

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

RADİKAL PROSTATEKTOMİ ÖNCESİ
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG: PATOLOJİYİ,
POSTOPERATİF FONKSİYONEL SONUÇLARI VE
HASTALIK NÜKSÜNÜ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Uzmanlık Tezi
Dr. Mehmet ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır

İZMİR
(2018)

Önsöz

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden başlayarak tüm süreç boyunca mesleki bilgi ve tecrübeleri ile sürekli yanımda bulunan, yol gösteren; tüm mesleki sorunlarımız ile bizzat yakından ilgilenen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent Semerci'ye; tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.İbrahim Cüreklibatır'a; eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan, hem hekim hem de birey olarak örnek aldığım değerli ve saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Oktay Nazlı, Sayın Prof. Dr. Ceyhun Özyurt, Sayın Prof. Dr. Erdal Apaydın, Sayın Prof. Dr. Çağ Çal, Sayın Prof. Dr. Barış Altay, Sayın Prof.Dr.Burak Turna ve Sayın Doç. Dr. Adnan Şimşir'e saygılarımı sunarım. Gerek cerrahi eğitimimizle, gerekse meslek dışı tüm problemlerimizle yakından ilgilenen Op.Dr.Fuat Kızılay ve Op.Dr.Serdar Kalemci'ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sürecinde beraber çalışma şansına eriştiğim Op. Dr. Ergün Gürer, Op. Dr. Fariz Cebiyev, Op. Dr. Serkan Karamazak, Op. Dr. Vüsal Ahmadov, Op. Dr. Kasım Emre Ergün, Op. Dr. Ümit Eskidemir, Op. Dr. Emir Akıncıoğlu, Op.Dr. Fuad İsmayılov ve Op.Dr. Zafer Binal'a bana olan tüm katkıları için teşekkür ederim. Asistanlığım süresince bana bir aile ortamında bulunmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Ege Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına ve çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Elmir Aliyev, Dr. Turan Özdemir, Dr. Macid Hakverdiyev, Dr. Bayram Aliyev, Dr. Mustafa Dinçkal, Dr. Emre Yurtseven ve Dr. Buğra Yıldız'a teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman karşılıksız sevgi ve destekleri ile yanımda olan, beni bugünlere getiren annem, babam ve ablam başta olmak üzere tüm aileme; hem asistanlığımdaki hem de hayatımdaki bütün zorlu virajlarda hep yanımda olan, desteğini, yardımını ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen ve hayata daha pozitif bakabilmemi sağlayan biricik eşim Ece Tiryaki Şahin'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ŞAHİN

İZMİR

30.10.2018

İçindekiler

TABLolar, ŞEKİLLER, GRAFİKLER LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
ABSTRACT	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.1 Embriyoloji	4
2.1.2 Histoloji.....	4
2.1.3 Anatomi.....	5
2.1.4 Fizyoloji	7
2.2 Prostat Kanseri	7
2.2.1 Epidemiyoloji.....	7
2.2.2 Etiyoloji.....	8
2.2.3 Patoloji	11
2.2.4 Klinik Semptomlar	15
2.2.5 Tanı	15
2.2.6 Evreleme	26
2.2.7 Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri.....	29
2.3 Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Prostat MR	47
2.3.1 Prostatın Radyolojik Anatomisi	49
2.3.2 Tetkik İçin Hazırlık	50
2.3.3 1.5 Tesla Multiparametrik Prostat MR	52
2.3.4 3 Tesla Multiparametrik Prostat MR	53
2.3.5 T2 Ağırlıklı Görüntüleme	54
2.3.6 Dinamik Kontrastlı Görüntüleme	55
2.3.7 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	56
2.3.8 MR Spektroskopi.....	57
2.3.9 PIRADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System)	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
7. KAYNAKLAR.....	89

Tablolar, Şekiller, Grafikler Listesi

- Tablo 1:** ISUP Derecelendirme Sistemi
- Tablo 2:** Düşük PSA değerleri ile ilişki Prostat Kanseri Riski
- Tablo 3:** Prostat Adenokarsinomlarının Klinik TNM Evrelendirilmesi
- Tablo 4:** Radikal Prostatektomi Komplikasyonları Görülme Sıklığı
- Tablo 5:** Periferel zon lezyonlarında PIRADS değerlendirme kategorisi atama
- Tablo 6:** Transizyonel zon lezyonlarında PIRADS değerlendirme kategorisi atama
- Tablo 7:** Hastaların Demografik Verileri
- Tablo 8:** Hastaların Klinik, MpMRG ve Patolojik Verileri
- Tablo 9:** MpMRG-Patoloji Lezyon Korelasyonu
- Tablo 10:** Seminal Vezikül İnvazyonu Korelasyonu
- Tablo 11:** Kapsül İnvazyonu Korelasyonu
- Tablo 12:** Lenf Nodu Tutulumu Korelasyonu
- Tablo 13:** ADC değeri ile Derece Grubu (ISUP 2014) Karşılaştırması
- Tablo 14:** PIRADS Skorları ile ISUP 2014 Derece Grupları Karşılaştırması
- Tablo 15:** PIRADS Skorları ile Gleason Skorları Karşılaştırması
- Tablo 16:** PIRADS skoru ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki
- Tablo 17:** Derece grubu ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki
- Tablo 18:** Gleason skoru ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki
- Tablo 19:** MpMRG’de seminal vezikül invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki
- Tablo 20:** MpMRG’de kapsül invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki
- Tablo 21:** MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki
- Tablo 22:** Operasyon tipi ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki
- Şekil 1:** Prostat Bezinin Bölgeleri
- Şekil 2:** PIRADSv2’ye göre MRG’de prostatın Bölge Haritası
- Şekil 3:** Periferel zon lezyonlarında PIRADS değerlendirme kategorisi atama
- Şekil 4:** Transizyonel zon lezyonlarında PIRADS değerlendirme kategorisi atama
- Şekil 5:** Derece Grubuna göre ortalama ADC değerlerinin dağılımı

Şekil 6: PIRADS skorlarına göre Gleason skorlarının dağılımı

- Resim 1.** Robot yardımcı radikal prostatektomide portların yerleşimi
- Resim 2.** Retzius boşluğunun ortaya konulup prostatın ortaya çıkarılması
- Resim 3.** DVP'nin bağlanması
- Resim 4.** Mesane boynunun disseksiyonu ve kesilmesi
- Resim 5.** Duktus deferens ve seminal veziküllerin disseksiyonu
- Resim 6.** Nörovasküler demetin disseksiyonu
- Resim 7.** Üretranın kesilmesi
- Resim 8.** Vezikoüretral anastomozun yapılması
- Resim 9.** T2 ağırlıklı görüntülerde kapsül invazyonuna yol açan malign odak
- Resim 10.** Aksiyel postkontrast görüntülerde erken kontrastlanma gösteren malign odak
- Resim 11.** DAG ADC haritalarında belirgin difüzyon kısıtlaması gösteren malign odak

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Multiparametrik Prostat MRG (MpMRG) son zamanlarda prostat kanseri tanı ve evrelemesinde gittikçe daha yaygın kullanılarak, tecrübe ve cihaz kalitesinde artmasıyla önemini arttırmıştır. Çalışmamızda radikal prostatektomi öncesi MpMRG’de saptanan malignite kuşkulu odakların histopatolojik korelasyonu, MpMRG bulguları ile postoperatif fonksiyonel sonuçlar ve biyokimyasal nüks arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2012 – Haziran 2018 arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği’nde, prostat kanseri sebebiyle RP yapılan, operasyon öncesi MpMRG uygulanan ve diğer dahil edilme kriterlerini karşılayan 93 hastanın verisi incelenmiştir. Hastalara ait yaş, pre-operatif Prostat-Spesifik Antijen (PSA) değeri, operasyon tipi, postoperatif idrar kaçırma, erektil disfonksiyon ve PSA değerleri retrospektif olarak hasta dosyalarından toplanmıştır. Patoloji spesmeni tekrar incelenerek post-operatif gleason skoru, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecesi, diğer patolojik bulgular (lenf nodu tutulumu ve ekstraprostatik yayılım), preoperatif yapılan MpMRG tekrar incelenerek PIRADS skoru, ektrakapsüler uzanım, seminal vezikül invazyonu, nörovasküler demet invazyonu ve lenf nodu tutulumu ile ADC değerleri kaydedilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 22.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: MpMRG’de saptanan 164 lezyonun 151’i (%92,07) histopatolojik olarak korele edildi. Patolog tarafından belirlenen 248 lezyonun 151’i (%60,88) radyolog tarafından teyit edildi. MpMRG’de seminal vezikül invazyonu saptanan hastaların %80’i, ektrakapsüler uzanım saptanan hastaların %28,8’i, lenf nodu tutulumu saptanan hastaların %42,9’u histopatolojik olarak korele edildi. PIRADS skorları ile ISUP derece grupları arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. ADC değerleri ile ISUP derece grupları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Postoperatif idrar kaçırma ile hiçbir MR bulgusu arasında ilişki gösterilmemiştir. MpMRG’de ektrakapsüler uzanım ile ED arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Biyokimyasal rekürrens ile PIRADS skorları, seminal vezikül invazyonu, ISUP derece grubu, Gleason skoru, preoperatif PSA, kapsül invazyonu ve nörovasküler demet invazyonu arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Perioperatif ve postoperatif komplikasyon ile seminal vezikül invazyonu ve operasyon tipi (RRP yapılanlarda daha fazla) arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız, MpMRG’nin saptadığı lezyonların yüksek oranda histopatolojik korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır. Ancak azımsanamayacak oranda lezyon MpMRG tarafından atlanmıştır. MpMRG bulgularına dayanarak definitif tedavi kararı değiştirilebilir ya da operasyona karar verildiyse operasyonun tipi ve sinir koruyucu yaklaşım kararı

değiştirilebilir. MpMRG bulgularına dayanarak hastalara operasyon öncesi takipte gelişebilecek sorunlar ve ek tedavi gereksinimi konusunda bilgi verilebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, multiparametrik MRG, histopatolojik korelasyon

1. ABSTRACT

Background and Aim: Multiparametric Prostate MRI (MpMRI) has become increasingly important in the diagnosis and staging of prostate cancer, with increasing experience and device quality. In our study, we aimed to investigate the relationship between the histopathological correlation of the suspected malignancy detected in MpMRI and the postoperative functional results and biochemical recurrence.

