

**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK SUAM ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

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

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KARABIÇAK

Danışman

Doçent Dr. Zafer KOZACIOĞLU

2017

TEŞEKKÜR

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, uzmanlık eğitimini en iyi şartlarda almamı sağlayan başta tez danışmanım, değerli hocalarım Doç. Dr. Zafer Kozacıoğlu olmak üzere Doç. Dr. Yusuf Özlem İlbey, Doç. Dr. Gökhan Koç, Dr. Ferruh Zorlu'ya

5 yıllık asistanlık süresi içerisinde bana sürekli destek olan ve yanımda olan asistan arkadaşlarıma, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli uzman abilerime

Yetişmem ve okumamda büyük emekleri olan aileme, her zaman yanımda olup benden desteğini esirgemeyen biricik eşime saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa KARABIÇAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Prostatın Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi.....	3
2.2. Prostat kanseri.....	9
2.2.1.Epidemiyoloji İnsidans.....	9
2.2.2.Etyoloji.....	10
2.2.3 Patoloji.....	11
2.2.4. Klinik Bulgular.....	13
2.2.5. Prostat Kanserinde Tanı.....	14
2.2.5.1. Parmakla Rektal Muayene.....	14
2.2.5.2. PSA ve Türevleri.....	15
2.2.5.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi.....	19
2.2.6. Prostat Kanserinde Evreleme.....	20
2.2.7. Prostat Kanserinde Tedavi.....	22

2.2.7.1. Aktif İzlem.....	22
2.2.7.2. Radikal Prostatektomi.....	25
2.2.7.3. Radyoterapi.....	28
2.2.7.4. Brakiterapi.....	30
3. MATERYAL METOD.....	32
3.1. İstatiksel Yöntem.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

3DRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi

5 ARI: 5 Alfa redüktaz inhibitörü

ADT: Androjen baskılama tedavisi

ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon

BPH: Benign prostat hiperplazisi

DHT: Dihidrotestesteron

GS: Gleason Skoru

İT: İndex tümör

IGRT: Image-Guided Radyoterapi

IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ISUP: International Society of Urological Pathology

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PAF: Prostatik asit fosfataz

Pca: Prostat kanseri

PCA3: Prostat cancer antigen 3

PDE-5İ: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü

PHİ: Prostate health index

PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi

PRM: Parmakla rektal muayene

PSA: Prostat spesifik antijen

PSAV: PSA velositesi

PSA-DT: PSA doubling time

RP: Radikal prostatektomi

RT: Radyoterapi

SV: Seminal vezikül

TRUS: Transrektal ultrasonografi

TRUS Bx: TRUS eşliğinde prostat biyopsisi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: ISUP 2014 Toplantısı Sonuçları.....	12
Tablo-2: Düşük PSA değerleri ile Prostat kanseri arasındaki ilişki.....	17
Tablo-3: Yaşa ve ırka göre PSA değerleri.....	17
Tablo-4: Pca’da TNM evrelemesi.....	21
Tablo-5: Hastaların demografik verileri.....	34
Tablo-6: Hastaların TRUS Bx ve RP GS dağılımı.....	34
Tablo-7: GS uyumluluk oranları ve İT saptanma oranları.....	35
Tablo-8: TRUS Bx ve RP GS’inin tutarlılığı.....	35
Tablo-9: D’Amico risk grubuna TRUS Bx GS ile RP GS’leri karşılaştırılması.....	36
Tablo-10: Pozitif kor sayısı ve en yüksek kor yüzdesi GS uyumu arasındaki ilişki.....	36
Tablo-11: D’amico risk grubuna göre İT saptanma oranları.....	37
Tablo-12: İT volümüne göre İT saptanma oranları.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Prostatın zonal anatomisi-A.....	6
Şekil 2:Prostatın zonal anatomisi-B.....	6
Şekil 3: Prostatın arterleri.....	7
Şekil 4: Prostatın venleri.....	7
Şekil 5: Prostatın innervasyonu.....	8
Şekil-6: Gleason derecelendirme sistemi.....	11

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

ÖZET

Amaç: Radikal prostatektomi yapılan hastalarda saptanan Gleason skoru ile transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde elde edilen Gleason skoru arasındaki uyumu karşılaştırmak ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi ile index tümörü saptama oranını araştırmaktır.

Materyal metod: Çalışmaya, 2007-2014 yılları arasında transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsi yapılmış, sonrasında prostat kanseri tanısı konulmuş ve radikal prostatektomi geçirmiş 418 hasta dahil edildi. Prostatektomi ve biyopsi spesmenlerindeki Gleason skoru uyumu ve biyopsi ile index tümör bulunma oranı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 418 hastanın yaş ortalaması $63,25 \pm 6,10$, prostat volümü $48,50 \pm 23,27$ cc, preop PSA değeri $11,08 \pm 8,27$ olarak saptandı. 282 (%67,5) hastada biyopsi ve RP spesmenlerindeki gleason skoru uyumlu iken, 136 (%32,5) hastada uyumsuz olarak saptandı. 260 (%62,2) hastada biyopsi ile index tümör saptanırken, 158 (%37,8) hastada index tümör saptanamadı.

Sonuç: Biyopsi spesmenlerinin gleason skorları ile prostatektomi spesmenlerinin gleason skorları arasında uyumun yüksek düzeyde olduğu görüldü. Biyopsinin index tümörü saptamada özellikle tümör hacminin yüksek olduğu durumlarda kullanılabilecek bir yöntem olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Radikal prostatektomi, Gleason skoru, transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi

**DETECTION RATE OF INDEX TUMOR WITH ULTRASONOGRAPHY
GUIDED TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY AND COMPARISON OF
GLEASON SCORES CONSISTENCY BETWEEN BIOPSY AND RADICAL
PROSTATECTOMY**

ABSTRACT

Objective: To compare the correlation between Gleason score of transrectal ultrasound prostate biopsy and Gleason score of radical prostatectomy. Also we aim to research rate of index tumor detection by prostate biopsy in transrectal ultrasonography.

Material method: The study included 418 patients who underwent prostate biopsy with transrectal ultrasonography between 2007 and 2014, treated with radical prostatectomy. Prostatectomy and biopsy specimens were examined for Gleason score compliance and the presence of index tumor by each biopsy.

Results: The mean age was $63,25 \pm 6,10$ years, prostate volume $48,50 \pm 23,27$ cc, preop PSA value was $11,08 \pm 8,27$. Whilst 282 (67.5%) patients Gleason score were compatible in patient biopsy and prostatectomy specimens and 136 (32.5%) patients were incompatible. 260 (62.2%) patients had index tumor with biopsy but 158 (37.8%) patients had no index tumor.

Conclusion: Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy were found very similar. It was thought that biopsy could be used in detecting index tumor, particularly when tumor volume was high.

Keywords: Radical prostatectomy, gleason score, prostate biopsy with transrectal ultrasonography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, Avrupa’da 70 yaş üzeri erkeklerde görülen en yaygın cilt dışı kanserdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı erkeklerin karşı karşıya olduğu en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. İnsidansı Kuzey ve Batı Avrupa’da (100 binde >200) en yüksektir (1). Ülkemizdeki durumu Sağlık Bakanlığı verilerine göre yüzbinde 37,6 insidans ile erkeklerde en sık görülen ikinci kanser durumundadır (2). ProstaTÜRK çalışmasında Türkiye’deki insidansı yüzbinde 35 olarak saptandı (3). Prostat kanseri (Pca) erkeklerde kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada bir erkeğin hayat boyu klinik Pca’ne yakalanma oranı %16 iken, bu hastalıktan ölüm oranı %3 olarak bulunmuştur (4).

Pca tanısı, serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve/veya parmakla rektal muayenede (PRM) oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanmasıyla gerçekleşir (5). Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması , serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte lokalize Pca tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (6).

Pca tedavisinde seçilecek yöntemi belirlemede hastanın yaşı, komorbiditeleri, hastanın beklentileri, prostat biyopsisinde alınan materyalde tümörün yaygınlığı ve gleason skoru (GS) önemli rol oynamaktadır (7,8).

Pca derecelemesinde en sık kullanılan sistem Gleason dereceleme sistemidir. Radikal prostatektomi (RP) materyalinden elde edilen GS ‘nun, hastalığın prognozunda güvenilir bir bilgi olduğu kanıtlanmıştır. TRUS eşliğinde prostat biyopsilerinden (TRUS Bx) elde edilen biyopsi GS ise tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir veridir. Ancak yapılan araştırmalar TRUS Bx ile elde edilen spesmenlerle, RP spesmenlerinin GS’ları arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir. GS’nun farklı olarak değerlendirilmesi bazı hastalarda küratif tedavilerin gecikmesine yol açarken bazı hastaların ise fazladan tedavi alabilmesine yol açabilmektedir (9,10).

Pca spesmeninin kesitsel analizi Pca' ni karakterize etmek için standart yaklaşıma olmaya devam etmektedir. Klinik lokalize Pca olgularının %67-87 heterojen ve multifokaldır (11-13). Multifokal olgularda, index tümör (İT) en yüksek GS'una sahip olan tümör, aynı GS'na sahip birden fazla tümör mevcut ise en yüksek volüme sahip olan tümör olarak tanımlanır. İT hastalığın prognozunda önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir . İT' ün doğru tespit edilmesi tedavi kararını etkileyebilir (14).

Bu çalışmada Pca tanısı koymada TRUS Bx 'nin güvenilirliğini araştırdık. Bu amaçla; RP yapılan hastalarda saptanan GS ile TRUS Bx'de elde edilen GS arasındaki uyumu karşılaştırdık ve TRUS Bx ile İT'ü saptama oranını araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatın Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi

Prostat bezinin gelişimi intraüterin hayatta, fetal testislerden salınan androjenik hormonların artmasıyla başlar. Bu gelişim dihidrotestosteron (DHT) etkisinde gerçekleşir. DHT, 5-alfa redüktaz (5-ARI) enziminin aktivitesi ile testosterondan oluşur. Redüktazın yokluğunda prostat rudimenter halde kalır. Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11.haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16.haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır, tekrar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur.Yirmi ikinci haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (15).

Bu beş grup epitel tomurcuğundan nihayet anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Bu loblar birbirlerinden ayrı gelişmeye başlayıp, daha sonra birbirlerini ayıran bir septa olmaksızın birleşirler.Her biri lobun tübülleri iç içe girmez yalnızca yan yana dururlar.

Anterior lobun tübülleri diğer loplarıinkiyle aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lop tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lop daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar.

Ejekülatör kanallar wolf kanalı kaynaklıdır. Prostat zonlarından santral zonun da wolf kanalından kaynaklanmış olabileceği iddia edilmiştir (16). Bu iddia prostatın değişik zonlarından farklı ve belirli patolojik olayların kaynak almasını açıklayabilir.

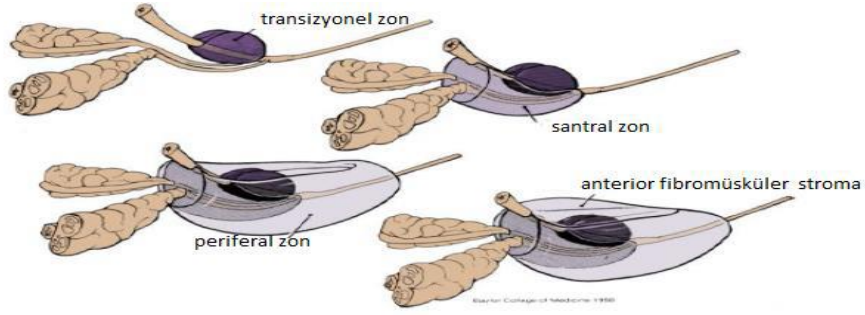
Prostat, mesanenin inferiorunda yerleşmiş ve üretranın proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilebilir (17). Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinde prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubüloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön arka çapı yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol çapı yaklaşık 3 cm dir. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (18). Prostatın bazis prostat denilen tabanı, apeks prostat denilen tepesi ile fasies anterior, fasies posterior ve fasies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesane boynuna yapışıktır. Üretra, prostat tabanını orta kısmından delerek prostata girer. Apeks prostat, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmıdır. Diafragma ürogenitalenin üst tarafına oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Fasies posterior; transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Rektum ile arasına gevsek bir bağ dokusu (septum rektovesicale) bulunur. Fasies anterior; vertikal yöndeki uzunluğu 2,5 cm'dir. Simfisiz pubis ile fasies anterior arasında yaklaşık 2 cm mesafe bulunur. Bu mesafede santorini ven plexusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz puboprostatik ligamentler ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, süperiorda obturator internus kasları ve inferiorda bilateral levator ani kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin detrüsör lifleri ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (15).

Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda meydana gelir ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (17). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2,5cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller (SV), prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral SV'lerin mediyal kısımlarına birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar

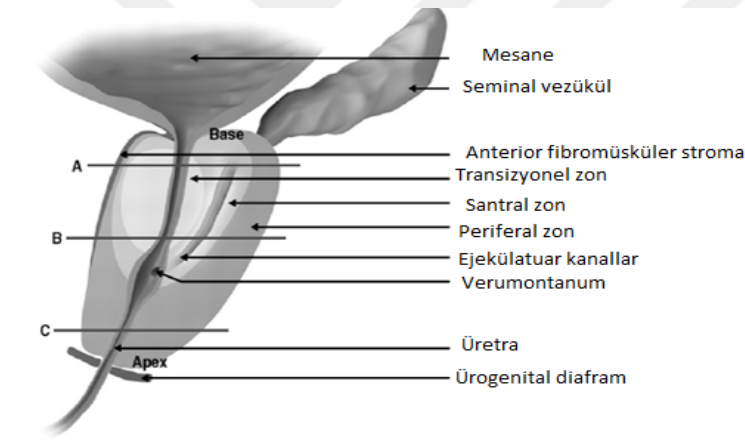
prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (15).

