. doi: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb06149.x. PMID: 6534493.
91. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, Menon M, Mottrie A, Myers RP, Patel V, Tewari A, Villers A, Artibani W. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):301-11. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.026. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850969.
92. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Do M, Dietel A, Häfner T, Rabenalt R, Sakellaropoulos G, Ganzer R, Paasch U, Horn LC, Liatsikos E. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology*. 2010 Sep;76(3):743-8. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.089. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20573384.
93. Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, Axén E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Persson J, Wilderäng U, Thorsteinsdóttir T, Gustafsson O, Lagerkvist M, Jiborn T, Haglund E, Wiklund P; LAPPRO steering committee. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):559-68. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.011. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25457018.
94. Shikanov S, Woo J, Al-Ahmadie H, Katz MH, Zagaja GP, Shalhav AL, Zorn KC. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing technique for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. *Urology*. 2009 Sep;74(3):611-6. doi: 10.1016/j.urology.2009.01.092. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19616830.
95. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, Sooriakumaran P, Grover S, Yadav R, Mishra N, Mohan S, Brooks DC, Shaikh N, Khanna A, Leung R. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*. 2011 Sep;108(6 Pt 2):984-92. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x. PMID: 21917101.
96. Basourakos SP, Zhu A, Lewicki PJ, Ramaswamy A, Cheng E, Dudley V, Yu M, Karir B, Hung AJ, Khani F, Hu JC. Clipless Robotic-assisted Radical Prostatectomy and Impact on Outcomes. *Eur Urol Focus*. 2022 Sep;8(5):1176-1185. doi: 10.1016/j.euf.2021.06.010. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246618.
97. Preisser F, Gandaglia G, Arad F, Karakiewicz PI, Bandini M, Pompe RS, Montorsi F, Graefen M, Huland H, Briganti A, Tilki D. Association of neurovascular bundle preservation with oncological outcomes in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021 Mar;24(1):193-201. doi: 10.1038/s41391-020-00266-4. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32814844.

98. Vis AN, van den Bergh RCN, van der Poel HG, Mottrie A, Stricker PD, Graefen M, Patel V, Rocco B, Lissenberg-Witte B, van Leeuwen PJ. Selection of patients for nerve sparing surgery in robot-assisted radical prostatectomy. *BJUI Compass*. 2021 Nov 9;3(1):6-18. doi: 10.1002/bco2.115. PMID: 35475150; PMCID: PMC8988739.
99. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, Budäus L, Chun FKH, Haese A, Heinzer H, Salomon G, Schlomm T, Steuber T, Huland H, Graefen M, Tilki D. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):584-589. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.037. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26277303.
100. Avulova S, Zhao Z, Lee D, Huang LC, Koyama T, Hoffman KE, Conwill RM, Wu XC, Chen V, Cooperberg MR, Goodman M, Greenfield S, Hamilton AS, Hashibe M, Paddock LE, Stroup A, Resnick MJ, Penson DF, Barocas DA. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*. 2018 May;199(5):1202-1209. doi: 10.1016/j.juro.2017.12.037. Epub 2017 Dec 16. Erratum in: *J Urol*. 2018 Aug;200(2):458. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.010. PMID: 29253578.
101. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):9-12. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64820-3. PMID: 12050481.
102. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;2006(4):CD006019. doi: 10.1002/14651858.CD006019.pub2. PMID: 17054269; PMCID: PMC8996243.
103. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*. 2006 Feb;97(2):247-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.06051.x. PMID: 16430622.
104. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol*. 2006 Jan;175(1):27-34. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00034-0. PMID: 16406864.
105. Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2016 Jul 1;122(13):2004-11. doi: 10.1002/cncr.29983. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27028170.
106. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27626136.
107. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, Berger DH, Albo D. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5131-7. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4949. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738119; PMCID: PMC2773472.
108. Türkiye Kanser Kontrol programı 2021
109. Cohn JA, Dangle PP, Wang CE, Brendler CB, Novakovic KR, McGuire MS, Helfand BT. The prognostic significance of perineural invasion and race in men considering active surveillance. *BJU Int*. 2014 Jul;114(1):75-80. doi: 10.1111/bju.12463. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24106869.