Materials and Methods: The data of 93 patients between January 2012 and June 2018 who underwent radical prostatectomy in the Urology Department of Ege University Medical Faculty and had preoperative MPMRG and met other inclusion criteria were examined. Age, pre-operative Prostate-Specific Antigen (PSA) value, type of operation, postoperative urinary incontinence status, erectile dysfunction and PSA values were retrospectively collected from patient files. The pathology specimen was examined again and post-operative gleason score, ISUP grade group, other pathological findings (lymph node involvement and extraprostatic extension), pre-operative MPMRI were re-examined and PIRADS score, extracapsular extension, seminal vesicle invasion, neurovascular bundle invasion, lymph node involvement and ADC values were recorded. SPSS for Windows 22.0 package program was used for statistical analysis.

Results: 151 (92,07%) of 164 lesions detected in MpMRG were histopathologically correlated. Of the 248 lesions identified by the pathologist, 151 (60.88%) were confirmed by the radiologist. 80% of patients with seminal vesicle invasion, 28.8% of patients with extracapsular extension and 42.9% of patients with lymph node involvement in MpMRI were histopathologically correlated. A significant relationship was found between PIRADS scores and ISUP grade groups. There was a negative correlation between ADC values and ISUP grade groups. There was no relationship between postoperative urinary incontinence and any MRI findings. There was a significant relationship between extracapsular extension and ED in MpMRI. A significant relationship was found between biochemical recurrence and PIRADS scores, seminal vesicle invasion, ISUP grade group, Gleason score, preoperative PSA, extracapsular extension and neurovascular bundle invasion. Peroperative and postoperative

complications were associated with significant relationship between seminal vesicle invasion and operation type (more in patients with RRP).

Conclusions: Our study showed that the lesions detected by MpMRI showed a high histopathological correlation. However, the lesion was underestimated by MpMRI. Based on the MpMRI findings, the decision of definitive treatment may be changed or if the operation is decided, the type of operation and the decision of nerve sparing may be changed. Based on the MpMRI findings, patients can be informed preoperatively about the problems that may develop in the follow-up and the need for additional treatment.

Keywords: Prostate cancer, multiparametric MRI, histopathological correlation



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1 Embriyoloji

Wolfian kanaldan köken alan yardımcı seks glandlarının gelişimi 13. haftada tamamlanır. Prostat ise fetal gelişimin 3. ayında ilk kez görülür ve ürogenital sinüsten gelişimine başlar. Gelişim dihidrotestosteron (DHT) tarafından yürütülür, bu aşamada testosteronun etkisi yoktur. Prostat, mezonefrik kanal girişinin alt ve üst kısmındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup olarak gelişir ve 16. haftada gelişim tamamlanır. Bu oluşumlar dallandıktan sonra ürogenital sinüs etrafında farklılaşmış olan daha sonra prostatik kapsülü meydana getirecek olan mezenkimal hücreler ile birleşirler.

Beş epitelyal tomurcuk, verumontanumun her iki kenarında ürogenital sinüsün arka tarafında iki yoldan şekillenir ve bu tomurcuklar sonradan prostatı şekillendirmek üzere mezenşime hareket ederler. Alt tomurcuklar endodermal orijinli görünen prostatın dış bölgesini şekillendirirken, üst iki tomurcuk prostatın iç bölgesini oluşturur. Bu iki bölge üretra etrafında konsantrik daireler şeklinde gelişir. Bu bölgenin dış tarafı boyunca uzun, dallanmış kanallar gerçek prostat bezinin kalın dış tabakasını oluşturur. Merkez kısım ise küçük prostatik utrikulu oluşturan küçük müllerian kanal kalıntıları gibi mukozal-submukozal bez ve ejakülatuar kanalları barındırır. Fetal gelişimin 14. haftasında yaklaşık %70 oranında duktal yapılardan oluşan prostat, mezonefrik ve paramezonefrik mezenşimden doğan stromal komponentler ile sarmalanmıştır. Gelişimin 5. ayında geniş bir skuamöz metaplazi başlar, 36. haftada en üst düzeye ulaşır ve sonra duraklamaya başlar. Doğumdan sonra skuamöz metaplazideki azalma ve oluşan sekresyonlar yaşamın 3. ayında fetal prostat boyutlarında azalma ile sonuçlanır.

2.1.2 Histoloji

Genel olarak prostat, fibromüsküler bir stromaya sahiptir. Bu stroma, prostatik kapsülü oluşturmak amacıyla glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, dairesel düz kas lifleri ve üretrayı çevreleyen kollajen dokudan oluşan ince fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir. Bu kapsülün altında içinde epitelyal bezlerin yerleştiği elastik ve bağ doku ile birlikte düz kas liflerinden oluşan stroma bulunur. Bu epitelyal bezler verumontanum ile mesane boynu arasındaki üretra tabanına açılan 20-25 adet ana ekskretuar kanalla boşalırlar. Prostatik

üretranın transizyonel epitelinin altında periüretral bezler bulunmaktadır. Prostat epitelyal bezlerinin yapısında temel olarak; prostatik sekretuvar hücre, bazal hücre, transizyonel hücre ve endokrin hücre olmak üzere dört farklı hücre yapısı bulunmaktadır. Buradaki sekretuvar hücreler temel hücre grubu olup bezin lüminal yüzeyinde yerleşirler ve prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostatik spesifik antijen (PSA) salınmasından sorumludurlar.

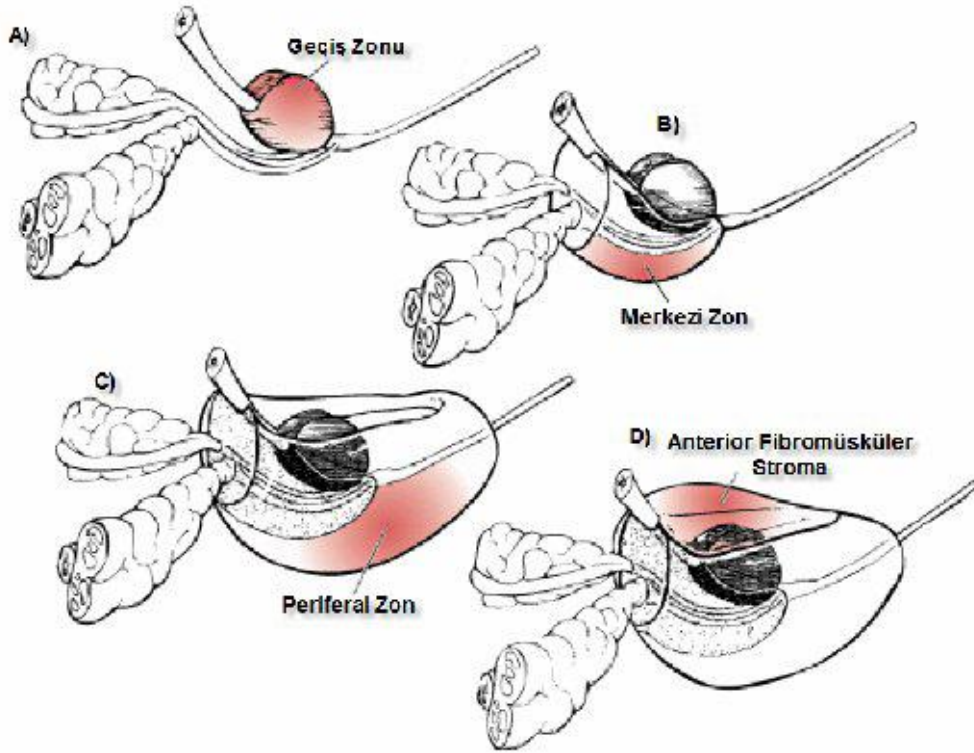
2.1.3 Anatomi

Normal prostat yaklaşık olarak 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup içerisinde prostatik üretra seyretmektedir. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostatın anterior, posterior ve lateral yüzeyleri vardır. Altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabanı bulunmaktadır. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilenmiştir. Kapsülün posterior yüzeyinden düz kasın mikroskopik bantları Denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanır. Denonvillier fasyası ile rektum arasında ince bir tabaka halinde gevşek areolar bir doku vardır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Puboprostatik ligamentler apekse doğru prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Retropubik yağ dokusu içerisinde dorsal venin süperfisiyel dalı bu fasyanın dışından seyreder ve fasyayı dorsal ven kompleksinin içine drene olmak için deler. Prostat lateralinde, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerinde bulunan endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın birleştiği yerin altında prostat kapsülü ve pelvik fasya birbirinden ayrılır. Kavernözal sinirler paryetal fasyanın içinde prostatın sağ ve sol posterolateralinde seyrederekler. Prostat apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder.

Üretra prostatın uzunluğu boyunca seyreder ve genellikle prostata en yakın kısmı anterior yüzüdür. Büyük glandüler prostat elementleri prostatik üretraya açılır. Üretral kabartı genişleyerek arka duvarda verumontanum olarak belirir. Küçük yarık şeklindeki prostatik utrikül orifisi, verumontanumun apeksinde bulunur. Bu utrikül 6 mm kalınlığında bir Müllerian kalıntı olup prostat içinde yukarıdan aşağıya seyreder. Ejakulatuvar kanalların küçük delikleri, bu utriküler orifisin her iki yanına doğru görülebilir. Ejakulatuvar kanallar, vaz deferens ve seminal veziküllerin birleşmesiyle oluşurlar ve prostatın tabanından girerler.

Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'u kadarını oluşturur (Şekil 1). Benign prostat hiperplazisi buradan kaynaklanmaktadır. Santral zonun kanalları ejakulatuvar kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zon

ejakulatuvar kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır ve prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur. Prostatik glandüler dokunun yaklaşık % 70 gibi büyük bir kısmını periferik zon oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Prostatik üretra boyunca kanalları prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır ve ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından da en sık tutulan zondur.



Şekil 1: Prostat Bezinin Bölgeleri.

A) Prostat bezi geçiş zonu, B) Santral zon, C) Periferik zon ve D) Anterior fibromusküler stroma

Prostatın arteriyel dolaşımı sıklıkla inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter beze yaklaştığında iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralinden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 ve 7 ile 11 yönünden yaklaşırlar. Prostatik arterin ikinci ana dalı kapsüler arterdir. Bu arterin büyük bir kısmı prostatın posterolateralinde kavernoöz sinirlerle beraber seyrederek ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğun olarak bulunmaktadır. Prostatın lenfatik drenajı primer olarak obturator ve internal iliak lenf

nodlarına olmaktadır. Küçük bir kısmı ise presakral ya da eksternal iliak nodlara drene olmaktadır.