1906 yılında orta lobu tanımlanmasına kadar prostatın 2 lateral loptan olustugu sanılmaktaydı. 1912’de Lowsley, embriyolojik bulguları ele alarak 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 4 prostatik lobun olduğunu savunmuştur. 1954’te Fransk zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal’de 1968’de şu ana dek kullandığımız zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (19). McNeal’e göre prostat, anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferel zondan olusmaktadır (20). Santral, periferel ve transizyonel zonlar prostatın glandüler kısmını, anterior veya ventral fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge non-glandüler kısmını oluşturur (Şekil 1-2). Periferel zon, prostatın glandüler dokusunun yaklaşık %70 ini oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Pca’nin yaklaşık %70’i periferel zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir. Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25’ini oluşturur . ejakulatuar kanallar tarafından çepeçevre sarılıdır. Pca’nin yaklaşık %2,5’u bu zondan köken alır (21). Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (22).

Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan karmaşık yapılı glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve Pca lerinin %10-20 si transizyonel zondan köken alır. Anterior fibromusküler stroma genellikle glandüler elemanlar içermeyen, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter verumontanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (23).

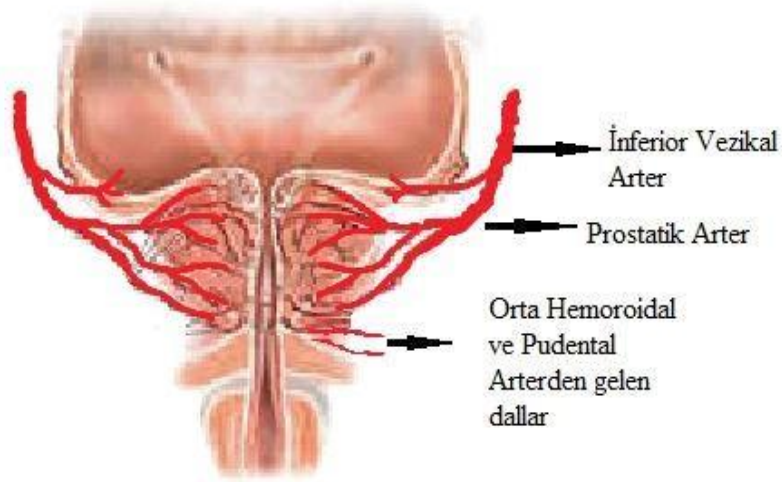


Şekil 1:Prostatın zonal anatomisi-A



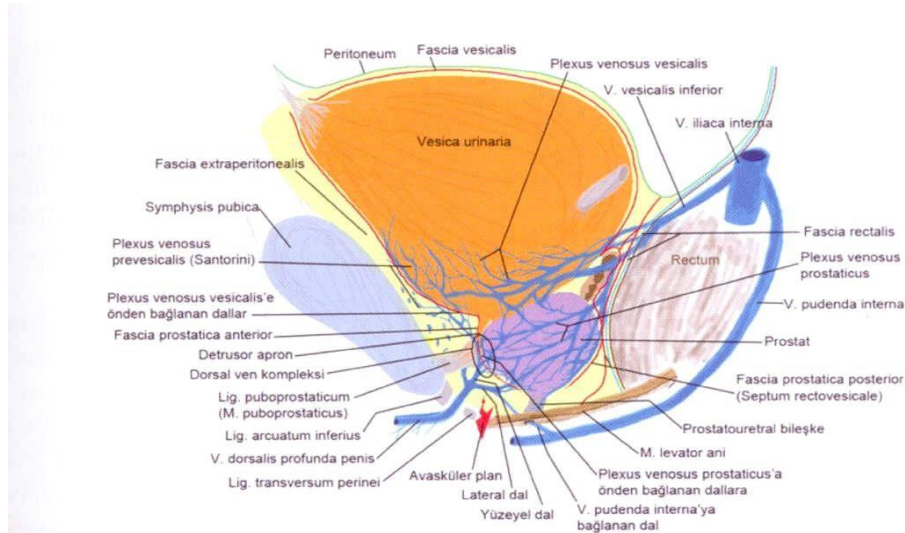
Şekil 2:Prostatın zonal anatomisi-B

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter internal iliak arterin dalıdır, üreter alt ucuna ve SV'lere dallar verdikten sonra periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. İnternal pudendal arter ve middle rektal arterde prostatın beslenmesine katkıda bulunur (15).



Şekil 3: Prostatın arterleri

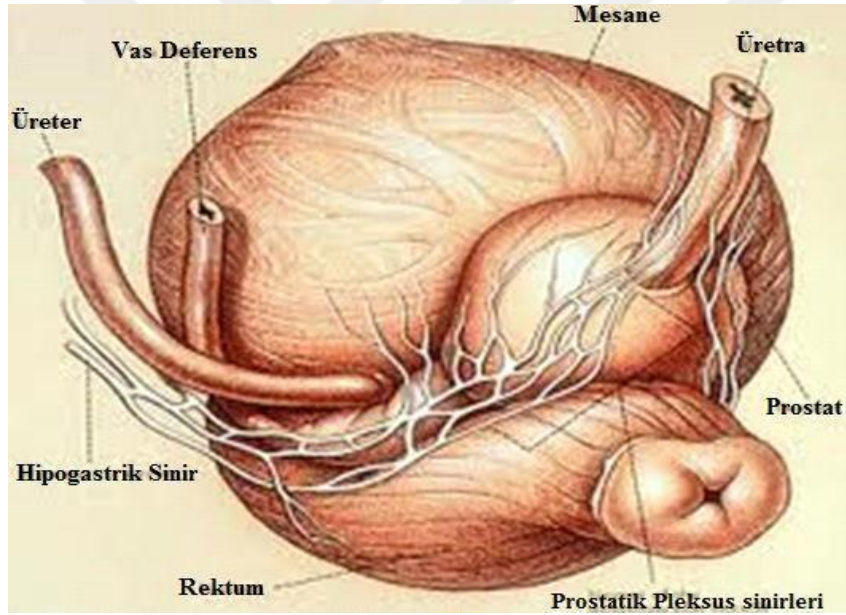
Prostatı drene eden venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, süperiorda vezikal venöz pleksus, posteriorda ise internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık gösterir (15).



Şekil 4: Prostatın venleri

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur (15).

Prostatın pelvik pleksustan sağlanan sempatik ve parasempatik innervasyonuna kavernoöz sinirler aracılığıyla eder. Parasempatik sinirler asinuslarda sonlanırlar ve sekresyonu baslatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa 1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltarak BPH'li erkeklerde idrar çıkışına yardımcı olurlar. Prostatın afferent nöronlar, pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir (15).



Şekil 5: Prostatın innervasyonu

Prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Epitelyal ve stromal hücrelerden oluşur. Epitelyal hücreler:

1-Sekretuar Hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir.

2-Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir .

3-Değişici Epitel: Ekstretuvar kanallarda ve üretrada bulunur.

4-Nöroendokrin Hücreler: Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler.

Stroma, fibröz ve müsküler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30- 70'ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır (24-25).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1.Epidemiyoloji ve insidans

Pca, Avrupada 70 yaş üzeri erkeklerde görülen en yaygın cilt dışı kanserdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı erkeklerin karşı karşıya olduğu en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (1). Tanı almış prostat kanseri sayısı, beklenen yaşam süresi uzadıkça artmaya devam edecektir. Yeni tarama testleri, tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve yeni tedavi seçeneklerin gelişmesi ile birlikte insidans, tanı anındaki evrede ve hastalığın mortalitesinde büyük değişiklikler yaşanmıştır. Bunun nedeni PSA'nın tarama testi olarak kullanımının yaygınlaşması, hastaların erken evrede teşhis edilmesi ve lokalize hastalıkta definitif tedavi yöntemlerinin yaygın olarak uygulanmasıdır (26).

Pca insidansı ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları gibi çalışmalardan dolayı, ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı yerleşim bölgelerine göre değişmektedir. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde insidansı ve mortalite oranı da beyaz ırk amerikalılara göre daha yüksektir (4). Aynı şekilde, İskandinav ülkelerinde güney Avrupa ülkelerine göre mortalite ve morbidite oranları daha yüksek bulunmuştur. Etnik kökenliler içinde en düşük risk grubu Asyakökenli erkeklerdir. Kanser epidemiyolojisinde coğrafyanın, ırkın ve yaşam tarzının birbirleriyle olan yakın ilişkisinin en iyi gösteren örnek göç olayıdır. Japonya'dan Hawaii adalarına göç edenler arasında, Japonya'da yaşamaya devam edenlere göre prostat kanseri daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır (27).

Pca insidansı Kuzey ve Batı Avrupada (100 binde >200) en yüksektir (1). Ülkemizdeki durumu Sağlık Bakanlığı verilerine göre yüzbinde 37,6 insidans ile erkeklerde en sık görülen ikinci kanser durumundadır (2).

2.2.2.Etyoloji

Epidemiyolojik alışmalar, Pca'ya genetik bir yatkınlığa ilişkin gl kanıtlar göstermiştir: En önemli etkenler; ırk, etnik köken ve aile öyküsüdür (28,29). Genom çapında ilişkilendirme alışmaları Pca artış riskine katkıda bulunan 100 gen lokusu tespit etmiştir (30).

PCa'lı erkeklerin küçük bir popülasyonunda (yaklaşık% 9) gerçek kalıtsal PCa var.  veye daha fazla etkilenen akraba durumunda yada 55 yaşından önce Pca gelişen iki akraba olması durumunda Pca riski artar (29). Bu hastalık için ailesel riskin yaklaşık % 30'unu açıklayan 70'den fazla Pca yatkınlık lokusu tanımlandı (31).

Kanserle ilgili yapılan çalışmalarda ırk faktörünün; kültür, diyet ve çevresel faktörler gibi etkenlerden ayırt edilebilmesi güçtür. Yapılan otopsi çalışmalarında okklt Pca prevalansında ülkeler arası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. Yapılan insidans çalışmalarında klinik Pca nın coğrafi bölgelerde farklı çıkması çevresel fktrlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Diyet, cinsel davranış, alkol tüketimi, mor ötesi radyasyona maruz kalma, kronik inflamasyon ve mesleki maruziyet hepsi etyolojide tartışılmaktadır (32-33).

Bununla birlikte, diyet müdahalelerinin Pca riskini azaltabileceğini gösteren güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. İnsulin benzeri büyüme faktörü ve yüksek protein alımı ile Pca riskinde artış arasında zayıf bir ilişki gösterildi (34). Kanser nleme çalışmasının sonucuna göre E vitamini ve selenyum kullanımıyla Pca insidansında belirgin azalma görülmemiştir (35). Benzer şekilde, likopeni plasebo ile karşılaştıran sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analiz sonucunda; Pca insidansında belirgin azalma görülmemiştir (36).

Metabolik sendrom, Pca riski ile zayıf ve belirgin olmayan bir şekilde ilişkilidir (37). Birkaç 5-ARI, Pca gelişmesi riskinin azaltılması üzerindeki etkilerini değerlendirmek için incelenmiştir. 5 ARI'lerin düşük riskli Pca riskinde azalma olmasına karşın yüksek riskli Pca gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir, koruyucu etkisi onaylanmamıştır (38-40).

Özetle, kalıtsal faktörler, klinik Pca gelişme riskinin belirlenmesinde önemlidir. Dış faktörler ilerleme riski üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Yetersiz kanıtlara rağmen yaşam tarzı değişiklikleri hastalara önerilmelidir.

2.2.3.Patoloji

Pca'lerinin %95'den fazlası adenokarsinomdur. Diğer %5'in %90'ı değişik hücre karsinomları ve kalanı nöroendokrin karsinomlar ve sarkomlardır (41). Gleason derecelendirme sistemi dünyada en çok kullanılan sistemdir (42).Pca için en güçlü prognostik faktörlerden biridir. Mikroskop altında düşük büyütmede glandüler yapının görünümüne göre sınıflandırılır. Patolojik derecelendirmede en sık görülen kanser kalıbına primer ve ikinci en sık görülene sekonder derece denir. Derecelendirme 1-5 aralığında yapılır.

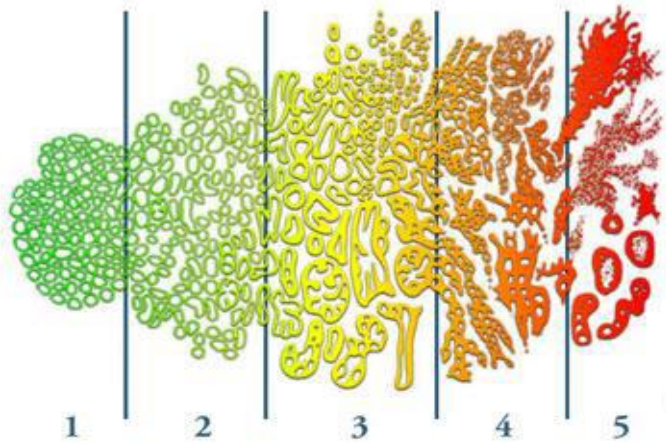
Grade 1: Sıkışık bir araya gelmiş, ancak tek tek seçilebilen tek tip yuvarlak veya oval, orta çaplı asinusların oluşturduğu keskin sınırlı nodül.

Grade 2:Patern 1 gibi, ancak tümör nodülünün kenarında bezlerde minimal infiltratif görünüm. Bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiş ve Patern 1'deki kadar tek tip değil.

Grade 3:Net seçilen bez yapıları ,Patern 1 ve 2'ye kıyasla küçük bezler.Benign bezler arasına infiltrasyon, bez şekil ve boyutlarında belirgin değişkenlik. Düzgün kontürlü yuvarlak kribriform bez.

Grade 4:Birbiriyle birleşmiş mikroasiner bezler. Lümen yapısı zorlukla tanınabilen bortif bezler. Büyük kribriform bezler. Düzensiz kontürlü kribriform bezler. Hipernefroma benzeri görünüm.

Grade 5:Glandüler diferansiasyon yok. Solid tabakalar, kordonlar veya tek tek hücreler. Merkezinde komedonekroz bulunan papiller, kribriform veya solid hücre kümeleri.