110. Katz B, Srougi M, Dall'Oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J Jr, Antunes AA, Reis ST, Viana N, Sañudo A, Camara-Lopes LH, Leite KR. Perineural invasion detection in prostate biopsy is related to recurrence-free survival in patients submitted to radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2013 Feb;31(2):175-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.11.008. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795075.
111. Moreira DM, Fleshner NE, Freedland SJ. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol.* 2015 Nov;194(5):1258-63. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.113. Epub 2015 May 16. PMID: 25988518.
112. De La Roca RL, Da Cunha IW, Bezerra SM, Da Fonseca FP. Radical prostatectomy and positive surgical margins: relationship with prostate cancer outcome. *Int Braz J Urol.* 2014 May-Jun;40(3):306-15. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.03. PMID: 25010296.
113. Ng JC, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2249-51. doi: 10.1097/01.ju.0000143973.22897.f8. PMID: 15538241.
114. Lee JT, Lee S, Yun CJ, Jeon BJ, Kim JM, Ha HK, Lee W, Chung MK. Prediction of perineural invasion and its prognostic value in patients with prostate cancer. *Korean J Urol.* 2010 Nov;51(11):745-51. doi: 10.4111/kju.2010.51.11.745. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21165193; PMCID: PMC2991570.
115. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):516-20. doi: 10.1016/S0022-5347(01)69076-1. PMID: 11792909.
116. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int.* 2010 Jun;105(11):1510-3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08845.x. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19694710; PMCID: PMC3353268.
117. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology.* 1994 Sep;44(3):371-6. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80095-2. PMID: 7521093.
118. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer.* 2003 Apr 15;97(8):1884-93. doi: 10.1002/cncr.11263. PMID: 12673714.
119. Lee IH, Roberts R, Shah RB, Wojno KJ, Wei JT, Sandler HM. Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15;68(4):1059-64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.039. Epub 2007 Mar 29. PMID: 17398032; PMCID: PMC2771329.
120. Jeon HG, Bae J, Yi JS, Hwang IS, Lee SE, Lee E. Perineural invasion is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2009 Aug;16(8):682-6. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02331.x. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19602004.
121. Miyake H, Sakai I, Harada K, Eto H, Hara I. Limited value of perineural invasion in radical prostatectomy specimens as a predictor of biochemical recurrence in Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Hinyokika Kyo.* 2005 Apr;51(4):241-6. PMID: 15912782.

122. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol*. 2008 Sep;21(9):1095-100. doi: 10.1038/modpathol.2008.81. Epub 2008 May 23. PMID: 18500264.
123. Maru N, Ohori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2001 Aug;32(8):828-33. doi: 10.1053/hupa.2001.26456. PMID: 11521227.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Vusal RZAYEV

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

E-posta adresi/ telefonu:

Yabancı dili: İngilizce, Rusça

II- Eğitimi

2019-2024 S.B.Ü Gülhane E.A.H. Üroloji Uzmanlık Eğitimi

2017-2018 S.B.Ü Gülhane E.A.H. Cerrahi Kliniği Kurs

2006-2008 Moskova Tıp Akademisi Üroloji Ordinatura Eğitimi

2000-2006 Azerbaycan Tıp Universitesi

1996-2000 Azerbaycan Türk Teknik Lisesi

1990-1996 Azerbaycan 37 Sayılı Ortaokulu

III- Mesleki Deneyimi

2006-2008 Moskova Tıp Akademisi Üroloji kliniği (Ordinator Dr)

2011-2013 Azerbaycan Şemkir Devlet Hastanesi (Ürolog)

2013-2016 Azerbaycan Premium Assistance Sığorta Şirketi (Baş eksper)

2017-2019 Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığının Baş Klinik Hospitalı (Cerrah)

2019-2024 S.B.Ü. Gülhane E.A.H. Üroloji kliniği (Asistan Dr)

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ürolojik Cerrahi Derneği

Türk Üroloji Derneği

V- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

- 1- S.Sarikaya, T.Ebiloğlu, C.Sicimli, V.Rzayev, T.Özgürtaş, O.F.Karataş. Biochemical and Radiologic Analysis of the Patients With Erectile Dysfunction. The Journal of Sexual Medicine. Volume 17, Issue 6, S174-S175, June.01.2020
<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.04.165>

9. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

14.03.2023

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 14.03.2023
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplanti online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2023/03
PROJE/ KARAR NO : 2023-86 (Değerlendirilme Tarihi: 14.03.2023)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Selahattin BEDİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Turgay EBILOĞLU ve Dr. Vusal RZAYEV'in yardımcı araştırmacı oldukları, 2023/86 kayıt numaralı, **"Robotik Radikal Prostatektomili Hastalarda Perinöral İnvazyonun Prognoz Üzerine Etkisi"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Unvanı ve Adı/Soyadı	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCI	Üye	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN	Üye	
7	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Üye	
8	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM	Üye	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU	Üye	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI	Sekreter	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ	Üye	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ	Üye	
13	Prof. Dr. Türkan YILDIRIM	Üye	
14	Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU	Üye	
15	Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK	Üye	
16	Doç. Dr. Umut BEYLİK	Üye	
17	Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN	Üye	
18	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY	Üye	
19	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135