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernöz sinirler aracılığıyla olmaktadır. Parasempatik sinirler asinuslarda sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlarlar. Alfa-1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır.

2.1.4 Fizyoloji

Prostat glandı sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkali bir sıvı salgılar. Bu sıvı, emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalar ve prostat kapsülündeki de kasılmalar ile semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkali yapısı fertilizasyonda önemli rol alır. Osmotik dengenin sağlanmasında prostat salgısındaki sitrat rol oynar. Çinkonun bakteristatik etkisi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semende görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik olarak önemi vardır. PSA molekül ağırlığı 29 kilodalton olan, prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. Günümüzde PSA, prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçdir. Prostat androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile giren plazmadaki serbest testosteron prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı en önemli prostatik androjen olan DHT'ye 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar ve prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir (1).

2.2 Prostat Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkek popülasyonunda karşılaşılan en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 30 bin erkek bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Avrupa'da ise kolorektal kanser ve akciğer kanseri sayısını geçen prostat kanseri en sık görülen solid neoplazm olmuştur (2). Bununla birlikte prostat kanseri şu anda kansere bağlı ölümlerde erkeklerde ikinci sırada yer almaktadır (3). Prostat kanserine bağlı ölümlerde 1985 yılından bu yana prostat kanserinin yaygın olmadığı ülkeler

ve bölgeler de dahil olmak üzere ılımlı olarak artış gözlenmektedir (4). Amerikan Kanser Derneği 2012 yılında 241,740 yeni hastaya prostat kanseri tanısı konacağını ve prostat kanserine bağlı 28,170 kişinin hayatını kaybedeceğini tahmin etmiştir (5). Prostat kanseri yaşlı erkekleri genç erkeklere göre daha fazla etkilemektedir. Prostat kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık %2'si 50 yaşın altındadır. Gelişmiş ülkelerde yaşlı erkek popülasyonunun daha fazla olması nedeniyle prostat kanseri önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde erkek hastalarda saptanan kanserlerinin %15'i prostat kanseri iken bu oran gelişmekte olan ülkelerde % 4 olarak saptanmıştır (6). Prostat kanseri insidansı en düşük Japonya ve Çin gibi Asya ülkelerinde görülmekteyken (1,9/100.000), Kuzey Amerika'da, İskandinav ülkeleri ve özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyeye (272/100.000) ulaşmaktadır (7).

Tarama testlerinin gelişmiş ve yaygın olarak kullanılmakta olmasına rağmen bazı hastalar yaşamı boyunca hiç tanı almadan yaşamlarını sürdürebilir ve başka bir nedenle hayatlarını kaybettikten sonra otopsi ile tanı alabilmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada insidental prostat kanseri saptanma oranının postmortem biyopsilerde %15-70 arasında olduğu bildirilmiştir (8). PSA'nın rutin kullanıma girmesi ile birlikte tanı anındaki klinik ve patolojik evrede lokal ileri ve metastatik prostat kanseri sıklığı azalmaktayken, lokalize prostat kanseri sıklığı artmaktadır. Tanı anındaki klinik evrede gelişen bu değişiklikler 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarında da belirgin iyileşme sağlamıştır.

2.2.2 Etyoloji

Prostat kanseri etyolojisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen halen kesin olarak nedeni saptanamamıştır. Birkaçı tespit edilmesine rağmen klinik prostat kanseri gelişme riskini belirleyen faktörler iyi bilinmemektedir. İlerlemiş yaş, ailesel yatkınlık/genetik ve etnik köken/ırk olmak üzere iyi bilinen üç risk faktörü vardır.

2.2.2.1 Yaş

Prostat kanserinin 50 yaş altında görülme olasılığı rölatif olarak düşük olup, tanı alan hastaların büyük bir kısmı 50 yaşın üstündedir. Prostat kanseri gelişiminde ilerlemiş yaş en önemli risk faktörü olup, yaşın artması ile birlikte prostat kanseri gelişme riski de artış göstermektedir. Prostat kanseri gelişme riski 39 yaşında %0.005 iken, 40-59 yaş arasında risk %2,2 ve 60-79 arasında risk %13,7 olarak saptanmıştır (9). Prostat kanseri gelişme riskinin yapılan otopsi çalışmalarında bu oranlardan çok daha fazla olduğu ve ilerlemiş yaş ile riskin daha da arttığı görülmektedir. Bir otopsi serisinde histolojik olarak 50-60 yaş arası erkeklerin

%20'sinde ve 70-80 yaş arası erkeklerin de %50'sinde prostat kanseri olduğu görülmüştür (10).

2.2.2.2 Ailesel Yatkınlık ve Genetik

Bir insanın birinci derece yakınında prostat kanseri varsa normal insanlara göre o insanda prostat kanseri gelişme riski en az 2 kat oranında artmaktadır. Bu oran eğer birden fazla birinci derece yakınında prostat kanseri varsa 5-11 kat arasında değişmektedir (11). Gerçek ailesel prostat kanseri grubuna prostat kanserlerinin sadece %9 gibi küçük bir kısmı girmektedir. Prostat kanserinin ailesel olarak tanımlanabilmesi için üç ya da daha fazla birinci derece yakını prostat kanseri tanısı almış olmalı ve bunlardan da en az ikisinin erken yaşta tanı alması gerektiği bildirilmiştir. Diğer hastalara göre ortalama 6-7 yıl daha önce tanı almaları haricinde ailesel prostat kanseri olan hastalarda başka belirgin bir farklılık görülmemektedir (11). İsveç ve Amerika'da yüksek riskli ailelerde prostat kanserinin daha erken geliştiği, 5'ten fazla aile bireyini etkilediği ve iki nesil boyunca devamlılık gösterdiği saptanmıştır (12).

2.2.2.3 Irk

Prostat kanseri Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde beyaz ırka göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Asyalı erkeklerde ise oranın beyaz erkeklerden daha düşük olduğu görülmektedir. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde prostat kanseri görülme oranının 100.000'de 275 olduğu görülürken bu oranın beyazlarda 100.000'de 172 ve Asya kökenli erkeklerde ise 100.000'de 107 olduğu saptanmıştır (5). Fakat prostat kanseri gelişme riskinin Japonya'dan Hawai'ye göç eden bir Japon erkekte arttığı hatta bu Amerika'da Kaliforniya'ya göç eden bir erkekte riskin Amerikalı erkeklerinkine ulaştığı görülmüştür (13). Afrika kökenli Amerikalı erkekler ile beyaz erkekler arasındaki bu farkın nedenine yönelik yapılan çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde testosteron miktarının beyaz erkeklere göre yaklaşık %15 oranında daha yüksek olduğu ve 5-alfa redüktazın daha aktif olduğu saptanmıştır (14).

2.2.2.4 Diyet ve Çevresel Faktörler

Seks hormonu oluşumun yağlı diyetle beslenenlerde fazla olması ve dolaşımda dolaşan androjenlerin yükselmesi prostat kanseri etyolojisinde sorumlu tutulmuştur. Kesin olarak kanıtlanmasa da yapılan bazı çalışmalarda vejetaryenlere göre yağdan zengin diyetle beslenenlerde 1-2 kat daha fazla prostat kanseri geliştiği gösterilmiştir. Domateste yüksek

konsantrasyonda bulunan karotenoid olan likopen güçlü bir anti-oksidadır ve prostat kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Japonya'da prostat kanserinin daha düşük oranlarda izlenmesinden isoflavonlardan zengin olan soya ürünlerinin daha çok tüketilmesinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. İsoflavonların hücre proliferasyonu, transformasyonu ve anjiyogenezis gelişiminde önemli olan tirozin kinazları inhibe ettiği öne sürülmüştür (15). Son yıllarda metabolik sendromlu hastalarda prostat kanseri gelişme riskinin arttığını öne süren araştırmacılar artmış, insülin rezistansı ve hiperinsülinemisinin mitojenik faktör ve apoptozis inhibisyonunda rol alan İnsülin büyüme faktörü-1'in (IGF-1) karaciğerde salınımında artışına yol açtığını göstermişlerdir (16).

2.2.2.5 Hormonlar

Hormonal faktörlerin prostat kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Puberte öncesi kastre edilen erkeklerde prostat kanseri gelişmediği ve siroz nedeniyle hiperöstrojenemisi olan hastalarda prostat kanserinin daha az sıklıkta geliştiği görülmektedir (17). Serum testosteron seviyeleri kişiden kişiye değişiklik göstermekte ve testosteron seviyesi ile prostat kanseri gelişme riski arasında bir ilişki bulunmamaktadır. 5-alfa redüktaz enzimiyle testosteron DHT'a dönüşür. 5-alfa redüktaz inhibisyonu ile yapılan androjen blokajı hem benign prostat hiperplazisi gelişiminde etkili bir cevap oluşturmakta hemde prostat kanseri gelişimini azaltmaktadır. Ancak bu blokaj altında veya daha sonrasında prostat kanseri gelişen hastalarda tümörün histolojik olarak daha agresif olduğu görülmüştür (18). Yapılan bir çalışmada 5 alfa redüktaz inhibitörleri kullananlarda prostat kanseri riskinin %22.8 oranında azaldığı ve bu hastalarda tümörün agresif seyir göstermediği gösterilmiştir (19).

2.2.2.6 Seksüel Aktivite ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

HPV, sifiliz, gonore geçirenlerde daha sık prostat kanseri geliştiği gösterilmiş olmasına rağmen bu konuda halen net bir görüş birliği yoktur. Çok sayıda partnerle cinsel ilişkiye girenlerle yapılan bir çalışmada enfeksiyon olasılığı arttığı için prostat kanseri riskinin arttığı görülürken, sık ejakulasyonun da prostattaki patojenlerin atılmasına yardımcı olduğu için prostat kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (20). Proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA), kronik enfeksiyona sekonder gelişen inflamatuvar süreçte prostat dokusunda en yaygın görülen histolojik bulgudur. PIA tıpkı prostat kanseri ve Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN) gibi daha ağırlıklı olarak periferel zonda bulunmaktadır. Bu süreçte hücre

proliferasyonu ve anjiogenezis gibi tümör gelişiminde yer alan süreçlerin sitokinler tarafından indüklenebildiği gösterilmiştir (21).