Şekil-6: Gleason derecelendirme sistemi

En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bu iki sayının toplamı ile GS hesaplanır. Tek patern mevcut ise o paternin iki ile çarpımı ile GS hesaplanır. Eğer üç patern mevcut ise en sık görülen patern ile en yüksek grade patern toplanarak GS hesaplanır (42). GS sınıflaması 2014'te International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından güncellenmiştir (43).

Gleason skoru	Grade grup
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8(4+4,3+5,5+3)	4
9-10	5

Tablo-1: ISUP 2014 Toplantısı Sonuçları

Duktuslardan kaynaklanan prostat duktal adenokarsinomları tüm Pca'ların %0.4–0.8'ini oluşturur. Agresif tümörlerdir ve GS 4+4 gibi değerlendirilmelidirler. Prostat skuamöz karsinomları %0.6 oranda izlenir. Bu tümörler PSA negatiftir ve kötü prognozludur. Prostat nöroendokrin karsinomları da çok nadir görülmekte olup diğerleri gibi agresif ve kötü prognozludur (44).

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül bir lezyondur. Ayrıca PIN ve prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir. Mikroskopik olarak hiperkromazi, hücrel pleomorfizm ve nükleol belirginliği söz konusudur. Tanımlandığı dönemden beri 3 grupta sınıflanan PIN (PIN1, PIN2, PIN3) günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Eski sınıflamadaki PIN1 şu an düşük dereceli, PIN2 ve PIN3 ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmektedir. Prostat adenokanserlerinin %80-100'ünde PIN odakları mevcuttur (45). Ayrıca PIN tıpkı Pca gibi bezin periferik bölgesinde daha fazla görülmektedir (46). Yüksek dereceli PIN sonrası yapılan biyopsilerde prostat kanseri saptanma insidansı yüksektir (47). 2 kordan fazla yüksek dereceli PIN görülmesi sonrası rebiyopsi yapılması önerilmektedir (48,49).

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) prostat iğne biyopsilerinde rapor edilen bir ifadedir. Yaygın olan fikre karşın aslında prekanseröz bir lezyon değildir. ASAP kendi başına biyolojik bir lezyon değil. ASAP yerine göre bir karsinom odağını, kanser ile karışabilecek benign bir lezyonu, PIN odağını ya da yakın kümelenmiş prostat bezlerini temsil edebilen tanımsal bir ifadedir ve rebiyopsi endikasyonudur. Literatürde prostat iğne biyopsilerinde ASAP oranı %1.5-10 arasında değişmektedir. 15753 hastalık bir çalışmada ASAP oranı %7 olarak bulunmuştur (50).

2.2.4.Klinik Bulgular

1987 öncesi PSA'nın yaygın kullanılmadığı dönemlerde Pca daha çok metastatik evrelerde tanı konulurken, PSA'nın kullanılmaya başlamasıyla birlikte daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır. Pca hastalarının hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilecekleri akılda tutulmalıdır. Prostat bezinde meydana gelen büyüme, işeme disfonksiyonu semptomlarına yol açabilir. Bu semptomlar dizüri, sıkışma, nokturi, idrar sıklığında artma, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon gibi geniş bir yelpazede olabilir. Bu semptomların mesane boynu obstrüksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (51). Ancak bu belirtilerin hiçbirisi prostat kanserine spesifik değildir. Brawn ve arkadaşları Pca'lı hastalarda obstrüksiyon varlığının sağ kalım üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir(52). Ayrıca Pca tipik olarak periferik lokalizasyondaki (%75-80) multifokal lezyonlardan geliştiğinden, hastaların %15-20'inde gelişen periüretral transizyonel zondaki malignansilerin dışında, küçük tümörlerden kaynaklanan mesane çıkımı obstrüksiyonu nadir görülen bir durumdur (53, 54). Hematüri hastaların %15'inden azında görülür (55). Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu meydana gelir. Hematospermi de nadir bir bulgu olup hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile ilişkilidir. Rektal tutulum, genelde prostat kanserinin geç lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın öncüsüdür. Rektal tutulum genelde denon villier fasyası tarafından engellenir. Rektal tutulum olduğunda bulgular rektosigmoid kanserin bulgularıyla benzerlik gösterir; konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve aralıklı diyare izlenebilir

(56-58). Tümörün trigona invazyonu sonucu üreteral obstrüksiyon gelişerek anüri, oligüri, ödem, renal yetmezlik, üremi ve pulmoner ödem ile sonuçlanır (59).

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür (60). En sık kemik metastazı vertebralar (%74, en sık lomber ve torasik bölge), kaburgalar (%70), pelvis (60%), femur (%44) ve omuz (%41) bölgelerinde izlenir (61). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir(62). Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon olduğunda kord kompresyonu görülebilir. Akut spinal kord kompresyonu acil müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda pelvik lenf düğümlerinin tutulumu ve iliak venlere bası neticesinde alt ekstremitte ödemi görülebilir. Metastatik hastalığın daha nadir görülen diğer bulguları arasında ektopik hormon üretiminden dolayı paraneoplastik sendromlar ve yaygın intravasküler koagülasyon yer alır. Visseral metastazı sıklıkla akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerde izlenir. İleri evrelerde paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen bir semptom kötü prognoz göstergesidir (62).

2.2.5.Prostat kanserinde tanı

Prostat kanserinde kullanılan en önemli tanı yöntemleri, PRM, TRUS ve PSA düzeyi ve PSA türevleridir. Kesin tanı histopatoloji ile konabilmektedir.

2.2.5.1.Parmakla Rektal Muayene

PRM , Pca tespitinde ve prostat boyutlarının değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebilmesine rağmen tek başına bu konuda güvenilirliği tartışılmaktadır. PRM sonucunda saptanan nodul endürasyon veya asimetrik sertlik prostat kanseri varlığının bulgusu olabilir ama bu bulgular granulatöz prostatit gibi inflamatuvar hastalıklarda da saptanabilir (63). Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM' nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir. PRM ile kanserlerin %25-48' i atlanmaktadır (64). Tek başına tanı yöntemi olarak kullanılmaz; ancak TRUS ve PSA ile beraber kullanıldıklarında güvenilirliği artar.

2.2.5.2. Prostat Spesifik Antijen ve Türevleri

Hara ve arkadaşları 1971 yılında, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır (65). 1979'da Wang ve ark. PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (66). 1980'de Papsidero ve ark. PCa'lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (67). Bu aşamadan sonra PSA Pca tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır.

PSA, Pca taramasında en yaygın kullanılan insan kallikrein 3 olarak da bilinen bir tümör belirteçidir. PSA prostat dokusunun kolumnar epitelyum hücrelerinden üretilir. Oluşan PSA, bu kolumnar hücrelerin etrafındaki bazal hücre tabakasını, bazal membranı, düz kas ve fibroblastları, kapiller membranı ve endotelial hücreleri aşarak sistemik dolaşıma katılır. Bu bariyerlerdeki bozukluk yüksek PSA düzeyi ile ilişkilidir. PSA çok düşük oranlarda meme dokusunda, endometriyumda, böbrek üstü bezi tümörlerinde ve renal hücreli karsinomda bulunabilir (68). PSA 19. kromozomun kısa koluna lokalize insan doku kallikrein ailesinin bir üyesidir. Prostatik kolumnar epitelyum hücrelerinde pre-pro PSA olarak üretildikten sonra sekretuar epitelyum human kallikrein 2 ve az miktarda da human kallikrein 4 tarafından yıkılarak 237 aminoasitten oluşan 33 kilodalton ağırlığında , %7 oranında karbonhidrat içeren bir glikoprotein olan PSA oluşur. En çok prostatın asiner ve duktuslarının lümeninde bulunur.

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur (69). Serbest olarak 30 kDalton molekül ağırlığında; Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında ; Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında. Alfa anti-kimotripsine bağlı PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85 kadarı Alfa anti-kimotripsine bağlı PSA'dan kaynaklanır. Serbest PSA immunoreaktif PSA'nın %5-30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır (70).

PSA yüksekliği nedenleri arasında, BPH, Pca, prostatik enfeksiyonlar, prostatın enfeksiyon dışı inflamasyonu, travma (perineal, prostatik, üretral) sayılabilir. En sık PSA yüksekliği nedeni BPH'dır.

PSA' nın klinik kullanıma girmesinden önce tanı anında organa sınırlı olan hastalık yüzdesi %20' lerdeydi. PSA' dan sonra %70-80' lere çıkmıştır (71). PSA için standart referans aralığı 0.0-4.0 ng/mL' dir (72). Catalonia ve arkadaşları, PRM' si anormal veya PSA'sı 4 ng/mL' nin üzerindeki 1167 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada PSA'nın pozitif prediktif değerini %34.4, PRM'nin ise %21.4 olarak bildirmişlerdir (73). PSA'nın duyarlılığı ise %71 olarak rapor edilmiştir. Önceden de belirtildiği gibi geleneksel olarak PSA' nın üst değeri 4 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Ancak bu sınır kesinlikle çok keskin ve güvenilir değildir.

2004 yılında Thompson ve arkadaşları tarafından yayınlanan Prostate Cancer Prevention Trial çalışmasının sonuçları PSA'nın sadece Pca için sınırlarının zayıflığını göstermekle kalmamış güvenilirliğini de sarsmıştır (74). Çalışmaya alınan toplam 18,882 erkekten plasebo kolundaki 9459' u ayrılmış ve yedi yıllık izlem sonucunda prostat biyopsisi yapılan 2950' sinin sonuçları incelenmiştir. Bu 2950 hastanın özelliği izlem süresi boyunca yapılan yıllık PRM' de anormal bulgu saptanmamış olması ve yine yıllık serum PSA seviyelerinin hiçbir zaman 4,0 ng/ml' nin üzerine çıkmamış olmasıdır. Bu hastaların 449' unda (%15,2) prostat kanserine rastlanmıştır ve bu prostat kanserlerinin 67' sinde (% 14.9) Gleason skoru 7 ve üzeri bulunmuştur. Hatta serum PSA seviyesi 0,5 ng/ml' nin altında olan erkeklerin %6.6' sında, 0.6-1.0 ng/ml olanların %10.1' inde prostat kanseri görüldüğü ortaya çıkmıştır. Üstelik çalışmada yapılan prostat biyopsilerinin %84.5' i artık günümüzde tercih edilmeyen ve prostat kanseri tanısında yeterli görülmeyen 6 bölgeden örnekleme yapılan sekstant tekniği ile yapılmıştır. Bu çalışma PSA' nın özgüllüğü ile ilgili endişeleri haklı çıkarmış ve bazılarının kabul ettiği PSA için üst sınır olan 2.6 ng/ml' nin bile zannedildiği kadar güvenli olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenlerle son 10 yılda PSA'nın özgüllüğünü artırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Buradaki amaç kansere sahip olan ve olmayan hastaların bu testle doğru bir şekilde belirlenmesidir. Buna göre; yaşa özgü PSA üst sınırları, PSA hızı, PSA ikilenme zamanı, PSA dansitesi, PSA transizyonel zon dansitesi, serbest ve total PSA değerleri gibi modifikasyonlar getirilmiştir.

PSA (ng/ml)	Pca riski	Gleason ≥ 7 Pca riski
0-0.5	%6.6	%0.8
0.6-1	%10.1	%1.0
1.1-2	%17.0	%2.0
2.1-3	%23.9	%4.6
3.1-4	%26.9	%6.7

Tablo 2: Düşük PSA değerleri ile Prostat kanseri arasındaki ilişki

Yaşa özgü PSA: PSA değerleri yaşa bağlı olarak da değişkenlik gösterir. Yaş ilerledikçe PSA düzeyinde artış gözlenir. Yaşa özgü PSA değerleri ile yapılan değerlendirmelerdeki ana hedef erken yaşta radikal tedavilerle kür sağlanabilecek hastaları saptamak ve ileri yaştaki hastalarda ise gereksiz tedavilerin önüne geçmektir (75).

YAŞ	BEYAZ IRK(ng/ml)	SİYAH IRK(ng/ml)
40-49	0-2,5	0-2,4
50-59	0-3,5	0-6,5
60-69	0-4,5	0-11,3
70>	0-6,5	0-12,5

Tablo-3: Yaşa ve ırka göre PSA değerleri

PSA velositesi ve doubling time:PSA kinetik ölçümünde iki yöntem vardır.

PSA velositesi (PSAV): PSA' daki mutlak yıllık artış (ng / mL / yıl) (76).

PSA doubling time (PSA-DT): PSA değerinin ikiye katlanması için gereken zaman (77).

PSA'nın prostat hacmiyle birlikte değişkenlik göstermesi, PSAV'nin Pca tanısı koymadaki rolünü sınırlamaktadır. PSAV tanı koymaktan daha çok Pca nedeniyle tedavi edilen hastalarda prognostik role sahiptir. PSADT aynı PSAV gibi Pca tanısı koymakta ki rolünden ziyade tanısı konan hastalarda prognozu öngörmede

payı vardır. Tümörün biyolojik davranışını yani prognozu öngörmede PSADT, mutlak PSA değerinden daha faydalıdır (78).

PSA Dansitesi: PSA değerinin transrektal ultrasonografik olarak saptanan prostat hacmine oranına PSA dansitesi (PSAD) denir. Temelde prostat kanserinde BPH'ne göre daha fazla PSA yüksekliği olmasına dayanır. Ancak ölçümü yapan ultrasonografi aletinin ve bireylerin farklı olması, yine aynı şekilde bireyler arasında prostatik stoma-epitel dokusu oranlarının farklı olması güvenilirliği azaltır. Eşik alınacak bir kesin bir değer gösterilmese de genel olarak, PSA dansitesinin 0,15'in üzerinde olması Pca lehine yorumlanmaktadır (79).

Serbest PSA ve Serbest/Total PSA Oranları: Serbest/total PSA (s/T) oranı en fazla araştırılan ve klinik kullanımda BPH'dan Pca'ndan ayırmada en çok kullanılan parametredir. Bu oran PSA seviyesi 4- 10 ng/ml arasında olup, PRM de özellik olmayan hastalar için prostat kanseri riskini belirlemede özgüllüğü arttırmak için kullanılır. Prospektif çok merkezli bir çalışmada s/T PSA<0.10 olan erkeklerin %56'sında, s/T PSA>0.25 olan erkeklerin ise yalnızca %8'in de biyopsi sonrası Pca bulunmuştur. Serbest PSA ve s/T PSA oranının ortam ısısı ve prostat büyüklüğü gibi pek çok parametreye göre değişim göstermesi, bu parametrenin dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir. Bilinmesi gereken bir diğer nokta ise, s/T PSA oranı, total PSA>10 ng/ml olduğunda veya prostat kanseri tanısı olan hastada kanser takibi amacıyla kullanılmaması gerektiğidir (80).

Serumda veya plazmadaki bir kallikrein panelini ölçen birkaç test şimdi piyasada mevcuttur; prostat sağlık indeksi (PHI) ve dört kallikrein (4K) skor testi. Her iki test de PSA ile test edilen erkeklerdeki gereksiz prostat biyopsilerinin sayısını azaltmak için yapılmıştır. Birkaç prospektif çok merkezli çalışma, hem PHI hem de 4K testinin f / t PSA Pca'dan daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir. 2-10 ng / mL arasında bir PSA'ya sahip erkeklerde, klinik olarak anlamlı Pca'nın daha yüksek oranlarda tespit edilmesini sağlamış(81,82).

Prostat kanser antijen 3 (PCA3): PCA3; prostata özgü, kodlanmayan bir mRNA biyobelirteçtir ve 3 kez yapılan PRM' den sonra atılan ilk 20 30 cc idrarın içinde saptanır. Rebiyopsi sonuçlarını öngörmede sPSA/tPSA oranı ile PCA3 testinin

tanısal doğruluğunu karşılaştırmışlar ve PCA3 testini daha üstün bulmuşlardır(83-86).

2.2.5.3.Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Pca' nin kesin tanısı patolojik olarak konulur. Prostat biyopsisi endikasyonları PSA değerinin yüksekliği ve/veya PRM'de Pca şüphesidir. Biyopsinin kontraendikasyonları kanama diatezi, perirektal abse, rektum kanseri ve biyopsi öncesi 6 haftalık sürede geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Biyopsinin transrektal yoldan gerçekleştirilmesi şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi nedenlerle yapılamıyorsa, biyopsi transperineal yoldan gerçekleştirilebilir.

İlk zamanlarda parmak kılavuzluğunda alınan prostat biyopsileri TRUS'un kullanıma girmesiyle TRUS görüntüleri eşliğinde alınmaya başlamıştır. Sistematik biyopsi ise ilk kez Hodge ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup 6 bölgeden alınan sextant biyopsi tekniği olarak bildirilmiştir (87). Bu yöntemle parasagittal olarak bezin her iki tarafında taban, orta ve apeks kısımlarından toplam 6 örnekleme yapılır. Sextant tekniğinin kullanımıyla prostat biyopsisinin duyarlılığında artış yakalanmıştır.

Sextant biyopsi tekniğinin kazandırdığı olumlu gelişmelere rağmen zaman içinde yetersiz olduğu görülmüştür. Pca'nin en sık köken aldığı periferik zonun yetersiz örnekleme ve farklı prostat hacimlerini kompanse edecek esnekliğinin olmaması bu yöntemin temel eksikliğidir. Keech ve arkadaşlarının çalışması ikinci kez sextant biyopsi alınan hastalarda %20 oranında Pca tanısı koyulduğunu göstermiştir. Ayrıca prostat hacmine göre alınacak örnek sayısı ile de ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 50 gramdan büyük prostatlarda 18 örnek alınması önerilmiştir (88). Aynı çalışmada RP sonrası patolojilerle karşılaştırma yapılmış ve alınacak örnek sayısının arttırılmasının, tanı oranında düzelmeye ek olarak Gleason skorunun da daha doğru tanımlandığı görülmüştür. Transizyonel zondan rutin biyopsi alınıp alınmaması da tartışma konusu olmuştur. Transizyonel zon biyopsilerinde prostat kanseri tanısı konma oranları literatürde % 2–31 arasında bildirilmektedir. Bu konudaki güncel bilgiler transizyonel zon odaklı biyopsilerin tanı değerinin düşük

olduğu ve ilk biyopside transizyonel zon örneklemesinin gereksiz olduğu yönündedir (89). Ancak ilk biyopsisi negatif olan ve PSA yüksekliği devam eden hastalarda, ikinci biyopside transizyonel zon örnekleme önerilmektedir (90).

TRUS ile saptanan lezyonlardan ek örnekleme yapılması tartışmalı bir konudur. Reitburgen ve arkadaşlarının yaptığı 1546 hastalık çalışmada bu lezyonlardan örnek alınmaması halinde %5 oranında kanserin atlanacağı bildirilmiştir (91). Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından yapılan daha güncel bir çalışmada ise standart 10 kor biyopsi tekniği uygulanan hastalarda hedefe yönelik örnekleme yapılmamasının tanı oranlarında farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (92).

Yine Eskiçorapçı ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında sextant tekniğine ek olarak 4 lateral biyopsinin eklenmesiyle oluşan 10 kor biyopsinin Pca tanı oranını %25.5 arttırdığı gösterilmiştir (93). Bu dönemlerde, biyopsi için TRUS probuyla kullanılan otomatik biyopsi tabancaları ve bu tabancalarla uyumlu ince 18G biyopsi iğnelerinin kullanıma girmesi, TRUS Bx'nin poliklinik şartlarında, kolay, güvenilir, ve dolayısıyla yaygın kullanılan bir yöntem haline getirmiştir. Hemen hemen eş zamanlı olarak PSA'nın kullanımın yaygınlaşması, biyopsinin teknik olarak gelişmesi, erken tanı ve tarama konusundaki çalışmalar ile, son 10 yıl içerisinde klinik ve patolojik olarak organa sınırlı Pca insidansında önemli bir artış gözlenmiştir. Günümüzde 12 kor biyopsi protokolü sıklıkla uygulanmaktadır. Yinede en uygun kor sayısının hastaya özel belirlenmesi ancak 10' dan az ve 18' den fazla olmaması önerilmektedir.

2.2.6. Prostat kanserinde evreleme

Pca TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. Evrelemede klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır (94). Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur. Klinik evrelendirmenin T kategorisi için PRM VE TRUS gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Prostat iğne biyopsilerinin sonucu dikkate alınmaz. Bu sınıflandırma adenokarsinomlar içindir.

	PrimerTümör(T)
TNM	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.
T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor, görüntülenemiyor.
T1a	Tümör, rezeke edilen dokunun $\leq$ %5 inde insidental olarak mevcut.
T1b	Tümör, rezeke edilen dokunun $>$ %5 inde insidental olarak mevcut.
T1c	Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (Ör. Yüksek PSA).
T2	Tümör prostat dışına çıkmamış.
T2a	Tümör tek bir lobun yarısında yada daha azında sınırlı.
T2b	Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor.
T2c	Tümör her iki lobuda kaplıyor.
T3	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor.
T3a	Kapsül dışına taşma (tek taraflı yada çift taraflı),mikroskopik mesane
T3b	Tümör SV invaze ediyor.(tek taraflı yada çift taraflı)
T4	Tümör fikse yada SV dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksterna sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar).
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var.
Uzak Metastaz(M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiçbir şekilde değerlendirilmemiş).
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümlerinde metastaz.
M1b	Kemiklerde metastaz var
M1c	Kemik metastazı olsun/olmasın başka bölgelerde metastaz var

Tablo-4: Pca’da TNM evrelemesi

2.2.7.Prostat Kanserinde Tedavi

Pca'nde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve grade'i hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi göz önüne alınarak hastalığın evresine göre planlanmaktadır.

Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize (T1-T2), lokal olarak ilerlemiş (T3-T4) veya ileri evre metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir.

Lokalize Pca tanısını koyduktan sonra, üroloğun yapması gerekenler, hastayla görüşüp olası tedavi alternatiflerini, kür oranlarından komplikasyonlarına kadar geniş bir şekilde anlatıp, hastanın beklentilerine göre kendisi için en doğru kararı vermesine olanak sağlamak ve bunu düşünmesi için yeterince zaman olduğuna ikna etmektir.

Klinik olarak organa lokalize Pca'nde tedavi seçenekleri aktif izlem, radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapidir.

2.2.7.1.Aktif izlem

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyunca Pca'nden ölüm olasılığı yaklaşık olarak %3 olarak hesaplanmış ve özellikle son iki dekada uygulanan PSA taramaları ve erken tanı sayesinde Pca mortalitesinin yaklaşık 1/3 oranında azaldığı gösterilmiştir (95). Ancak yapılan çalışmalarda Pca nedenli bir ölümü engellemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ise 48 olarak hesaplanmış, fakat artan izlem süresiyle bu sayının giderek azaldığı ve 11 yıllık izlemde 37 olduğu saptanmıştır (96). Bu veriler önemli bir grup hastaya fazla tedavi uygulandığını göstermektedir. Pca tanısı alan hastaların daha ayrıntılı sınıflandırılması gerekliliğini göstermiş ve düşük riskli hastalarda tedavisiz izlem seçeneklerini gündeme getirmiştir.

Aktif izlem düşük riskli Pca olarak adlandırılan düşük hacimli, düşük evreli ve dereceli hastalığı olan erkek hastaların belli aralıklarla PSA ölçümleri, PRM ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilerek hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanması ve küratif amaçlı tedavi yapılması şansının korunması yaklaşımıdır. Aktif izlem yaklaşımının temeli, düşük riskli hastalığın tanısından

hastalığın klinik olarak ilerlemesine kadar geçen sürenin genellikle uzun olması ve izlem sırasında progresyon bulguları saptanırsa, bu aşamada hastalığın kür ile sonuçlanacak şekilde tedavi edilebileceği bir evrede olacağı hipotezine dayanmaktadır (97).

Lokalize Pca' nde aktif izlem seçeneği beraberinde dikkatli hasta seçimi gerekliliğini de getirmektedir. Aktif tedavinin kür şansını kaybetmeden ertelenebileceği hasta grubunu belirlemek için değişik kriterler öne sunulmuş olmakla beraber, bu konuda en yaygın kullanılan tanım Epstein ve arkadaşları tarafından sağlanmıştır (98). Buna göre klinik olarak önemsiz Pca'nin kriterleri şunlardır;

- Klinik evre T1, T2a hastalık,
- PSA dansitesi < 0.15 ng/mL/mL veya PSA<10-15 ng/ml
- Gleason pattern 4 ya da 5 olmaması,
- 3 den az veya %33 biyopsi korunda tümör olması,
- Pozitif kor başına tümör varlığının %50 den daha az olması.

Kullanılan kriterlerin ideal olmadığı gerçeğine ek olarak aktif izlem yaklaşımı ile ilgili ilave bazı potansiyel sorunlar bulunmaktadır. Örneğin, hasta seçimi sırasında belki de en önemli verileri sağlayan prostat iğne biyopsisinin tekniği ve yeterliliği tartışma konusudur. Yapılan aktif izlem çalışmalarında biyopsi, konvansiyonel TRUS Bx şeklinde uygulanmış ve alınan kor sayıları 6 ile 14 arasında tutulmuştur. Ancak prostat iğne biyopsisi hakkında yapılan yakın tarihli çalışmalarda genişletilmiş biyopsi teknikleri ile, daha az sayıda örnek alınan yöntemlere göre daha çok sayıda ve daha yüksek hacimli ve/veya yüksek dereceli hastalık tanısı konulduğu gösterilmiştir (99-102).

Tüm aktif izlem protokollerinde hastalıkta progresyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla hastalar periyodik olarak PSA ve PRM ile değerlendirilmekte ve her 1-2 yılda bir prostat biyopsisi yapılmaktadır (103). Hastalıkta progresyon tanımlamaları farklı şekillerde yapılabilmektedir;

- Biyokimyasal (PSA ya da türevlerindeki değişiklikler),
- Histolojik (kontrol biyopsilerinde GS’unda ya da tutulan kor sayı ya da yüzdesindeki değişiklikler),
- Evre (PRM ya da görüntülemelerde değişiklikler).

Aktif izlem protokolüne alınan hastaların yaklaşık olarak %25-30’unda ortalama olarak 3 yıl içerisinde bir nedenle küratif tedavi verilmesi gerekmektedir. Mevcut literatürdeki çalışmaların genel, kansere özgü ve progresyonsuz sağkalım verileri incelendiğinde sonuçların genel olarak benzerlik gösterdikleri ve aktif izlem yaklaşımı için farklı kriterler uygulanan bu serilerin özellikle Pca’ne özgü sağkalım açısından %97-100 arasında başarı oranına sahip olduğu görülmektedir (104).

Aktif izlem konusunda yapılan çalışmalar incelendiğinde kısa izlem süreleri nedeniyle bu hastalarda tedavi gerekmesi durumunda radikal cerrahinin sonuçları hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Ancak genellikle patolojik sonuçlar organa sınırlı hastalık bulunduğunu ve GS’larının çok yüksek olmadığını bildirmektedir. Johns Hopkins çalışmasında kontrol biyopsisinde derece progresyonu saptanan hastalardan RP uygulananların %23’ünde olumsuz patolojik bulgular nedeniyle cerrahiden sonraki 10 yıl içinde hastalıksız kalma şansının %75’ten az olduğu bildirilmiştir (104). Ancak bu oran aynı klinik özelliklere sahip olan ve Pca tanısı sonrasında 3 ay içerisinde radikal cerrahi uygulanan hastalardan farklı saptanmamıştır (104). Tüm çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde düşük riskli Pca hastalarında aktif izlem sonrası radikal cerrahinin sonuçları ile ilgili bilgilerin henüz kısıtlı olduğu ve kesin bir çıkarım yapmak için henüz erken olduğu görülmektedir. Ancak hastaların en azından dörtte bir kadarında patolojik özelliklerin tedavi gerektiren hastalık özellikleri ile uyumlu olduğu görülmekte olup, daha uzun izlem süreleri ile bu oranın ne yönde değişeceği ve bu hastaların tedavi sonrası prognozları merak konusudur.