2.2.2.7 Sigara

Sigara içimi nedeniyle yüksek oranda kadmiyum maruziyeti, dolaşımda artmış androjen seviyelerine ve artmış hücresel oksidatif strese neden olduğu için prostat kanserinde risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Ancak aralarındaki ilişkiyi kesin olarak destekleyecek çalışma bulunmamaktadır.

2.2.3 Patoloji

2.2.3.1 Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

PIN, prostat kanserlerinin öncül lezyonu olarak kabul edilmektedir. Mostofi tarafından ilk kez 1960 yılında tanımlanmıştır ve kesin kriterleri 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından belirlenmiştir. Günümüzde PIN, düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmıştır. Belirgin risk oluşturmaması nedeniyle düşük dereceli PIN patoloji raporlarında artık belirtilmezken yüksek dereceli PIN (H-PIN) kanser öncüsü lezyon olarak kabul edilmektedir (22). H-PIN, stromal invazyon göstermeyen, bazal hücre tabakası korunmuş benign bezlerde küçük büyütmede hiperkromazi ile dikkati çeken ve daha büyük büyütmede sitolojik atipi ve belirgin çekirdekçik gösteren proliferatif lezyondur. Prostat kanseri gelişme riski H-PIN tanısı sonrası %19-21 olarak bildirmiştir. İğne biyopsisinde H-PIN saptanması kanserin prostat dokusundaki lokalizasyonunu göstermez ancak tüm prostat dokusunda kanser bulunma riskinin yüksek olduğunu gösterir. H-PIN saptanmış hastalara bir yıl sonra yapılan biyopsilerde %16-44.6 oranında kanser saptanmaktadır. Özellikle üçten fazla odakta H-PIN saptanan olgularda riskin yüksek olduğu gösterilmiştir, buna dayanarak patoloji raporlarında H-PIN olup olmadığı ve var ise odak sayısı mutlaka belirtilmelidir (23).

2.2.3.2 Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP)

ASAP, biyolojik bir antite değildir, kanser veya kanser ile karışabilecek benign lezyonları temsil eder. ASAP olarak tanımlanan bu lezyonları genel olarak atipik olarak sınıflamak daha uygundur. Bu lezyonlarda her zaman klasik asiner proliferasyon olmayabilir. Prostat biyopsilerinde atipik ya da kesin tanının konamadığı oran %5-10 arasında değişmektedir. Atipik tanıyı taklit eden olguların tekrar biyopsilerinde %35-50 gibi yüksek

kansere rastlanma oranları mevcuttur. Atipik biyopsi tanısı alan bir hastanın bu yüksek oranlardan dolayı tekrar biyopsi olması gerekmektedir.

2.2.3.3 Prostat Karsinomları

2.2.3.3.1 Adenokarsinom

Prostatın sekretuvar hücrelerinden gelişen malign neoplazmdır. Lezyon genellikle beyaz renkli olup diğer normal prostat dokusundan ayrımı zordur. Tümör %75-80 oranında prostat bezinin periferik zonundan, %15-25 oranında ise transizyonel zondan gelişmektedir. Prostat adenokarsinomunun mikroskopik tanısı nükleer, sitoplazmik, yapısal ve intralüminal özelliklere dayanmaktadır. Kötü ve iyi diferansiye bezlerin bazal hücreleri yoktur. Hücrelerin nükleusları büyük ve hiperkromatiktir ve nükleolusları belirgindir. Tümör hücreleri orta miktarda sitoplazmalı kübik-kolumnar şekillidir. Sitoplazmaları berrak veya soluktur. Malign prostat bezinde; kollajenöz mikronodül, glomerülasyon ve perinöral invazyon gibi patognomik özellikler görülebilmektedir.

Prostat kanseri heterojen bir yapı gösterdiğinden aynı tümörde iki veya daha fazla "grade" tümör bir arada bulunabilmektedir. Bu nedenle prostat adenokarsinomu derecelendirmesinde ilk defa 1966 yılında Donald Gleason tarafından tanımlanan ve daha sonra modifiye edilen "Gleason derecelendirme sistemi" kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sisteminde yapısal farklılaşma göz önüne alınmaktadır. Buna göre yapısal diferansiyon 5 patern altında toplanmıştır.

Gleason Patern

- Patern 1: Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval-yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül yapısı.
- Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta bezlere benzer orta boy bezler şeklindedir.
- Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler, 1 ve 2 paterndeki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcuttur
- Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar görülür.
- Patern 5: Glandüler farklılaşma olmaksızın, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid yapılar.

Gleason skoru en fazla görülen patern ile ikinci sıklıkta görülen paternin toplanması ile elde edilmektedir. Bu hesaba göre Gleason skoru 2-10 arasında değişebilmektedir. Skoru 7 olan tümörler bazen orta derecede diferansiye tümörler içinde bazen de kötü diferansiye tümörler içinde tanımlanmışlardır (24). İğne biopsilerinde gleason 2-4 arasında skor verilmemelidir (25). Buna sebep olarak iğne biyopsilerinde patern 1 veya 2 olarak değerlendirilen paternlerin 3 hatta 4 olduğu ve buna bağlı olarak Gleason skorunun gerçekte 5, 6 ve hatta 7 olduğu ileri sürülmektedir. Tümör prognozu ile Gleason skorlarının oldukça iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir.

2014 ISUP prostat karsinomu Gleason derecelendirme konferansı, Gleason skoruna yeni bir yorumlama getirmiştir. ISUP derecelendirme sistemi özellikle Gleason skor 7 (4 + 3) ve 7 (3 + 4) prostat adenokarsinomu arasındaki klinik olarak son derece önemli ayrımı daha ayrıntılı olarak tanımlamak amacıyla gündeme gelmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: ISUP Derecelendirme Sistemi

Gleason Skoru	ISUP Skoru
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4 or 3 + 5 or 5 + 3)	4
9-10	5

2.2.3.3.2 Müsinöz Adenokarsinom

Prostat kanserlerinin sadece %0,4'lük bir kısmını oluşturmaktadır. Müsinöz adenokarsinom agresif bir biyolojik davranışa sahiptir. Müsinöz olmayan prostat kanserleriyle benzer olarak kemik metastazları yapmaya eğilimlidir ve hastalığın ileri aşamasında serum asit fosfataz ve PSA seviyeleri yükselmektedir.

2.2.3.3.3 Prostatik Duktal Adenokarsinom

Prostat adenokanserlerinin sadece %0,4-0,8'ini oluşturur. Son yıllarda duktal adenokarsinomun patoloji raporunda özelliğinin bildirilmesi ve gleason skorunun 8 olarak verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Rektal tuşe ve PSA bulguları normal olduğundan bu

tümörler genellikle klinik olarak farkedilmez. Genellikle semptom verdiklerinde ileri evrede olup agresif seyretmektedir.

2.2.3.3.4 Skuamöz ve Adenoskuamöz Karsinomlar

Prostatın tüm maligniteleri arasında %0,2 oranında görülmektedir. Bu tip tümörler östrojen tedavisine cevap vermezler ve osteolitik metastaz yaparlar. Serum asit fosfataz düzeyi metastatik hastalıkta yükselmez.

2.2.3.3.5 Transizyonel Hücreli Kanserler

Prostat kanserlerinin %1-5'ini oluşturur. Prostatın primer transizyonel hücreli kanserinde neredeyse her zaman stroma invazyonu görülür. Hastaların çoğu T3 ve T4 evresinde tanı almaktadır. Hastaların %20'sinde uzak metastazlar tanı anında mevcut olup en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapmaktadır. Bu tipte kemik metastazları adenokarsinomun tersine osteolitik yapıdadır.

2.2.3.3.6 Nöroendokrin ve Mezenkimal Tümörler

Nöroendokrinolojik değişikliklerin prostatın adenokanserlerinde bulunduğu görülmektedir. Prostatın küçük hücreli karsinomu, akciğerin küçük hücreli karsinomuyla aynıdır. Olguların yaklaşık %50'sinde tümör, prostatın küçük hücreli karsinomu ile birlikte adenokarsinomunu içeren mikst tiptedir. Hastaların ortalama sağ kalım süresi 1 yıldan azdır. Prostat sarkomu ise tüm prostat tümörlerinin %0,1-0,2'sini oluşturur. Prostatın en sık görülen mezenkimal tümörü rabdomyosarkom olup özellikle çocukluk çağında görülmektedir. Yetişkinlerde prostatın en sık görülen sarkomu leiomyosarkomlardır.

2.2.4 Klinik Semptomlar

Prostat kanseri genellikle biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan genellikle geç semptom vermektedir. Hepsi aynı şekilde seyretmediği gibi bazı formları agresif seyredebilmekte ve hızlı bir şekilde metastaz yapabilmektedir. %40 hastada prostat kanseri prostat dışına yayıldıktan sonra tanı konabilmektedir. Semptom vermeye başladığında daha çok BPH'nın semptomlarına benzemektedir. Tümör ortalama 4 yıl civarında bir ikilenme zamanına sahiptir. Hastalık genellikle periferik zondan geliştiği için erken evrede çoğu hasta asemptomatiktir. Semptomların varlığı çoğunlukla lokal ilerlemiş hastalığı veya metastatik hastalığı göstermektedir.

İleri evre prostat kanserinde görülen sistemik bulgular bölgesel lenf nodlarına ve kemiğe metastazdır. Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonrasında sırt ve gluteal bölge ağrısı görülebilir. Kemik sintigrafisinde saptanma sıralarına göre en sık metastaz alan bölgeler lomber ve torasik vertebralar (%74), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuzdur (%41). Kemik metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir. Lenf nodu metastazları genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüşü engelleyerek ödeme neden olabileceği bilinmektedir. Prostat kanserli hastaların %20-37'sinde nörolojik semptomlar görülebilir. İleri evrelerde akciğer ve karaciğer tutulumu, hematolojik komplikasyonlar, paraneoplastik sendromlar görülebilir.

2.2.5 Tanı

2.2.5.1 Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Prostat kanserinin bilinen en eski tanı yöntemidir. Prostat kanseri tanısı için mutlaka PRM'yi içeren bir fizik muayene gereklidir. PRM'de prostatın düzensiz ve sert olması tipik olmakla beraber prostat normal olarak değerlendirildiğinde de kanser saptanabilir. Hacmi 0,2 ml'den büyük ve periferik zonda yerleşmiş çoğu prostat kanseri PRM ile tespit edilebilmektedir. Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %18'inde PSA değerinden bağımsız olarak yalnızca şüpheli PRM ile biyopsi endikasyonu konulduğu gösterilmiştir (26). PRM'nin pozitif prediktif değeri PSA seviyesine, yaşa ve ırka göre değişmektedir. PSA seviyesi 2 ng/ml'ye kadar olan hastalardaki şüpheli PRM'nin %5-30 arasında pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (27). Şüpheli PRM, prostat biyopsisi için güçlü bir endikasyon olmakla birlikte Gleason skorunun 7'nin üzerinde olması gibi daha agresif prostat kanseri için de prediktiftir (28).

2.2.5.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat kanseri için ilk tümör belirteci, Gutman tarafından 1938 yılında tariflenen asit fosfatazıdır. Fakat serum asit fosfatazının birçok hastalıkta anormal değerlere yükselmesi ve kemik, karaciğer, böbrek gibi organlardan da kaynaklanması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Wang ve ark. 1979' da PSA' nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (29). Papsidero ve ark. 1980' de PCa' lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (30). 1990'lı yıllardan itibaren PSA artık prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

PSA, tek zincirli bir glikoproteindir ve semenin likefaksiyonundan sorumludur. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilip salınmaktadır ve buradan da prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçmektedir. Semen konsantrasyonu yaklaşık olarak 0,5– 2,0 gr/l' dir (31). PSA, diffüzyon yolu ile luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan lenfatik ve kapillerlere, buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Prostat dokusu dışında paraüretral ve perianal bezlerde düşük konsantrasyonlarda PSA üretimi yapılmaktadır. Ayrıca apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde de PSA bulunmaktadır.

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmak olup bu nedenle fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (32). PSA'nın ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (insülin like growth factor binding protein-3)'e bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1)'i serbest bırakabileceği (33), transforming büyüme faktör (TGF)' i aktive edebileceği ve paratiroid hormon ilişkili proteinin biyoaktivitesini regüle ettiği de gösterilmiştir (34). PSA'nın ayrıca fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelyal büyüme faktör ile indüklenen endotelyal hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak antianjiyogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır (35).

Kandaki PSA seviyesi artışına PSA' nın dolaşıma geçmesine engel olan bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken neden olabilir. Normal prostat yapısındaki bir bozulma nedeniyle serum PSA seviyelerinde yükselme görülür. PSA yüksekliğinin en sık sebepleri BPH, prostat kanseri, prostat inflamasyonu ya da enfeksiyonu gibi görünmektedir. Genel olarak BPH'nın PSA yüksekliğinin en sık sebebi olduğu söylenebilir. BPH tedavisinde kullanılan 5 alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid, PSA düzeylerini 6 aylık tedavi sonrasında ortalama %50 oranında düşürmektedir (36). Bu nedenle bu tedaviyi alan hastaların gerçek PSA değerinin belirlenmesi için ölçülen serum değerinin 2 ile çarpılması ile elde edilebileceği ileri sürülmüştür (37).

Rektal muayene, prostat biyopsisi, sistoskopi, üretral kateter uygulanması, prostat cerrahisi gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülebilmektedir. Rektal muayene ile PSA seviyelerinde küçük miktarda bir artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur. Ejakulasyon, serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Ejakülasyon sonrası 48-72 saat sürebilen PSA yüksekliği görülebilir (38).

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği tarafından, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanması önerilmektedir (39). Ailede prostat kanseri öyküsü varsa yıllık PSA ölçümlerine 40 yaşında başlanması önerilmektedir. Serum PSA değerinin yüksek olması, tek başına yapılan PRM veya TRUS ile tespit edilen bir şüpheli lezyondan kanser saptanması açısından daha değerlidir. Serum PSA değerinin düzeyi ile prostat kanseri riski doğrudan ilişkilidir. PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42,1 ve %31,4 olduğu görülürken beraber kullanıldıklarında bu oranın %60 düzeyine yükseldiği görülmüş (40).

Serum PSA düzeyi yükseldikçe kanser riskinin arttığı bilinsede, serum PSA düzeyi 4 ng/mL'den düşük olan hastalarda da prostat kanseri saptanabilmektedir. EAU 2017 Prostat Kanseri Kılavuzu'nda düşük PSA değerlerinde Gleason 7 (veya ISUP Derece 2) ve üzeri prostat kanseri görülme oranları verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Düşük PSA değerleri ile ilişki Prostat Kanseri Riski

PSA (ng/mL)	PCa Riski (%)	Gleason > 6 PCa Riski(%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinin sadece %25 oranında pozitif olmasından dolayı PSA testinin güvenilirliğini arttıracak PSA dansitesi, PSA velositesi, sPSA, yaşa özgü PSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

PSA'nın radikal prostatektomi (RP) sonrası hastaların izleminde önemli bir yeri vardır. PSA' nın RP sonrasında 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi beklenmektedir. Bu süre sonrası halen yüksek değerlerde izlenen PSA görüntülenemeyen metastaz ya da nüks olduğunu gösterir. Radyoterapi (RT) sonrası PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için nüksü öngörü değeri daha azdır. Bu nedenle RT veya brakiterapi sonrası ölçülebilir serum PSA değerleri, tercih edilen tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. PSA değeri RT sonrası ne kadar düşük düzeye inerse, bu tedavinin o

kadar başarılı ve etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında hem benign hem de malign bezler PSA üretebileceğinden, mevcut PSA seviyesinin rezidüel malign ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabildiği gösterilmiştir (41). En düşük düzeydeki PSA'ya ulaşılması için RT sonrası geçen sürenin ise ortalama 18 ay (12–42 ay) olduğu belirtilmiştir.

2.2.5.2.1 Yaşa özgü PSA

Yaşlanma, prostattaki BPH dokusunun çoğalması ve hacim artışını beraberinde getirdiğinden standart PSA referans aralığı (0-4ng/ml) hatalı yorumlar yapılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgünlüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak ileri sürülmüştür (42). Bu yöntemle 60 yaşın altında ve kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konulduğu görülmüştür. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA' yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgün bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlamaktadır.

2.2.5.2.2 PSA dansitesi (PSAD)

PSA değeri 4-10 ng/ml aralığında olan hastalarda, biyopsi ile kanser saptama oranının yaklaşık %25- 30 olduğu bilinmektedir. Benson ve arkadaşları tarafından prostat hacmindeki artışın da PSA'da ciddi artışlara yol açtığı düşünülerek serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir (43). Toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile PSAD hesaplanmaktadır. Bulunan değer 0,15' in üzerinde olması prostat kanserine, 0,15' in altında olması ise benign hastalığa işaret etmektedir. PSA dansitesi için eşik değer olarak 0,15 değeri alındığında, toplam PSA değeri 4–10 ng/ml olan olguların prostat kanseri saptanma oranı artmaktadır (44). Yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar, TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde farklı sonuçlar elde edilmesi ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır. Kalish ve arkadaşları PSAD' nin yararlılığı konusundaki bu tartışmalar nedeniyle, daha detaylı bir yöntem olan “transizyonel zon PSA dansitesi” ni tanımlamıştır. TRUS ile ölçülen transizyonel bölge hacmi bu yöntemde esas alınmaktadır. 0,35' in üzerinde PSA/TZ değeri olan olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (45).

2.2.5.2.3 PSA velositesi

Prostat kanserli olgularda PSA, BPH'da olduğundan daha hızlı yükselmektedir. Bu nedenle, PSA'nın belirli bir süre içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların, BPH'lı olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla "PSA velositesi" tanımlanmıştır. PSA velositesi için en az altı ay arayla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, 18-24 aylık bir takip gerekir (46). İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgünlükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. PSA'nın kansere özgü olmaması, hesaplanmasının zor olması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşamamıştır.

2.2.5.2.4 Serbest PSA

PSA'nın yaklaşık %5'i serumda serbest formda bulunur ve serbest PSA'nın, serum toplam PSA'sı içindeki yüzdelik oranı, prostat kanserli olgularda daha düşük seviyelerdedir (47). Toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda serbest PSA ölçümü kanser saptama duyarlılığını artırmak, PSA düzeyinin 4-10 ng/ml olduğu hastalarda ise özgünlüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, farklı "serbest/toplam PSA" oranları (s/t PSA %) kullanılmış olmasına karşın, %19-64 arasında negatif prostat biyopsisinin önlenilebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir (48).

2.2.5.2.5 Kompleks PSA

PSA'nın önemli bir bölümü serumda Alfa Anti-Kimotripsin (ACT) ile karmaşık halde bulunmaktadır. ACT-PSA düzeyleri prostat kanserli olgularda, BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda, serbest PSA'ya benzer bir özgünlük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (49).

2.2.5.3 Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS, prostat kanserinin tanısında ve prostat bezinin anatomik yapısının değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Prostat kanserinin yüksek oranlarda tanısı TRUS ile alınan prostat biyopsileri ile mümkün olmaktadır. İlk defa transrektal ultrasonografiyi Wild ve Reid 1955 yılında kullanmışlardır. Birçok ultrasonografi cihazının transrektal probu bulunmaktadır. Bu problemlerin çoğunluğu 7–8 MHz' lik problemlerdir. Uçtan görüşlü (end-viewing) olan transdüserler en kullanışlı olan prob tasarımlarıdır. Bu problemler sayesinde, aksiyel ve semikoronal multiplanar görüntüler elde edilebilmektedir. Transrektal problemlerin kullanımlarındaki sınırlamaları, elde edilen görüntü planları ile anatomik sunuş arasındaki farklılık ve hastaya verdikleri rahatsızlıktır. Bu sebeple TRUS ile iyi bir değerlendirme yapılabilmesi için prostat anatomisinin iyi bilinmesi gerekmektedir. TRUS ile saptanan lezyonun, lokalizasyonunun ve yayılımının daha iyi anlaşılabilmesi için, en az iki planda incelenme yapılmasına gerek duyulmaktadır (50). Prostat kanseri tanısında TRUS' un duyarlılığı %80, özgüllüğü %60' tır. TRUS' un en önemli özelliği, PRM ile tanınamayan birçok kanser odağını tanımaya olanak sağlamasıdır. Kanser yakalama insidansı TRUS ile tanımlanan şüpheli alanlardan yapılan biyopsilerle daha da artmıştır. Nonpalpabl tümörleri ortaya çıkarmaktaysa da PSA ve PRM' si normal olgularda, prostat kanserinin erken tanısında TRUS endike değildir. TRUS' un önemli bir özelliği de yapan kişinin tecrübesine bağlı olarak değişkenlik göstermesidir. Bu nedenle TRUS uygulayacak olan hekimin iyi bir eğitim görmesi gereklidir. Özet olarak TRUS tanıda tek başına yetersiz kalmaktadır. PRM ve PSA ile birlikte kullanıldığında faydalı olmaktadır.