Lokalize Pca’nde aktif izlem seçeneği henüz yeni sayılabilecek bir tedavi yaklaşımıdır. Literatürdeki çalışmaların izlem süreleri, Pca’nin doğal seyri göz önüne alındığında göreceli olarak kısadır. Ayrıca henüz hasta seçim kriterleri, hasta izlem şekli ve sıklığı ve de izlemde tedavi endikasyonları hakkında genel kabul gören bir standart belirlenmemiş olması da diğer bir sorundur. Özellikle uygun hastaların seçimi konusunda daha iyi kriterlere ihtiyaç olduğu görülmektedir. Ancak bu gün

için söz konusu hastalarda aktif tedaviyi ertelemekle hastaların kür şansının azaldığına dair herhangi bir güçlü kanıt yoktur. Mevcut veriler ışığında, düşük riskli hastalığı olan erkeklere aktif izlem seçeneğinin önerilmesi gerekliliği ve bu sayede bu özel hasta grubunda gereksiz tedaviden ve bu tedavilerin oluşturabileceği olası yan etkilerden kaçınılabileceği gerçeği dikkate alınmalı ve bu yaklaşım seçeneği günlük üroloji uygulamalarında akılda tutulmalı ve hastalarla tedavi karar sürecinde mutlaka paylaşılmalıdır.

2.2.7.2.Radikal Prostatektomi

RP, üretra ve mesane arasındaki tüm prostat bezinin çıkarılmasını, yeterli çevresel doku ile birlikte her iki SV'ün rezeksiyonu içerir. Bu prosedüre hastanın risk sınıflamasına göre bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu da eşlik eder. RP'nin amacı kontinansı ve mümkün olduğunca potensi koruyarak hastalığın ortadan kaldırılmasıdır. Hastalara ameliyat kararını vermede 10 yıllık yaşam beklentisi göz önüne alınır (105). Lokalize Pca tedavisinde RP, PSA'nın yaygın kullanılmasıyla başlayan, Walsh'un teknikle ilgili tanımlamaları ile büyüyen bir ilginin kaynağı olmuş, sonrasında artan deneyim ve evre göçünün getirdiği, hayat kalitesi ve kanser kontrolünde ulaşılan mükemmel sonuçlarla birlikte, en sık tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. RP ilk kez 1867 yılında Billroth tarafından gerçekleştirilmiştir. 1940'lı yıllarda BPH tedavisinde kullanılmaya başlayan retropubik girişimle beraber tekrar gündeme gelmiş ve 1970'lerden sonra Walsh'un teknikle ilgili katkıları ile daha da gelişmiş, böylece lokalize Pca tedavisinde çok önemli bir yer tutar hale gelmiştir.

Prostatın kritik anatomik yerleşimi nedeniyle, ameliyat sırasında ve sonrasında pek çok zorluk cerrahı beklemektedir. Bulunduğu alanın kanlanması çok fazla olması, hayati organlara yakın komşuluğu, manipülasyona rahat izin vermeyen anatomik bölge cerraha zorluklar yaşatırken, cerrahinin hem ekstirpatif hem de rekonstrüktif olması sıkıntıları arttırır.

Bu zorlukları minimize indirmek amacıyla, ameliyat öncesi belli şartlar sağlanmalıdır. İlki prostat biyopsisinden sonra geçen zamanın ayarlanmasıdır. Biyopsiden sonra 6-8 hafta süre geçmesinin hem cerrahi planların daha rahat diseke

edilebilmesini sağlar hem de rektum yaralanması riskini en aza indirir. Rektal yaralanma olduğunda da tamirini mümkün ve kolay kılmak adına, cerrahiden önce mekanik barsak temizliği yapılması ve kontaminasyon ve enfeksiyon riskini de azaltmak amacıyla, ameliyattan 30 dakika önce antibiyotik profilaksisi yapılması da önerilmektedir (106).

RP açık , laparoskopik veya robotik prostatektomi olarak yapılabilir. Her üç yöntemin şu an için birbirlerine genel anlamda üstünlükleri yoktur. Açık RP: Göbek altından orta hat insizyonun açılarak rektus kasları geçilir ve periton kraniale doğru itilir. Endopelvik fasya kesildikten sonra puboprostatik ligamanlar ortaya konulur ve kesilir. Dorsal ven kompleksi dönülüp bağlanır. Bu noktadan sonra üretra serbestlenir, 270 derece kesilir ve anastomoz sütürleri konulur. tercih edilen 6 adet anastomoz sütürü (saat 1, 3, 5, 7, 9, ve 11 hizalarında) kullanılmasıdır. Bu aşamadan sonra üretra kesilir. Lateraldeki levator fasya kesilir ve rektum ön yüzüne yaklaşılr. Sinir koruyucu yaklaşım uygulanıp uygulanmamasına göre bu aşamada cerrahi yöntem değişecektir.

Sinirlerin korunması için uygun hasta seçimi tartışma konusudur. Ortak bir konsensus olmayan bu kararda belli prensipler vardır. 65 yaşından genç ve erektil sorunu olmayan T1c, GS<7, PSA<10 olan düşük riskli hastalara sinir koruyucu cerrahi uygulanabilir. Sinir koruyucu hasta seçimi için Partin nomogramları kullanılabilir ve ektrakapsüler yayılım açısından hastalara preop multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilebilir. Muayenede palpe edilen nodül varsa veya ameliyat öncesi bakılan nomogramda ektrakapsüler uzanım ihtimali yüksekse sinir koruyucu cerrahi uygun olmayabilir (107). Tabi ki son karar ameliyat sırasında verilecektir. Kavernozal sinirler levator fasyası ve prostatik fasya arasındadır. Sinir koruma sırasında prostat fasyasına zarar verilmemesi gerekmektedir. Ayrıca bu aşamada elektrokoter kullanılmaması ve prostata giren damarların küçük klipslerle kontrol edilmesi önerilmektedir.

Kranialden, yani mesane boynu tarafından levator fasya açılır ve her iki yanda damar sinir paketi görülür. Daha sonra SV'ler düzeyinde lateral pediküller bağlanarak kesilir. Böylece SV'ler ortaya konulmuş olur. SV'ün üzerini örten Denovilliers fasyası ile rektum üzerindeki bağlar açılarak diseksiyona devam edilir.

Vaz deferenslerin kesilmesini takiben SV'ler ayrılır ve prostat çıkarılır. Bu aşamadan sonra ameliyatın rekonstrüksiyon aşaması başlar. Mesane boynu evert edilerek tenis raketi şeklinde dikilir. Burada mesane boynunda uygun miktarda açıklık bırakmak gerekmektedir. Kabaca işaret parmağının geçeceği bir açıklık yeterlidir. Daha sonra foley kateter mesaneye kadar yerleştirilir ve üzerinden üretra anastomozu önceden konulmuş sütürler yardımı ile yapılır. Foley kateterden yapılan irrigasyon ile ekstremitasyon olmadığı kontrol edilir ve yerleştirilen drenajdan sonra katlar kapatılır.

RP ameliyatının komplikasyonları, intraoperatif ve erken ve geç ameliyat sonrası olarak sınıflandırılır. Ameliyat sırasında gelişen komplikasyonlarda ilk bahsedilmesi gereken kan kaybıdır. RP yüksek kan kaybı ile gidebilen bir ameliyattır ve bu kanama genellikle dorsal ven kompleksi ile prostat pediküllerinin bağlanma ve kesilmesi sırasında meydana gelir. Rektal yaralanma diğer bir önemli peroperatif komplikasyondur. Yaklaşık 14.000 RP hastasına ait meta-analizde rektal yaralanma oranı %1.8 bulunmuştur (108). Bu oran son yıllardaki serilerde %1'in altına inmiştir. Cerrahi tecrübe ile azalan bu komplikasyon, fazla sayıda biyopsi, geçirilmiş pelvik cerrahi, radyoterapi öyküsü, geçirilmiş transüretral prostat rezeksiyona bağlı prostatik inflamasyon bulunan hallerde daha yüksek oranda görülür. Diğer bir peroperatif komplikasyon olan üreter yaralanması, literatürde %0 ile %1,6 arası değişen rakamlarda bildirilmiştir (109).

Ameliyat sonrası erken dönemde karşılaşılan sorunların başında uzamış drenaj gelir. Lenfösel gelişimi, idrar yolu enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu karşılaşılabilen diğer bazı erken dönem komplikasyonlardır. Radikal cerrahi ile bağlantılı olabilecek sistemik komplikasyonlar ise miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner embolidir.

Ameliyat sonrası geç dönem komplikasyonlar arasında en önemlileri erektil disfonksiyon, idrar inkontinansı ve mesane boynu darlığıdır.

RP sonrası erektil fonksiyonu etkileyen en önemli faktörler hasta yaşı, komorbiditesi, ameliyat öncesi erektil fonksiyonun durumu, cerrahi teknik ve sinirlerin korunması ve cerrahın deneyimidir. En deneyimli ellerde sinir koruyucu cerrahi sonrası Catalona ve arkadaşları hasta yaşına göre erektil fonksiyon oranlarını

40'lı, 50'li, 60'lı ve 70'li yaşlar için sırasıyla %90, %80, %60 ve %47 olarak bildirmiştir (110). Şimdiye kadar yayınlanan en yüksek başarı Walsh tarafından bildirilen iki taraflı sinir korunan hastalardaki %83'lük ereksiyon oranıdır (111). Bu konudaki genel veriler ise bu kadar iç açıcı değildir. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada büyük seriler değerlendirilmiş ve şu sonuçlar bulunmuştur: Erektile fonksiyonun geri gelme oranı %11-40 arasında, ortalama %19'dur (112). Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin (PDE-5İ) penil rehabilitasyonda erken kullanımı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda erken dönem PDE5-İ kullanmanın erektile disfonksiyon geri dönüşünde etkili olduğunu savunurken bazı çalışmalar etkisi olmadığını savunmaktadır(113, 114).

Geç komplikasyonların en önemlilerinden biri de inkontinanstır. Literatürde inkontinans oranları %5 ile %30 arasında değişiklik göstermektedir. Bu geniş oranın temel nedeni inkontinansın tanımlanmasındaki farklılıklardır. Genellikle inkontinansı anlamak üzere hastalara sorulan pet kullanımına hastaların yaklaşımı ve verdikleri cevaplardaki farklılık bu tanımlı zorlaştırmaktadır.

RP sonrası mesane boynu darlığı da nadir olmayan bir komplikasyondur. Literatürde %0.8 ile %20 arası rapor edilmektedir (110, 115, 116). Etiyolojisinde geçirilmiş prostat cerrahisi, peroperatif aşırı kanama, anastomozdan idrar kaçağı, dikiş reaksiyonu, mukozadan mukozaya anastomozun iyi yapılamaması, mesane boynunun dar bırakılması ve iskemi suçlanmıştır. Reaktif olmayan sütürlerin kullanılması, mesane boynunun evert edilmes i ile bu komplikasyon azaltılabilir.

2.2.7.3. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), yaklaşık yüzyıldır kullanılan bir tedavi seçeneği olmasına karşın, son 25 yılda gerek RT teknoloj iisinde, gerek ise görüntüleme yöntemlerindeki ki gelişmelere paralel olarak yeni yazılım programları eklenmiş ve brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi (3DRT) Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT = YART), “Image-Guided Radiotherapy” (IGRT) gibi modern radyoterapi teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler sonucu risk altında bulunan sağlıklı dokular daha iyi korunarak, düşük yan etki profili ile hedef dokulara verilen doz güvenle artırılmış ve daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmiştir. Günümüzde RT, yeni tanı

almış lokalize Pca'lı olgular için, RP sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları sunan önemli bir tedavi seçeneğidir.

Önceden alınmış pelvik RT, aktif inflamatuvar barsak hastalığı , kronik diyare ve düşük mesane kapasitesi, RT tedavisinin kontraendikasyonları arasında sayılabilir.

Günümüzde IMRT eksternal RT için altın standart kabul edilmektedir. Teknikten bağımsız olarak tedavi seçeneği multidisipliner olmalıdır. Hastalığın yayılımı belirlendikten sonra 2009 TNM sınıflaması, GS, bazal PSA değeri, yaş, komoribiditeleri, alt üriner sistem şikâyetleri, prognostik sınıflama ele alınmalıdır (117).

Eksternal RT kullanılan radyoaktif ışınlar kobalt-60 gibi doğal izotoplardan üretilebileceği gibi, lineer akseleratörler tarafından hızlandırılan elektronlar yardımıyla yapay olarakta oluşturulabilir. Konvansiyonel tedavi planlaması ön/arka ve lateral planlar göz önüne alınarak yapılır. Günümüzde ise tomografi yardımıyla üç boyutlu planlama sistemi kullanılmaktadır. Prostat için özel bir konu hareketli bir organ olmasıdır. Bu nedenle prostat içine yerleştirilen radyoopak belirteçlerin günlük olarak görüntülenmesi, günlük ultrasonografi ya da günlük tomografi ile organ hareketi takip edilir. Hedeflenen bölge düşük riskli grupta prostat ve proksimal SV'ler, orta riskli grupta prostat ve tüm SV'ler, yüksek riskli grupta ise pelvis, prostat ve SV'lerdir. Tercih edilen doz konvansiyonel RT için 65-70 Gy, 3DRT için en az 74 Gy'dir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ise üç boyutlu konformal RT'nin gelişmiş bir halidir. Bilgisayar yardımıyla yapılan planlama ile hedef organa daha yüksek, risk altındaki komşu organlara ise daha düşük doz vermeyi amaçlar. Eksternal RT günde yaklaşık 10-20 dakikalık seanslar halinde haftanın 5 günü uygulanır. Genellikle tedavi 7-8 haftasürer (118, 119).