2.2.5.3.1 TRUS ile Prostat Anatomisi

TRUS ile elde edilen prostat görüntülerde ekojeniteyi belirleyen, bezde var olan glandüler doku ile epitelyal doku oranıdır (51). Periferik zon ve santral zonun mikroskobik anatomisinin birbirine benzemesi nedeniyle birbirinden ayırt edilebilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle periferik ve santral zonlar genelde, bezin posterior kısmında üniform bir eko paternine neden olurlar. Mesane boynu düz kaslarının, proksimal üretraya doğru incelenerek uzanması ile meydana gelen, huni şeklindeki hipoeoik görünüm, “hortum işareti” (tornado sign) olarak adlandırılır. Bu işaret longitudinal planda orta hattı gösteren önemli bir işarettir (52).

2.2.5.3.2 Prostat kanserinin ultrasonografik görüntüsü

TRUS ile değerlendirilmede; prostat bezinin hacmi ve şekli değerlendirilmeli, boyut ve şeklinde asimetri olup olmadığı, kapsülün sınırlarında distorsiyon ve kabarıklık gibi özellikler incelenmelidir. Prostatın içerisindeki lezyon tespit edildiği zaman; sayısı, lokalizasyonu, ekojenitesi, sınırlarının düzenli ya da düzensiz oluşu, kapsülde distorsiyona neden olup olmadığı, prostatik üretranın durumu, periprostatik alanlar da değerlendirilmelidir. Seminal veziküllerin; şekil, boyut ve simetrisi incelenmelidir.

Mesane tabanının görünümü, lezyonun mesane tabanına invazyon veya indentasyon yapıp yapmadığı incelenmelidir. Periferik zonda, BPH nedeniyle belirgin ekojenite farklılıkları izlenmemektedir. Bu nedenle BPH gelişse de nispeten homojen kalan periferik zondaki kanser dokusu kolaylıkla hipoekojen bir lezyon olarak sıklıkla saptanabilmektedir. Ancak tümör çapı büyüdükçe, tümöral dokuyla kıyaslanabilecek normal ekoda periferik zon dokusu azalacağından tanı biraz zorlaşmaktadır. Dahnert ve arkadaşları periferik zonun sadece bir yarısını tutan tümörlerde %20 oranında izoekojen görünüm saptamışlardır. Halbuki aynı çalışmada tüm periferik zonu tutan kanserler %30 oranında izoekojen olarak izlenmiştir (53).

Prostatı çepeçevre saran ince fibröz kapsül, penetrasyona karşı doğal bir bariyer görevi görmektedir. Bu sayede kanser, belirli bir süre için intraprostatik dokuya sınırlı kalmaktadır. Periprostatik kapsülün zayıf olduğu ya da hiç olmadığı yerlerde diğer alanlara göre ekstraprostatik alana yayılım daha kolay olmaktadır. 3 cm çapa ulaşmış bir tümörde pratik olarak ekstrakapsüler invazyon oluştuğunu Mc Neal ve arkadaşları patolojik olarak ispatlamışlardır. 3 cm' den küçük tümörlerde ise ekstraprostatik yayılım daha çok tümör lokalizasyonunun bu anatomik bariyer zayıflıklarına olan yakınlığına bağlıdır. Örneğin aynı çalışmada sadece 1 cm çaplı posterolateralde yerleşimli bir tümörde bile %25 oranında nörovasküler demet invazyonu saptanmıştır (54).

Seminal veziküllerin tutulumu; asimetri, kistik dilatasyon, hiperekojen görünüm, veziküllerin anterior deplasmanı, veziküllerin genişlemesi gibi birkaç değişik formda karşımıza çıkmaktadır. Seminal veziküllerde, yukarıdaki değişimlerden en az ikisi bulunan veya hiperekojen görünüm olan yüksek risk grubundaki olgularda seminal veziküllerin de biyopsisi önerilmektedir. Seminal veziküllerde sadece asimetri ve kistik dilatasyon saptanan olgularda ise biyopsi tavsiye edilmemektedir (55).

2.2.5.4 TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Günümüzde prostat kanserinin erken tanısını etkin bir şekilde koymakta TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi standart bir yöntemdir. TRUS işleminin etkinliğini ve gücünü artırmaya yönelik araştırmalar son yıllarda devam etmekte olup, renkli doppler, dijital ultrason sinyal işlenmesi, 3 boyutlu TRUS görüntü işlenmesi ve kontrast ultrason gibi teknikler klinik uygulamalarda yer almaya başlamıştır.

2.2.5.4.1 TRUS Eşliğinde Biyopsi Endikasyonları

1. PRM'de nodül, endüasyon ve sertlik,
2. Yüksek PSA ve/veya PSA dansitesi,
3. TRUS'da kanser süpheli lezyon,
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması,
5. İnsidental olarak transüretral prostatektomi (TUR-P) materyalinde prostat kanseri tanısı alan vakaların rezidüel tümör yönünden değerlendirilmesi

En az tartışmalı TRUS endikasyonu, prostattaki süpheli bir lezyondan biyopsiye rehberlik yapmasıdır. Prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, günümüzde artık bir standart haline gelmiştir. Tek başına kullanıldığında TRUS' un prostat kanserini saptama yeteneği sınırlıdır. Erken tümörlerin çoğu izoeoiktir ve benign prostat dokusundan ayırt edilmesi zordur (56). PSA' nın tanıda kullanılmaya başlanmasından sonra, palpe edilemeyen hastalık insidansının giderek artması nedeniyle TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi tüm prostattan sistemli olarak örnek alınmasına olanak verdiği için daha da önem kazanmıştır. İlk kez Hodge, Stamey ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı, parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği, diğer konvansiyonel eski tetkiklere oranla daha yüksek kanser yakalama oranları sağlamıştır. Hodge ve arkadaşları, standart yöntem olarak parasagittal düzlemde bezin her iki taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasını tanımlamışlardır.

TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda %20-30 iken, PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50-76 arasında değişmektedir (57). Uzzo ve arkadaşları özellikle büyük prostat bezleri için altılı biyopsilerin uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 ml' nin üstünde olan prostatlarda ek çekirdek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir (58). Prostattan altılı parasagittal biyopsi ile alınan örneklerin tanı koymada yeterince yardımcı olmadığını gözlenmesi üzerine, yapılan çalışmalarda laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. Stamey ve arkadaşları,

ilk kez biyopsi düzenlemesini laterale kaydırmayı önermiştir (59). 303 hasta ile yapılan bir çalışmada, standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında yaklaşık %25' lik artış sağlamışlardır (60). Burada geleneksel altılı tekniğe bilateral, lateral bölge, apeks ve ortadan alınan biyopsiler eklenmiştir.

2.2.5.4.2 Genişletilmiş Biyopsi

Prostat kanseri tanısında optimal örnekleme sayısı ve lokalizasyonu belli değildir. Prostat lateral boynuzundan örnekleme yapılmasının tanıyı %25 oranında arttırdığı gösterilmiştir (61). Periferik bölgede biyopsilerin apeks ve bazal bölgesine yönlendirildiğinde tanıda artış gözlemlenirken mid biyopsilerde daha düşük oranlar elde edilmektedir. Kanser tanı oranını transizyonel zon biyopsileri %0,5 artırır (62). Yapılan bir çalışmada hipoeoik alanlara hedeflenen biyopsilerin anlamlı bir tanı artışı sağlamadığı gösterilmiştir (63). Yakın zamanlı optimal biyopsi sayısını tanımlamaya yönelik belirsizliği önlemeyi amaçlayan bir çalışmada 8 ve 12 kor biyopsi alınan örneklerde tanıda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (64). Prostat kanseri tanı oranı prostat büyüklüğü arttıkça ters olarak düşmektedir (65). Genel olarak uluslararası kılavuzlara göre genişletilmiş biyopsi şeması, standart 6 kor biyopsiye ek olarak lateral, apeks, mid ve bazalden 4-6 adet biyopsi alınması önerilmektedir. Vashi ve Djavan tarafından hastanın, yaşı ve prostat hacmi göz önünde bulundurularak alınması gereken biyopsi sayısı Viyana Nomogramı olarak belirtilmiştir. %90 oranında kanser saptanması için gerekli olan biyopsi parça sayıları bu nomogram ile belirtilmiştir.

2.2.5.4.3 Tekrar Biyopsi

Prostatın önemli bir bölümünün örneklenememesi nedeniyle ilk biyopsilerinde kanser saptanmayan hastalar aslında biyopsi sonrası prostat kanseri barındırıyor olabilirler. Kanser yakalama oranları tekrar yapılan prostat biyopsilerinde %10-20 arasında değişmektedir (68). Bu konuda yapılan bir çalışmada 231 hastanın ilk biyopsisi ve tekrar biyopsisi incelenmiş ve ilk biyopsi ile tekrar biyopsinin Gleason skorları açısından benzer oldukları gözlenmiştir (69).

Prostat hacmi ile tekrar biyopsi ile arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada hacmi 50 cc'den küçük hastalarda sekstant biyopsi ile %38 kanser yakalanırken hacmi 50 cc'den büyük olan hastalarda bu oranın %23'e gerilediği gösterilmiştir (70). Transizyonel zon örnekleme düşük kanser yakalama oranları nedeniyle ilk biyopsilerde önerilmemekten ziyade tekrar biyopsilerde bu zondan biyopsi yapılması önerilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada tek sekstant biyopsinin total prostat hacmi 45 cc'den ve

transizyonel zon hacmi 22.5 cc'den fazla olan hastalarda yetersiz olacağını belirtmişler ve negatif gelen ilk biyopsinin tekrar edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (71).

HGPIN saptanan hastalarda tekrar biyopsi gerekliliği ile ilgili yapılan bir çalışmada, ilk biyopsilerinde HGPIN saptanan 100 hasta ile HGPIN saptanmayan 112 hastanın tekrar biyopsi sonuçlarını karşılaştırmışlar ve prostat kanseri oranının HGPIN grubunda %35, diğer grupta ise %13 olduğunu bulmuşlardır (72). Bir başka seride 245 HGPIN saptanan vakada kanser öngörmede HGPIN içeren odak sayısının anlamlı bir değişken olduğu bildirilmiştir. Odak sayısının 3'ten fazla olmasının %75 oranında kanser varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (73). Günümüzde tekrar biyopsi için tek odak HGPIN'in endikasyon oluşturmadığı ancak çok sayıda odakta HGPIN saptanan hastalarda tekrar biyopsi düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir.

İlk biyopsilerinde ASAP saptanan olguların ikinci biyopsilerinde %23-51 oranında prostat kanserine rastlanılmaktadır. ASAP saptanan olguların %25-30'unda ASAP odağından farklı bölgede, %17'sinde ise transizyonel zonda kanser bulunmuştur (74). ASAP saptanan olgularda bu nedenle 3-6 ay sonra tekrar biyopsi önerilmektedir.

EAU 2017 Prostat Kanseri Kılavuzu'nda negatif biyopsi sonrası tekrar biyopsi endikasyonları şu şekilde sıralanmıştır:

- Sürekli olarak yükselen PSA değerleri
- Şüpheli rektal tuşe bulgusu (%5-30 kanser riski)
- ASAP (%40 kanser riski)
- 3 veya daha fazla alanda HGPIN (%30 kanser riski)
- Tek başına intraduktal karsinom (%90 yüksek dereceli kanser riski)
- Pozitif Multiparametrik MRI bulgusu

2.2.5.4.4 Saturasyon Biyopsisi

Alınan kor sayısının artması, sistematik bir şekilde yirmiden fazla parça alınmasını içeren saturasyon biyopsisi fikrinin doğmasına neden olmuştur. Alınan ortalama kor sayısı saturasyon biyopsisinde 24-28 arasında değişmektedir. Walz ve arkadaşları saturasyon biyopsilerinin prostat kanseri tanısındaki yararlılığını araştırmak üzere daha önceki 8 odaklı

biyopsileri tümör açısından negatif sonuçlanan ancak PSA yüksekliği devam eden 161 olguya saturasyon biyopsisi uygulanmış, 66'sında (%41) prostat kanseri saptanmışlardır. Önceki biyopsilerinde yüksek dereceli PİN saptanan 12 olgunun 4'ünde, ASAP saptanan 13 olgunun 10'unda prostat kanseri saptanmıştır. (66). %10 hastada saturasyon biyopsisi sonrası üriner retansiyon olduğu gösterilmiş (67).

2.2.5.5 TUR-P Sonrası İnsidental Olarak Saptanan Prostat Kanseri

Hem TUR-P hem açık prostatektomide genellikle periferik zon (cerrahi kapsül) hastada kalmaktadır. BPH tanısı konan hastalarda insidental olarak TUR-P spesmenlerinde prostat kanseri saptanabilir. Bu olgular, saptanan tümörün hacmi, rezeke edilen spesimenin hacminin %5'inden az olduğunda T1a, daha fazla olduğunda ise T1b olarak sınıflandırılır. T1a tümörlerde, izlem iyi bir alternatif iken, T1b tümörlerde, bir cerrahi girişim planlanması söz konusudur (75). Rezeksiyon spesmenindeki tümör hacmi doğru bir evreleme için genellikle yeterli olmayabilir. Bu nedenle, TUR-P sonrası radikal prostatektomi yapılan olguların spesmenlerinin incelendiği durumlarda, %20 olguda belirgin hacimde kanser saptanırken, %80 hastada minimal kanser saptandığı ya da rezidüel tümöre rastlanmadığı bildirilmiştir (75).

2.2.6 Evreleme

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması Whitmore tarafından 1956'da yapılmıştır ve 1975'te Jewett tarafından modifiye edilmiştir. 1975 yılında prostat kanseri evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) 'American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting' (AJCC) tarafından adapte edilmiştir. 1992 yılında AJCC ve 'International Union Against Cancer (UICC) prostat kanseri için yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. 1997 ve 2002'de bu sistem modifiye edilmiştir. TNM sistemi sadece adenokanserler için geçerlidir.

Tablo 3: Prostat Adenokarsinomlarının Klinik TNM Evrelendirilmesi

TNM SINIFLAMASI
<i>T: Tümörün prostat ve çevresindeki alanda yaygınlığı</i>
<i>N: Tümörün lenf dokularına yayılması</i>
<i>M: Tümörün uzak organlara yayılması</i>
* Tx Prostattaki tümörün değerlendirilememesi
* T0 Prostatta tümör bulunmaması
* T1 Parmakla muayene ve görüntüleme yöntemleriyle prostatta tümör saptanamayan hastalar
T1a Rezeke edilmiş dokuda <%5 oranda raslantısal tümör saptanması
T1b Rezeke edilmiş dokuda >%5 oranda raslantısal tümör saptanması
T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tümör saptanması
* T2 Prostat bezinde sınırlı tümör, parmakla yapılan muayenede prostatta nodül bulunması
T2a Tek bir prostat lobunun yarısı veya daha azını tutan tümör
T2b Tek bir prostat lobunun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c Her iki prostat lobunu tutan tümör
* T3 Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a Kapsül dışına tek veya iki taraflı uzanım (Mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)
T3b Veziküla seminalis tutulumu
* T4 Veziküla seminalisler dışında diğer komşu organlara yayılım gösteren tümör
* Nx Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
* N0 Bölgesel lenf bezi yayılımı olmaması
* N1 Bölgesel lenf bezi yayılımı bulunması
* Mx Uzak organ yayılımının değerlendirilememesi
* M0 Uzak organ yayılımı olmaması
* M1 Uzak organ yayılımı olması
M1a Bölgesel olmayan lenf bezine yayılım
M1b Kemiklere yayılım olması
M1c Diğer uzak organlara yayılım bulunması

2.2.6.1 T Evrelemesi

Primer olarak tedavinin şekillendirilmesi açısından, tümörün lokal evresinin değerlendirilmesinde tümörün intrakapsüler (T1-2) ya da ekstraprostatik (T3-4) olduğunun belirlenmesi önemlidir. Tümörün prostat dışına uzanmasını PRM her zaman saptamayabilir, buna yönelik yapılan bir çalışmada hastaların % 50'den az kısmında pozitif PRM muayene ile patolojik evre arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (76). Ancak küratif tedavi seçeneği olan olgularda daha kapsamlı T-evrelemesi yapılmasına yönelik araştırma yapılması önerilmektedir. PSA'nın hem benign hem de malign prostatik dokulardan üretilmesinden dolayı, serum PSA konsantrasyonu ile klinik ve patolojik tümör evresi arasında direk bir ilişki bulunmamaktadır (77). Serum PSA, klinik T-evresi ve prostat biyopsisindeki Gleason skorunun kombinasyonun son patolojik evreyi belirlemede bireysel parametrelerden daha yararlı olduğu kanıtlanmıştır (78). T-evreyi tahmin etmede PSA'nın moleküler formlarının kullanılması tartışmalı bir konu olup rutin ölçümleri önerilmemektedir (79). TRUS prostatı görüntülemek için en sık kullanılan yöntemdir. Geniş çok merkezli bir çalışmada organ sınırlı hastalığı saptamada TRUS'un PRM'ye anlamlı bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (80). Bu bulgu TRUS'un PRM'ye göre anlamlı bir üstünlüğünün saptanmadığı bir başka büyük çalışma ile desteklenmiştir (81). PRM ve TRUS kombinasyonun T3a prostat kanserini bu iki yöntemi tek başına çalışılmasına oranla daha isabetli saptadığı gösterilmiştir (82). Evrelemede 3 boyutlu TRUS'un 2 boyutlu TRUS'a göre daha isabetli olduğu idda edilmiştir (83). 3 boyutlu TRUS'a kontrast madde ve güçlü renkli Doppler özellikleri eklendiğinde kanseri saptamada duyarlılığın arttığı görülmüştür (84).

Seminal vezikül invazyonu lokal nüks ve tedavide oluşacak başarısızlığın göstergesidir. Operasyon öncesi evrelemenin tespitinde doğruluğu artırmak için seminal vezikül biyopsileri kullanılabilir (85). Seminal vezikül biyopsisi için klinik evresi T2a ve daha büyük olan ve serum PSA düzeyi 10 ng/ml'den fazla olan hastaların aday olabileceği belirtilmiştir (86). Prostat biyopsi örneklerindeki kanser yüzdesinin ve tümör tutulumu olan biyopsi örnek sayısının; seminal vezikül invazyonu, pozitif cerrahi sınır ve organa sınırlı olmayan hastalığın en güçlü belirleyici olduğu görülmüştür (87).

Günümüzde artık hem BT hem MR ile yüksek standartlarda görüntüleme yapılmaktaysa da her iki yöntem de lokal tümör invazyonu değerlendirilmesinde kullanımı yaygın hale getirilmesi için yeterince güvenilir değildir (88). Endorektal MR, prostatik zonal

anatomiye daha iyi göstermesi ve moleküler değişikliği göstermesi nedeniyle daha isabetli lokal evreleme yapabilmektedir (89). Tümör lokalizasyonu, eksternal coil kullanımı ile kıyaslandığında endorektal MR ile daha iyi görülebilmektedir (90). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada endorektal MR ile radikal cerrahi öncesi nörovasküler demetin korunması ya da korunmaması konusunda karar vermede yardımcı olabileceği gösterilmiştir (91). 11C-kolin pozitron emisyon tomografinin lokal tümör evresini (pT2 ve Pt3a-4) hastaların yaklaşık %70 gibi bir kısmında tanımlayabildiği gösterilmiştir (92).