RT öncesinde androjen baskılama tedavisi (ADT) verilmesi apoptotik süreç ile özellikle klonojen tümör hücrelerini azaltması, prostat dokusu üzerinde genel olarak bir küçülme sağladığından daha küçük bir hedef volüm oluşturması nedenleriyle akılcı görünmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonrasında düşük riskli Pca'da RT'ye ADT eklenmesinin fayda sağlamadığı görülmüştür. Orta riskli

hastalıkta kısa dönem (4-6 ay), yüksek riskli hastada uzun dönem (2-3 yıl) ADT ilave edilmesinin hastalığın prognozu açısından faydalı olduğu görülmüş.

Eksternal RT sonrası en sık görülen yan etkiler üriner sistem ve gastrointestinal sistemle ilgilidir. Sık idrara çıkma, noktüri, dizüri başlıca üriner yakınmalar olup, tenezm, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler nadir değildir. Bu akut yan etkiler tedavinin üçüncü, dördüncü haftalarında belirginleşip, tedavi bitiminden sonra kaybolmaktadır. RTOG çalışması 1. ve 2. derece üriner ve gastrointestinal yan etki sıklığını %10-12 olarak ortaya koymuştur (120). 3DRT’de serileri ise bu rakamlarda %30’ a varan azalma bildirmiştir (121). Geç yan etkiler ise tedavi bitiminde altı ay ile yıllar arasındaki sürelerde ortaya çıkar. Akut etkilerden daha nadirdir. RTOG 9406 çalışmasında farklı dozlarda tedavi uygulanan yaklaşık 1000 hastanın sonuçları açıklanmış ve en yüksek doz (74Gy) alan grupta 2. derece geç yan etki oranı %20, 3. derece geç yan etki oranı ise %3 olarak bulunmuştur (122).

2.2.7.4. Brakiterapi

Pca tedavisinde geniş serili ve uzun izlem süreli brakiterapi serilerinin sonuçları, risk grupları göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, RP’ye benzerdir. Prostat brakiterapisi ilk kez 20. yüzyılın başında radyum tüplerinin üretradan yerleştirilmesi ile yapılmıştır. Zaman içinde açık cerrahi dahil pek çok yöntemin kullanılmasını takiben 1980’li yıllarda ilk kez transperineal yöntem tanımlanmıştır (123).

Günümüzde Pca’nın küratif tedavisinde düşük doz hızlı brakiterapi ve yüksek doz hızlı brakiterapi tek başına uygulanabileceği gibi eksternal RT ile kombine şekilde de yapılabilmektedir. Prostat brakiterapisi multidisipliner bir yaklaşım olup, ürolog, radyolog, tıbbi radyofizik uzmanı, brakiterapi radyasyon onkoloğu, anestezi uzmanı ve brakiterapi hemşiresinin uyum içinde çalışması ile gerçekleştirilir.

Düşük doz hızlı brakiterapi güvenli ve efektif bir yöntemdir. Düşük riskli ve bazı orta riskli Pca hastaları en uygun adaylardır. Yüksek doz hızlı brakiterapi ise gerek monoterapi gereksede eksternal RT ile kombine olarak kullanılabilir ve

localize Pca'de herhangi bir risk kategorisi için mükemmel bir definitive tedavi seçeneğidir.

Brakiterapi uygulanan hastaların izleminde ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir PSA ölçümü ve PRM yapılmalıdır. PSA seviyesinin 0.5 ng/mL altına düşüşü 4 yıla kadar uzayabilir (124). Tedavi başarısızlığı için PSA'nın en düşük değerinden sonra 2ng/ml artış standart biyokimyasal nüks olarak değerlendirilir.

Yan etki profiline bakılacak olursa, yan etkilerin başında üriner komplikasyonlar gelir ve hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Üriner komplikasyonlar genellikle erken dönemde ortaya çıkan nokturi, pollaküri, dizüri ve geç dönemde ortaya çıkan üretral stenoz ve prostatittir. Ayrıca işlem sonrası ödem ve kanama nedeniyle prostat hacminde artış ve buna bağlı üriner retansiyon görülebilir. Rektal komplikasyonlar da görülür, ve bunlar doz bağımlı olup, en sık proktit ve rektal kanamalar görülür. Erektile fonksiyonlar brakiterapi sonrası 5 yılda %70 kadar bir oranla korunur (125). Brakiterapi sonrası erektile disfonksiyonun nörovasküler demetin radyasyon nedeniyle hasar görmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak brakiterapi sonrası erektile disfonksiyonun PDE-5İ ile %85 oranında tedavi edilebildiği gösterilmiştir (126).

3. MATERYAL METOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Üroloji Kliniğinde RP yapılan hastalara ait veriler, hasta dosyalarından, patoloji sonuçlarından, takip dosyalarından ve Oracle Probel v1 işletim sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınma kriterleri :

- PRM' de anormallik saptanan ve/veya PSA yüksekliği saptanan, bunun üzerine TRUS Bx yapılan hastalar
- TRUS Bx sonucunda Pca (adenokarsinom) saptanan, tedavi olarak RP operasyonu uygulanan hastalar
- RP patoloji sonucu prostat adenokanseri gelen hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriteri:

- TRUS Bx yapılmış, fakat RP'yi kabul etmeyen hastalar
- RP patoloji sonucu prostat adenokanseri gelmeyen hastalar
- Neoadjuvan kemoterapi alan hastalar
- Verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar

Bu kriterlere uyan 2007 ile 2014 yılları arasında hastanemizde RP uygulanan 418 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Tüm hastaların yaşları, TRUS Bx öncesi PSA değerleri, prostat hacimleri, biyopsi GS, TRUS Bx'deki pozitif kor sayısı, bir kordaki en yüksek kanser yüzdesi, RP spesmeni GS, spesmendeki İT'ün hacmi, D'Amico risk sınıflamasına göre risk sınıfı (127), TRUS Bx ile İT'ün bulunabilirliği kaydedildi.

Operasyon öncesi her hastaya ayrıntılı fizik muayene, PRM yapıldı, PSA değeri ölçüldü. PSA yüksekliği ve/veya PRM' de anormallik saptanan hastalara TRUS Bx yapıldı. TRUS Bx, lateral dekübit pozisyonunda uygulandı. Her hastaya prilokain kullanarak periprostatik sinir blokajı yapıldı. Tüm hastalarda; SonoScapeR SSI 2000 BW Marka ve 6,5 MHz transrektal proflu USG, biyopsi tabancası ve 18 G 25 cm biyopsi iğnesi kullanıldı. Yetersiz spesmen halinde işlem tekrarlandı. Her kor,

ayrı tüp içerisinde lokalizasyon bilgisi ve hasta ismi tüp üzerinde belirtilerek patoloji laboratuvarına gönderildi. Tüm biyopsiler Patoloji Kliniği Laboratuvarı tarafından değerlendirildi. TRUS Bx materyalleri, %10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Her bir biyopsi nereden alındığı kaydedilerek ve mm cinsinden dokunun boyutu tanımlanarak ayrı ayrı kasetlendi. Histolojik tiplendirme, güncel Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması ile, derecelendirme Gleason skorlama sistemi ile yapıldı. TRUS Bx'de tümör tek paternden oluşuyorsa 2 ile çarpılması ile GS hesaplandı. 2 patern mevcut ise en sık görülen patern ile ikinci en sık görülen patern toplanarak GS hesaplandı. 2' den fazla patern varsa, en sık patern ile en yüksek patern ile toplanarak GS hesaplanmıştır. İğne biyopsilerinde saptanan tümörün miktarı, tümör saptanan her parçadaki tümörün yüzdesi ile ifade edilmistir.

RP spesmenindeki boyutu göz önüne almaksızın öncelikle ekstra kapsüler alanda mevcut olan tümör, yok ise en yüksek GS sahip tümör; eğer birden fazla aynı GS sahip tümör var ise boyut bakımından en büyük olan tümör İT olarak kabul edildi. Hastaların TRUS Bx' de elde edilen GS ile RP spesmininden elde edilen GS'ları uyumluluğu karşılaştırıldı. TRUS Bx 'de İT saptama oranı araştırıldı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile uyum ve uyumsuzları için Cohen's Kappa Testi kullanılırken karşılaştırmalarda ise Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum), kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 418 hastanın yaş ortalaması $63,25 \pm 6,10$ yaş, prostat volümü $48,50 \pm 23,27$ cc, preop PSA değeri $11,08 \pm 8,27$ olarak hesaplandı. Hastalardan TRUS Bx de ortalama $12,13 \pm 2,54$ kor alındı, ortalama pozitif kor sayısı $4,22 \pm 2,80$ ve ortalama en yüksek kanser yüzdesi $50,11 \pm 28,16$ olarak saptandı . RP spesmeninde saptanan İT ortalama volümü $1,61 \pm 1,05$ cc olarak bulundu (Tablo-5).

	N	Ortalama $\pm$ SS.	Medyan (Max / Min)
Yaş	418	$63,25 \pm 6,10$	64 (78 / 46)
Prostat volüm	418	$48,50 \pm 23,27$	43 (250 / 21)
pre op PSA	418	$11,08 \pm 8,27$	8 (69 / 3)
TRUS BX kor sayısı	418	$12,13 \pm 2,54$	12 (24 / 4)
TRUS BX Poz.kor sayısı	418	$4,22 \pm 2,80$	4 (14 / 1)
TRUS BX en yüksek kanser yüzdesi	418	$50,11 \pm 28,16$	50 (100 / 5)
İT volümü (cc)	418	$1,61 \pm 1,05$	1,3 (6,2 / 0,2)

SS.: Standart Sapma / Max.:Maximum - Min.: minimum

Tablo-5: Hastaların demografik verileri

Hastaların TRUS Bx’de GS dağılımı , RP’de GS dağılımı , tüm hastaların GS uyumluluk durumu, TRUS Bx ve RP sonuçlarına göre risk gruplarına ayırımı, İT saptanma oranı tablo-6 ve 7 de belirlenmiştir(Tablo-6 ve 7).

TRUS Bx GS	N	%
6	244	58,4%
7a	80	19,1%
7b	56	13,4%
8	31	7,4%
9	6	1,4%
10	1	,2%
RP GS		
6	199	47,6%
7a	110	26,3%
7b	57	13,6%
8	24	5,7%
9	26	6,2%
10	2	,5%

Tablo-6: Hastaların TRUS Bx ve RP GS dağılımı

GS Uyumluluk durumları	N	%
Uyumsuz	136	32,5%
Uyumlu	282	67,5%
D ‘Amico risk sınıflaması TRUS Bx		
Düşük	172	41,1%
Orta	165	39,5%
Yüksek	81	19,4%
D ‘Amico risk sınıflaması RP		
Düşük	142	34,0%

	Orta	195	46,7%
	Yüksek	81	19,4%
Risk Uyumluluk durumları			
	Uyumsuz	84	20,1%
	Uyumlu	334	79,9%
İT TRUS Bx'de			
	Bulunmadı	158	37,8%
	Bulundu	260	62,2%

Tablo-7: GS uyumluluk oranları ve İT saptanma oranları

418 olguyu içeren bu çalışmada, 282 (%67,5) hastada TRUS Bx ve RP örneklerindeki GS uyumlu iken, 136 (%32,5) hastada uyumsuz olarak saptandı. GS uyumsuz olan 136 hastanın 97'sinde (%23,2) RP sonucunda aslında daha yüksek GS olduğu görülürken, 39 (%9,3) hastada düşük GS olduğu görüldü. GS ≤ 6 , 7a, 7b, 8, 9, 10 için TRUS Bx duyarlılıkları sırasıyla %92,5 , %53,6 , %45,6 , %33,3 , %15,4 , %50 olarak bulundu, en fazla duyarlılık GS ≤ 6 saptanan hastalardaydı ($p < 0,001$). TRUS Bx için pozitif prediktif değere baktığımızda ise GS ≤ 6 , 7a, 7b, 8, 9, 10 için sırasıyla %75,4 , %73,7 , %46,4 , %25,8 , %66,6 , %100 olarak bulundu (Tablo-8).

	RP GS						Toplam	P Değeri
	≤ 6	7a	7b	8	9	10		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
TRUS Bx GS								
≤ 6	184 (92,5)	37 (33,6)	16 (28,1)	5 (20,8)	2 (7,7)	0 (0,0)	244	<0,001
7a	8 (4,0)	59 (53,6)	6 (10,5)	4 (16,7)	3 (11,5)	0 (0,0)	80	
7b	6 (3,0)	9 (8,2)	26 (45,6)	6 (25,0)	9 (34,6)	0 (0,0)	56	
8	1 (0,5)	5 (4,5)	9 (15,8)	8 (33,3)	8 (30,8)	0 (0,0)	31	
9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	4 (15,4)	1 (50,0)	6	
10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1	
Toplam	199 (100)	110 (100)	57 (100)	24 (100)	26 (100)	2 (100)	418	Uyum = 67,5%

Tablo-8: TRUS BX ve RP GS'nin tutarlılığı

D'Amico ve arkadaşları tarafından tanımlanan (127) Pca risk gruplarına göre bakıldığında TRUS Bx sonrasında düşük risk grubunda olan 172 hastanın RP sonrası 133'ü (%77,3) düşük risk, 35'i (%20,3) orta risk ve 4'ü (%2,4) yüksek riskli olarak bulundu. TRUS Bx sonrasında orta risk grubunda olan 165 hastanın RP sonrası 7'si

(%4,3) düşük risk, 141'i (%85,4) orta risk, 17'si (%10,3) yüksek riskli olarak bulundu. TRUS Bx sonrasında yüksek riskli bulunan 81 hastanın RP sonrası 2'si (%2,5) düşük risk, 19'u (%23,4) orta risk, 60'ı (%74,1) yüksek riskli bulundu. TRUS Bx sonrası düşük, orta ve yüksek risk için duyarlılık oranları sırasıyla %93,7 , %72,3 , %74,1 olarak saptandı, düşük risk grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo-9).

	RP			Toplam n (%)	P Değeri
	Düşük n (%)	Orta n (%)	Yüksek n (%)		
TRUS Bx					
Düşük	133 (93,7)	35 (17,9)	4 (4,9)	172	<0,001
Orta	7 (4,9)	141 (72,3)	17 (21,0)	165	
Yüksek	2 (1,4)	19 (9,7)	60 (74,1)	81	
Toplam	142 (100)	195 (100)	81 (100)	418	Uyum=79,9%

Cohen's Kappa Test / κ =Kappa coefficient

Tablo-9: D'Amico risk grubuna TRUS Bx GS ile RP GS' ları karşılaştırılması

GS uyumluluk durumu ile TRUS Bx pozitif kor sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif kor sayısı ortalama 3 ve altı olanları uyumlu, 4 ve üstü olanların ise uyumsuz olduğu görüldü ($p<0,001$). GS uyumluluk durumu ile TRUS Bx en yüksek pozitif kor yüzdesi arasındaki ilişki incelendiğinde ise %40 ve altı tümör saptananlarda uyum daha fazla iken %60 ve üzeri tümör saptananlarda uyumun giderek azaldığı görüldü ($p<0,001$) (Tablo-10).

	GS Uyumluluk durumları		P Değeri
	Uyumsuz (n=136)	Uyumlu (n=282)	
	Median (Max. / Min.)	Median (Max. / Min.)	
TRUS Bx (+) kor sayısı	4 (14 / 1)	3 (13 / 1)	0,001
TRUS Bx en yüksek kanser yüzdesi	60 (100 / 5)	40 (100 / 5)	0,001
TRUS Bx kor sayısı	12 (24 / 4)	12 (24 / 8)	0,778

Mann Whitney U test (Monte Carlo) / Max.: Maximum - Min.:minimum

Tablo-10: Pozitif kor sayısı ve en yüksek kor yüzdesi GS uyumu arasındaki ilişki

TRUS Bx 'de İT saptanma oranlarını incelediğimizde, 260 (%62,2) hastada TRUS Bx ile İT saptanırken 158 (%37,8) hastada İT saptanamadı. Hastaları D'amico risk grubuna göre sınıfladığımızda; düşük risk grubundaki 172 hastanın 108'inde

(%62,8) İT saptanırken, orta risk grubundaki 165 hastanın 102 sinde (%61,8), yüksek risk grubundaki 81 hastanın 50'sinde (%61,7) İT saptandı (Tablo-11). İT saptanma ile İT volüm arasındaki ilişki incelendiğinde ise; İT saptananların ortalama tümör volümü 1,7 cc iken, saptanamayanların ortalama 0,9 cc olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo-12).

İT TRUS Bx 'de			P Değeri
	Bulunmadı	Bulundu	
	%	%	
D' Amico risk sınıflaması			
Düşük	64 (%37,2)	108 (%62,8)	0,995
Orta	63 (%38,2)	102 (%61,8)	
Yüksek	31(%38,3)	50 (%61,7)	

Tablo-11: D'amico risk grubuna göre İT saptanma oranları

İT TRUS Bx 'de	İT volümü (cc)	P Değeri
	Median (Max. / Min.)	
Bulunmadı (n=158)	0,9 (2,9 / 0,2)	<0,001
Bulundu (n=260)	1,7 (6,2 / 0,3)	

Mann Whitney U test (Monte Carlo) / Max.: Maximum - Min.:minimum

Tablo-12: İT volümüne göre İT saptanma oranları

5. TARTIŞMA

Günümüzde Pca'nın grade'lenmesinde en sık kullanılan yöntem Gleason grade'leme yöntemidir (128,129). RP spesmenindeki GS'nun sağ kalımın güvenilir bir belirteci olduğu ispatlanmıştır (129,130). Pca' li hastalarda GS saptanması, hastalığın prognozunu belirlenmesinde ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde önemli bir faktör olması nedeniyle, TRUS Bx ile elde edilen spesmenlerinin GS'unun doğruluğu önem arz eder (131-134). Ancak TRUS Bx ile alınan spesmenlerin GS ile RP sonrası elden edilen GS arasında farklılıklar olduğu bazı yazarlar tarafından iddia edilmiştir (135-137). Bu farklılıkların da Pca'nin heterojenitesi ve multisentritesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürdeki yayınlar incelendiğinde, TRUS Bx ile RP spesmenlerindeki GS arasındaki uyumun %28 ile %68 arasında değiştiği görülmektedir (138).

Çalışmamızda, RP yapılan hastaların TRUS Bx ile alınan spesmenlerin GS ile RP spesmenlerinin GS'ları arasındaki uyumu %67,5 bulduk ve sonuçlar literatür ile uyumluydu.

TRUS Bx ve RP GS'ları arasındaki farklılığın biyopsinin hangi yöntemle alındığına (transperineal, transrektal, transüretal) bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle transüretal yolla elde edilen spesmenlerde bu farklılığın daha fazla olduğu belirtilmiştir (139). Bu çalışmada ise her olguda transrektal yöntem kullanılarak biyopsi alınmıştır.

Garnett ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada klinik lokalize Pca olan 115 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada TRUS Bx spesmenlerinin GS ile RP spesmenlerinin GS 34 hastada (%29.56) aynı, 49 hastada (%42.6) her iki skor arasında 1 fark ve 32 hastada (%27.82) 2 ya da daha fazla fark saptanmıştır. Bu çalışmada, RP spesmenlerinin GS ile TRUS Bx spesmenlerinin GS'ları karşılaştırıldığında, TRUS Bx yapılan hastaların 37'sinde (%32.17) GS'nun daha yüksek olduğu ve hastaların 44'ünde (%38.26) ise daha düşük olduğu saptanmıştır (132). Rajinikanth ve ark.'nın ise 1363 olguyu içeren çalışmalarında TRUS Bx ve RP spesmenlerinde GS %59'unda uyumlu iken, TRUS Bx spesmenlerinde hastaların %32'sinde düşük, %9'unda yüksek derecelendirme yapılmıştır (140). 14839 hastayı içeren bir metanalizde TRUS Bx, RP GS 'ları arasındaki uyum % 63 olarak

bulunmuştur. TRUS Bx spesmenlerinde hastaların %30'unda düşük derecelendirme, % 7' sinde ise yüksek derecelendirme yapılmıştır (141).

Altay ve ark. tarafından 61 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, TRUS Bx spesmenlerinin GS ile RP spesmenlerinin GS hastaların %45.9'unda aynı iken, %29.5'inde her iki skor arasında 1 fark ve %27.86'sında 2 fark saptanmıştır. Bu çalışmada, RP spesmenlerinin GS ile TRUS Bx spesmenlerinin GS karşılaştırıldığında, TRUS Bx spesmenlerinde hastaların %42.26'da düşük derecelendirme, %11.84'ünde yüksek derecelendirme yapıldığı saptanmıştır (142).

Bizim çalışmamızda ise TRUS Bx spesmenlerinin GS ile RP spesmenlerinin GS hastaların %67,5'inde uyumlu saptandı. TRUS Bx spesmenlerinde hastaların %23,2'sine düşük derecelendirme, %9,3'üne ise yüksek derecelendirme yapıldığı görüldü.

2006 da yapılan bir çalışmada RP VE TRUS Bx GS'ları karşılaştırılmıştır. 1000 den fazla hastanın katıldığı bu çalışmada GS<7 uyum oranı %81, GS =7 için %68, GS=8-10 için uyum oranı %70 olarak bulunmuştur(143). Bizim çalışmamızda ise, GS ≤6 ,7a, 7b, 8, 9, 10 için TRUS Bx duyarlılıkları sırasıyla %92,5, %53,6, %45,6, %33,3, %15,4 ve %50 olarak bulundu, TRUS Bx için pozitif prediktif değere baktığımızda ise GS ≤6 ,7a, 7b, 8, 9, 10 için sırasıyla %75,4, %73,7, %46,4, %25,8, %66,6 ve %100 olarak bulundu. GS 9 ve 10 için yüksek değerler bulunmasını, bu grupta hasta sayısının az olmasına bağladık.

Bir meta analizde hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayırmışlar ve GS sonuçlarını karşılaştırmışlar. Bu çalışmada GS için sırasıyla düşük, orta ve yüksek riskde pozitif prediktif değerleri sırasıyla %62 %70 ve %50 olarak bulunmuş. Aynı çalışmada TRUS Bx'in duyarlılığı düşük orta ve yüksek risk için sırasıyla %90,%40 ve %33 olarak bulunmuş (141). Bizim çalışmamızda düşük orta ve yüksek riskli hastaların pozitif prediktif değerlerini sırasıyla %77,3 , %85,4 , %74,1 olarak saptadık. Duyarlılık oranlarına göz attığımızda düşük, orta ve yüksek risk için sırasıyla %93,7 , %72,3 , %74,1 oranında duyarlılık saptadık. Bir çalışmada biyopsi GS'na göre düşük riskli olan hastaların aslında %20'sinin orta riskli, %2,5'inin ise yüksek riskli olduğu gösterilmiştir. (127). Bizim çalışmamızda ise TRUS Bx sonucu düşük riskli gelen hastaların RP sonucuna göre %20,3'ünün orta riskte,%2,4'ünün yüksek riskte olduğu görüldü.

TRUS Bx' de yüksek derecelendirme bazı hastalarda gereksiz veya fazladan tedavilerin uygulanmasına yol açabilmektedir. Buna karşılık, biyopside düşük derecelendirme daha sık görülmektedir ve hastanın RP gibi bir küratif tedavi seçeneğinden mahrum kalma sonucunu doğurabilmektedir. Diğer yandan son yıllarda, lokalize Pca tedavisinde tercih edilen eksternal RT, brakiterapi gibi diğer aktif tedavilerin hastalar tarafından gittikçe daha çok tercih edildiği bilinmektedir (140). Bu tedaviler ile RP'de olduğu gibi gerçek bir GS elde edilemeyeceğinden, bu tedavilerin kararını vermede en önemli ve değerli ölçütlerden birisinin biyopsideki GS olduğu tartışmasız bir gerçektir. Aktif izlem, düşük riskli Pca'li hastalarda tercih edilebilecek bir yaklaşımdır. Aktif izlem hastaların küratif amaçlı tedavi şansını kaybetmeden belli aralıklarla PSA ölçümleri, PRM ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edildiği bir yaklaşımdır. Aktif izlem yapılacak düşük riskli Pca'li hastaların belirlenmesi de daha çok biyopsi GS'a dayanmaktadır. Bizim çalışmamızda TRUS Bx sonucu düşük riskli gelen hastaların RP sonucuna göre %20,3'ünün orta riskte,%2,4'ünün yüksek riskte olduğu görüldü. Dolayısıyla, düşük riskli Pca'li hasta olarak saptanan ama gerçekte orta ve yüksek riskli olan bu hastaların tedavisinde aktif izlem yaklaşımının tercih edilebileceği ancak bazı hastaların yetersiz tedavi edilebileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada TRUS Bx'de tümör tutulumunun her bir korda %10'dan fazla olması veya tümör tutulumu saptanan kor sayısının birden fazla olması durumu GS uyumsuzluğuyla ilişkili bulunmuş (144). Bizim çalışmamızda ise tümör tutulumunun her korda %60'dan fazla olması ve 4 kordan fazla pozitif kor olması durumunda GS uyumsuzluğunun artış gösterdiği görüldü.

TRUS Bx spesmenlerinde GS'unun düşük derecelendirilmesinin bir çok sebebi vardır. Bunlardan ilki patologlar arası uyumsuzluk ve patologların tecrübe eksikliğidir. Uyumsuzluğu azaltmanın bir yolu spesmenlerin mümkünse üropatolog tarafından değerlendirilmesi, şüpheye düşülen olgularda deneyimli merkezlerden konsultasyon istenmesidir (145). Biyopside elden edilen spesmenlerin prostatı bütünüyle temsil edememesi ve Pca'nin heterojen ve multifokal bir hastalık olması da bu uyumsuzluğun sebeplerinden biridir (146).

TRUS Bx spesmenlerinde GS'unun yüksek derecelendirilmesi daha nadir görülen bir durumdur. Bizim çalışmamızda TRUS Bx'e göre yüksek riskli hastaların

yaklaşık %25'inin RP sonrası orta ve düşük riske geçtiği görüldü. TRUS Bx'de GS'unun normalden düşük veya yüksek çıkmasının bir başka sebebi ise tersiyer paterndir (147). Bizim çalışmamızda tersiyer patern sonuçlarına bakılmadı.

Pca'nin heterojen ve multifokal bir hastalık olduğu daha önce yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (146). Multifokal olgularda İT saptanması hastalığın progresyonuyla ve tedavi kararıyla ilgili bize önemli bilgiler sağlar (14). Baco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MRG füzyon biyopsi ile İT saptama oranlarını %95 olarak bulunmuştur. İT saptanamayan hastalar incelendiğinde; RP spesmeninde tümör volümünün $< 0,4$ cc olduğu görülmüştür (148). Başka bir çalışmada ise MRG füzyon biyopsi ile İT saptama oranı %92 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada MRG ile tüm tümörlerin saptanma oranı %70 olarak bulunurken, 0,5 cc altındaki tümörler çıkarıldığında bu oran %86 olarak hesaplanmıştır (149). Biz çalışmamızda TRUS Bx ile İT saptama oranı %62,2 olarak bulduk. Hastaları risk gruplarına göre ayırdığımızda gruplar arası anlamlı farklılık yoktu. İT saptanma oranı ile saptanan İT volümü arasındaki ilişki incelendiğinde İT saptananların ortalama tümör volümü 1.7 cc iken, saptanamayanların ortalama 0,9 cc olduğu görüldü. TRUS Bx'nin İT saptamada MRG kadar etkili olmasada özellikle tümör hacminin yüksek olduğu durumlarda kullanılabilecek bir yöntem olduğu düşünüldü. TRUS Bx ile hem İT saptama oranının hemde GS uyumunun yüksek oranda olduğu görüldü, hastalara güvenle ve etkin bir şekilde uygulanabileceği düşünüldü

Çalışmanın limitasyonları olarak çalışmanın retrospektif dizaynı görülebilir. Ayrıca TRUS Bx 'nin farklı hekimlerce yapılması sonuçları etkileyebilecek diğer bir parametredir. Biyopsiden ve operasyondan elde edilen spesimenlerin farklı patoloğlar tarafından incelenmesi sonucu etkileyebilecek diğer nedenlerden biridir. Son olarak bu çalışma sadece TRUS Bx ve RP sonrasındaki GS ve D'Amico risk sınıflamasına odaklanmış, hastalar aldıkları tedaviler ve prognozları açısından incelenmemiştir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak Gleason skorlama sistemi Pca'de tedavi ve prognozu belirlemede önemli bir parametredir. Çalışma sonucunda; TRUS Bx spesmenlerinin GS'ları ile RP spesmenlerinin GS'ları arasında anlamlı bir ilişki olduğu; hastaların büyük bir kısmında TRUS Bx GS'u ile RP GS'unun uyumlu olduğu görüldü. Buna rağmen TRUS Bx ve RP örnekleri arasındaki uyumun arttırılmasına yönelik çalışmaların arttırılmasıyla, hastalığın tedavi ve takibine olumlu katkıları olacaktır.

TRUS Bx'nin İT saptamada özellikle tümör hacminin yüksek olduğu durumlarda kullanılabilecek bir yöntem olduğu düşünüldü.



7. KAYNAKLAR

1. Arnold M, *et al.* Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015;51:1164.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı: Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglikistatistikleriylligi2010.pdf>.
3. Zorlu F. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK). <http://uroonkoloji9.naklenkongre.com/sunumlar/210800.pdf>.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E et al : cancer statics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
5. Dinçel Ç. Üroonkoloji, Prostat kanserinde biyopsi. 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, p45.
6. Melia J, Moss S, John L and contributors in the participating laboratories. Rate of prostate spesific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BJU I nt* 2004;94:51-6.
7. Mikami Y, Manabe T, Epstein JI, et al. Accuracy of gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Hum Pathol* 2003;34:658-65.
8. Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1985;93:67-71.
9. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
10. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: A Diagnosis That Should Not Be Made. *Am J Surg Pathol* 2000;24:477-8.
11. Perera M, Lawrentschuk N, Bolton D, Clouston D. Comparison of contemporary methods for estimating prostate tumour volume in pathological specimens. *BJU Int* 2014;113:29–34.
12. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: review 2007. *Urology* 2007;70:3–8.

13. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 2004;100:2362-6.
14. Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15:559-65.
15. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji*, Üçüncü baskı Günes Kitapevleri 2007; 1-19.
16. Kirby RS, Christmas TJ, Benign Prostatic Hyperplasia, Ed 2, London Mosby International, 1997.
17. Brooks James D: Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Walsh PCRA, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): *Campbell Üroloji*, Sekizinci baskı, Günes Kitabevi, 2004; 1: 42-79.
18. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji*. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999; 392-433.
19. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.
20. Partin AW: Prostat ve vezikula seminalisin moleküler biyolojisi , Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: *Campbell Üroloji Günes kitabevi*, Ankara, 2005;2:1237-84.
21. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. *The Journal of urology* 2008;179(5):1762-7.
22. Postgraduate Medical Education Course, Paloalto California, January, 1985.
23. Hinman F Jr. *Atlas of Urologic Surgery*. Second edition p-P, W.B. Saunders Co, 1998.
24. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 1991;129:3187-99.

25. Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57:466-70.
26. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of PSA screening. *J Urol* 2000;163:503-10.
27. Haenszel W and Kurihara M. Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1968;40:43-68.
28. Jansson K F, *et al.* Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:656-61.
29. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012;30:143-8.
30. Al Olama, A. A, *et al.* A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46:1103-9.
31. Eeles R A, *et al.* Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet* 2013;45:385-91.
32. Nelson WG, *et al.* Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366-81.
33. Leitzmann MF, *et al.* Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
34. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:39-46.
35. Lippman SM, *et al.* Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
36. Ilic D, *et al.* Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012;72:269-76.

37. Esposito K, *et al.* Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *J Endocrinol Invest* 2013;36:132-9
38. Kramer BS, *et al.* Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009;27:1502-16.
39. Andriole GL, *et al.* Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
40. Thompson IM, *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
41. Presti JC, Shinohara K, Carrol PR. Prostat neoplazileri. *Smith Genel Üroloji*. 17 ed. Editör: Tanagho E.A. MJW Philadelphia, The McGraw-Hill Companies; 2000;348-74.
42. Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Ann Pathol* 2011;31(5Suppl):20-6.
43. Epstein JI. 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;40:244-52.
44. Epstein JI, Allsbrook WCJr, Amin MA, *et al.* The 2005 International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
45. Qian J, Wollan P, Bostwick DG: The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997; 28:1438-67.
46. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KC, *et al.* The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158:12-22.
47. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, *et al.* High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current

level of risk in screening population. *Urology* 2005;65 (3):538-42.

48. Herawi M, Kahene H, Cavallo C, et al. Risk of prostate cancer on first rebiopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006;175(1):16-17.

49. Dovey Z, Corbishley CM and Kirby RS. Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12(Suppl):49-52.

50. Novis DA, Zarbo R, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:687-92.

51. Barnes RW. Cancer of the prostate. *Calif Med* 1948;69:468-70.

52. Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, Riggs M, Kuhl D, Abel PD, et al. Incidence, racial differences, and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer* 1994;74:1607-11.

53. Kozlowski JM GJ. Carcinoma of the prostate. *Adult and Pediatric Urology*. 3 ed. Editör: Gillenwater JY GJ, Howards SS, Duckett JW St Louis, Mosby; 1996.

54. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:897-906.

55. Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, et al. Clinical Stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;41:3-8.

56. Gengler L, Baer J, Finby N. Rectal and sigmoid involvement secondary to carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;125:910-7.

57. Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ. Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg* 1979;189:488-92.

58. Papa MZ, Koller M, Klein E, Bersuck D, Sarely M, Ben Arie G. Prostatic cancer presenting as a rectal mass: a surgical pitfall. *Br J Surg* 1997;84:69-70.

- 59.** Venable DD, Hastings D, Misra RP. Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *J Urol* 1983;130:980-5.
- 60.** De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer* 1986;58:985-93.
- 61.** Dodds PR, Caride VJ, Lytton B. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol* 1981;126:753-5.
- 62.** Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991;68:74-80.
- 63.** Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
- 64.** Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. Prostate cancer detection in acinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52.
- 65.** Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T: Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971;25(4):322-4.
- 66.** Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17(2):159-63.
- 67.** Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40(7):2428-32.
- 68.** Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 1536-9.
- 69.** Angelova K, Fremont V, Jain R, et al. Human alpha-subunit analogs act as partial agonists to the thyroid-stimulating hormone receptor: differential effects of free and yoked subunits. *Endocrine* 2004;24:25-31.

70. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59:2-8.
71. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948-54.
72. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011-7.
73. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
74. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
75. Balbay MD, Bircan MK: Prostat Kanserinde Tümör Belirleyicileri. *Prostat* 2008;225-34.
76. Carter HB, *et al.* Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
77. Schmid HP, *et al.* Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostatespecific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71:2031-40.
78. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008;179:2181-5.
79. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:817-21.

- 80.** Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
- 81.** Loeb S, *et al.* The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6:74-77.
- 82.** Bryant RJ, *et al.* Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7). pii: djv095.
- 83.** Deras IL, *et al.* PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
- 84.** Hessels D, *et al.* DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
- 85.** Nakanishi H, *et al.* PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-9
- 86.** Hessels D, *et al.* Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10-6.
- 87.** Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74.
- 88.** Nava L, Montori F, Consonni P, et al. Results of a prospective randomized study comparing 6, 12, 18 transrectal ultrasound guided sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *J Urol*. 1997;157:59-73.
- 89.** Liu IJ, Macy M, Lai YH, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;155(2):605-6.

- 90.** Djavan B, Brausi B, Zlotta A, et al. Transition zone cancers on first and multiple repeat biopsies: Frequency, pathological and biochemical features. *J Urol* 2006;175(4):suppl 172.
- 91.** Reitburgen JBW, Kranse R, Kirkels WJ, et al. Prostate cancer screening: value of the “seventh” targeted to the visible lesions. *J Urol* 1997;157:58A.
- 92.** Eskiçorapçı SY, Guliyev F, Akdogan B, et al. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol* 2005;173(5):1536-40.
- 93.** Eskiçorapçı SY, Baydar DE, Akbak C, et al. An extended 10-core transrectal ultrasound guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(4):444-8.
- 94.** Sobin LH, Wittekind C.(Eds) TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed. New Jersey: John Wiley & Sons,2002:184-7.
- 95.** Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- 96.** Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-90.
- 97.** Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3669-76.
- 98.** Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74.
- 99.** Lees K, Durve M, Parker C. Active surveillance in prostate cancer: patient selection and triggers for intervention. *Curr Opin Urol* 2012;22:210-5.

- 100.** Ploussard G, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A. The role of biopsy core number in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2009;56(6): 891-8.
- 101.** Barqawi A, Rove K, Gholizadeh S, et al. Role of 3-dimensional mapping biopsies in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011;186:80-5.
- 102.** Ayres BE, Montgomery BS, Barber NJ. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. *BJU Int* 2012;109(8):1170-6.
- 103.** Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM ve ark. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008;112(8):1650-9.
- 104.** Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A ve ark. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-5.
- 105.** Bianco, FJ, Jr, *et al.* Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005;66:83-94.
- 106.** Walsh PC. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan de Jr, Wein AJ eds, *Campbell’ s Urology*, Vol. 4, Chapt. 90, 8th edn. Philadelphia: WB Saunders Co 2002;3107-29.
- 107.** Steuber, T., *et al.* Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006. 175: 939-44.
- 108.** Wilt TJ, Cowper DC, Gammack JK, et al. An evaluation of radical prostatectomy at Veterans Affairs Medical Centers: time trends and geographic variation in utilization and outcomes. *Med Care* 1999;37:1046-56.
- 109.** Shekarriz B, Upadhyay J and Wood DP. Intraoperative, perioperative and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:639-53.

- 110.** Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DF, et al. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999;162:433-8.
- 111.** Walsh PC, Marschke P, Ricker D and Burnett AL. Patient reported urinary continence and sexual function after anatomical radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:62-7.
- 112.** Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic review of prognostic indicators for a succesful outcome. *Eur Urology* 2006;50(4):711-8.
- 113.** Montorsi F, *et al.* Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:924-31.
- 114.** Padma-Nathan H, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008;20:479-86.
- 115.** Taneja SS, deKernion JB. Complications of radical retropubic prostatectomy. In: Taneja SS, Smith RB, Ehrlich RM; eds. *Complications of Urologic Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2001;408-418.
- 116.** Lerner SE, Blute ML, Lieber ML, et al. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology* 1995;9:379-82.
- 117.** Dearnaley DP, *et al.* Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:464-73.
- 118.** Ling CC, *et al.* From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006;78:119-22.
- 119.** Kuban DA, *et al.* Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1310-7.

- 120.** Pilpich MV, Krall J, et al. Treatment related morbidity in phase 3 RTOG studies of extended field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1861-7.
- 121.** Vijayakumar S, Awan A, et al. Acute toxicity during external beam radiotherapy for localized prostate cancer; comparison of different treatment techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:485-8.
- 122.** Michalski JM, Winter K, et al. Toxicity after 3D radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level 4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:735-42.
- 123.** Charyulu KKN. Transperineal interstitial implantaion for prostate cancer: a new method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1261-6.
- 124.** Radge H, Elgamal AA, Snow PB, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography –guided Iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83:989-1001.
- 125.** Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-Year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562-6.
- 126.** Chen CT, Valicenti RK, Lu J, Derosé T, et al. Does hormonal influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):591-5.
- 127.** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- 128.** Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: Is the prognostic difference in Gleason scores 4+3 and 3+4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002;167:2440-2.

- 129.** Fernanades ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer. *Br J Urol* 1997;79:615-7.
- 130.** Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: Accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157:559-62.
- 131.** Thicman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:110-3.
- 132.** Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1984;131:690-3.
- 133.** Danziger M, Shevchuk M, Antenoscu C, Matthews GJ, Fracchia JA. Predictive accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Correlations to matched prostatectomy specimens. *Urology* 1997;49(6):863-7.
- 134.** Mills SE, Fowler JE. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer* 1986;57:346-9.
- 135.** Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: Lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001;166:104-10.
- 136.** Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC, et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Result from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor database. *J Urol* 2001;165:851-6.
- 137.** Gregori A, Vieweg J, Dahm P, Paulson DF. Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: Predictive accuracy of Gleason score and tumor site. *Urol Int* 2001;66:66-71.

- 138.** San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:136-40.
- 139.** Walsh PC, Jevvett HJ. Radical surgery for prostate cancer. *Cancer* 1980;45:1906-11.
- 140.** Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in gleason score: Concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 2008;72:177-82.
- 141.** Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: The Lahey Clinic Medical Center Experience and an International Meta-Analysis. *Eur Urol* 2008;54(2):371-81.
- 142.** Altay B, Kefi A, Nazlı O, Killi R, Semerci B, Akar I. Comparison of Gleason scores from sextant prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. *Urol Int* 2001;67:14-8.
- 143.** Epstein JI, Netto GJ. Biopsy interpretation of the prostate. 4th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, pp 358.
- 144.** Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *J Urol* 2008;179:896-900
- 145.** Brimo F, Schultz L, Epstein JI. The value of mandatory second opinion pathology review of prostate needle biopsy interpretation before radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184:126-30.
- 146.** Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2010;183:1003-9.
- 147.** Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28:394–8.

148. Eduard Baco , Osamu Ukimura, Erik Rud , et al. Magnetic Resonance Imaging–Transtectal Ultrasound Image-fusion Biopsies Accurately Characterize the Index Tumor: Correlation with Step-sectioned Radical Prostatectomy Specimens in 135 Patients. *European Urology* 2015;67:787–94.

149. Rud E, Klotz D, Rennesund K, Baco E, Berge V, Lien D, et al. Detection of the index tumor and tumor volume in prostate cancer using T2w and DW MRI alone. *BJU Int* 2014;114:32–42.









1