2.2.6.2 N Evrelemesi

N-evrelemesi yalnızca bulguların direk olarak özellikle küratif tedavi planlanan hastalardaki tedavi kararını etkileyecek durumlarda yapılmalıdır. Yüksek PSA değerleri, kötü tümör differansiyonu, T2b-T3 hastalık ve perinöral tümör invazyonunun yüksek ihtimalle eşzamanlı lenf nodu metastazı birlikteliği ile ilişkilidir (93). Sadece PSA değerinin ölçülmesi N-evrelemesi yapılması için yeterli değildir. PSA seviyesi <20 ng/ml, gleason skoru <6 ve <evre T2a olan hastalarda potansiyel küratif tedavi öncesi N-evrelemesi yapılmasına gerek yoktur. Nodal metastaz riskinin, herhangi bir korda Gleason 4 skoru baskın ise ya da üçten fazla korda Gleason 4 paterni izlenen hastalarda %20-45 arasında olduğu gösterilmiştir (94). BT ve MR'ın güncel literatüre göre pelvik lenf nodu metastazını saptamada benzer etkinliği var gibi gözükse de BT'nin biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir (95). Oval nodların kısa ekseninde 1 cm, yuvarlak nodların 0,8 cm eşik değer olarak belirtilmiş ve lenf nodu metastazı tanısında kriter olarak kullanılabileceği önerilmiştir (96). İşlem sırasında yapılan lenfadenomektomi N-evreleme için altın standarttır. Yapılan son çalışmalarda kanserin primer metastaz yaptığı alanın bazen obturator fossa olmadığı buraya sınırlı yapılan lenfadenomektomilerde %50 oranında lenf nodu metastazının atlanabileceği belirtilmiştir (97).

2.2.6.3 M Evrelemesi

Prostat kanseri nedeniyle ölen hastaların yaklaşık % 85'lik bir kısmında iskelet sistemi tutulumu vardır. Kemik metastaz varlığı hastalığın prognozunu direk olarak etkilemektedir. Etkilenen hastaların %70'lik bir kısmında serum alkalin fosfatazdaki yükselme kemik metastazına işaret edebilmektedir ve eş zamanlı PSA yüksekliği saptanması tanı oranını %98'lere çıkartmaktadır (98). Halen kemik metastazı saptamada en duyarlı yöntem kemik sintigrafisidir. Prostat kanseri kemiğin yanı sıra herhangi başka bir organa metastaz yapabilir fakat en sık uzak lenf nodları, akciğer, karaciğer, beyin ve deriye metastaz yapar. PSA >100

ng/ml olan hastalarda PSA'nın uzak organ metastazının indikatörü olduğu gösterilmiştir ve %100 prediktif değeri vardır (99). Rutin kemik taraması PSA seviyesi <20 ng /ml olan hastalarda önerilmemektedir (100).

2.2.7 Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.2.7.1 Aktif İzlem

Yaşam boyunca prostat kanserinden ölüm olasılığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaklaşık olarak %3 olarak hesaplanmış ve özellikle son iki dekada uygulanan PSA taramaları ve erken tanı sayesinde prostat kanseri mortalitesinin yaklaşık 1/3 oranında azaldığı gösterilmiştir (101). Ancak yapılan çalışmalarda prostat kanseri nedenli bir ölümü engellemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ise 48 olarak hesaplanmış ancak bu sayının artan izlem süresiyle giderek azaldığı ve 11 yıllık izlemde 37 olduğu saptanmıştır (102). Bu veriler yine de önemli bir grup hastaya fazla tedavi uygulandığını göstermektedir. Bu gözlemler prostat kanseri tanısı alan hastaların daha ayrıntılı sınıflandırılması gerekliliğini göstermiş ve tedavisiz izlem seçeneklerini düşük riskli hastalarda gündeme getirmiştir. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği beraberinde dikkatli hasta seçimi gerekliliğini de getirmektedir. Aktif tedavinin kür şansını kaybetmeden ertelenebileceği hasta grubunu belirlemek için değişik kriterler öne sürülmüş olmakla beraber, Epstein ve ark. tarafından bu konuda en yaygın kullanılan tanım sağlanmıştır (103). Prostat Kanseri EAU 2017 kılavuzuna göre aktif izlem için kabul gören yaygın kriterler şunlardır; klinik evre T1c ve T2a hastalık, PSA dansitesinin <0.15 ng/ml, Gleason pattern 4 ya da 5 olmaması, 3 den az biyopsi korunda tümör olması, pozitif kor başına tümör varlığının %50'den daha az olması.

Aktif izlem yaklaşımı ile ilgili ilave bazı potansiyel sorunlar bulunmaktadır. Örneğin hasta seçimi sırasında belki de en önemli verileri sağlayan prostat iğne biyopsisinin yeterliliği ve tekniği tartışma konusudur. Serum total PSA ve PSA türevlerinin değerleri hasta seçimi sırasındaki diğer önemli kriterlerdir. Yayınlanan aktif izlem serilerinde başlangıçta ve takiplerde total PSA kullanılması genellikle yeterli görülürken, daha yakın tarihli çalışmalarda PSA dansitesi de kullanılmaya başlanmıştır. PSA dansitesinin sınır değeri bu çalışmalarda 0,15-0,2 ng/mL olarak belirlenmişse de, yakın tarihli 2 çalışmanın sonuçları PSA dansitesi sınır değerinin 0,08 ng/mL'ye çekilmesi gerektiğini ve izlem biyopsilerinde hastalığın progresyonu açısından bu değerin üzerindeki PSA dansite değerlerinin anlamlı olabileceğini göstermektedir (104). Hastalıkta progresyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla tüm aktif

izlem protokollerinde hastalar periyodik olarak PSA ve parmakla rektal muayene (PRM) ile değerlendirilmekte ve her 1-2 yılda bir prostat biyopsisi yapılmaktadır (105).

Yapılan çalışmaların sonuçları umut vaad etmekle beraber, izlem sürelerinin henüz çok sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Prostat Kanseri Taraması için Randomize Avrupa Çalışması (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC) verilerinin analizinde aktif izlem yapılan hastaların %30’una, ortalama olarak 40 aylık süre sonrasında tedavi uygulandığı bildirilmiştir (106). Johns Hopkins çalışmasında hastaların %31’inde ortalama 23 aylık izlem sonrasında kontrol biyopsisinde derece progresyonu ile karakterize hastalık progresyonu bildirilmiştir (107). Kaliforniya Üniversitesi San Francisco çalışmasında takip edilen 500’ün üzerindeki aktif izlem hastasının ortalama 3 yıl sonrasında %24’üne tedavi uygulandığı ve tedavi endikasyonunun kontrol biyopsilerinde derece progresyonu ve Gleason skorlarında artış olduğu bildirilmiştir. Görüldüğü üzere, aktif izlem protokolüne alınan hastaların yaklaşık olarak ortalama olarak 3 yıl içerisinde %25-30’unda 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 %97-100 arasında prostat kanserine özgü sağkalım başarı oranına sahip olduğu görülmektedir. Uygun kriterlere sahip 5023 hastadan yalnızca 731 tanesinin randomize edilebildiği ve 10 yıllık ortalama izlem yapılan PIVOT çalışmasında düşük risk grubundaki hastalarda prostat kanserine bağlı mortalitenin düşük olduğunu (%3.4) ve radikal prostatektominin “watchful waiting” e bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (108). Bu çalışma bir aktif izlem çalışması olmamasına rağmen, düşük risk grubu hastalarda küratif amaç taşımayan “watchful waiting” yaklaşımıyla bile sağkalımın aktif tedavi kolundan farklı olmadığını göstermektedir.

2.2.7.2 Radyoterapi (RT)

Radyoterapi lokalize prostat kanserinde uygulanan tedavi yöntemlerinden birisidir. Prostat kanserli hastalarda eksternal radyoterapi (ERT) primer tedavi modalitelerinden biridir. Yirminci yüzyılın başlarında kullanılmaya başlanan bu tedavi yöntemi, yüksek yan etki insidansın sahip orta voltaj aygıtların yerine 1960’lardan sonra megavoltaj aygıtlarının geliştirilmesi ile daha yaygın kullanılır hale gelmiştir. Önceleri palyatif amaçlı kullanılmaktayken 1980’li yıllardan sonra lokal prostat kanseri tedavisinde küratif amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (109). Günümüzde konvansiyonel ERT dışında; üç boyutlu

konformal RT, Intensity Modulated RT, stereotaktik vücut terapisi ve Image-guided radyoterapi gibi modern RT teknikleri ile daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmektedir.

2.2.7.2.1 Konvansiyonel Eksternal RT

Konvansiyonel eksternal RT tipik olarak "4-alan kutu" tekniği kullanılarak yapılmaktadır. Dört alan anterior ve posteriordan olmak üzere prostat, seminal veziküller ve rejiyonel lenf nodlarını içine alacak şekilde dizayn edilir. Bu teknikle toplam 45-50 Gy doz 5 hafta boyunca uygulanır ve doz en fazla 70 Gy'e kadar yükseltilebilir. Konvansiyonel eksternal RT uygulamalarının lokalize prostat kanserinde uzun dönem genel ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %53-79 ve %27-96 arasında bildirilmektedir (110). Lokalize prostat kanserinde konvansiyonel eksternal RT'den sonra 5, 10, ve 15 yıllık nedene özgü sağkalım oranları çeşitli çalışmalarda sırasıyla %82-100, %64-100 ve %60-82 olarak bildirilmektedir (110).

2.2.7.2.2 Üç boyutlu Konformal RT (3D-CRT)

Gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde 3 boyutlu tedavi planlama sistemlerinin birleştirilmesi ile çoklu alanların kullanılarak tümör dokusuna maksimum doz verilerek normal dokuların en az oranda etkilenmeleri sağlanmıştır ve konvansiyonel RT 'nin yerini bu sebepten dolayı almıştır. Bu teknik, prostata daha yüksek dozlarda radyasyon uygulama imkanı verirken çevre dokularda oluşabilecek komplikasyonları da azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada 3D-CRT ile tedavi gören hastalarda üç yıl sonunda evre T1c, T2a-T2b, T2c, T3 hastalarda sırasıyla %97, %86, %60, %43 biyokimyasal relapsız sağ kalım bildirmişler ve 3D-CRT ile 5 yıl sonunda ortalama %30 daha iyi biyokimyasal kontrol sağlandığını göstermişlerdir (111).

2.2.7.2.3 Doz yoğunluğu ayarlanmış RT (IMRT)

Işın profillerinin şiddeti IMRT'de ayarlanabilmekte ve irregüler şekilli volümlere optimize edilmiş RT uygulanabilmektedir. Çevre dokular bu yöntemle daha iyi korunmakta ve morbiditeyi artırmadan doz yükseltilmesi sağlanabilmektedir. Ancak sayılı merkezlerde bu yöntem uygulanabilmektedir.

2.2.7.2.4 Yan Etkiler

RT'nin oluşturduğu yan etkiler genel olarak genitoüriner, gastrointestinal ve seksüel yan etkiler olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Tedavi sonrası ilk 3 ayda ortaya çıkan yan

etkiler akut, sonrasında çıkan yan etkiler ise kronik yan etki olarak tanımlanmaktadır. Gastrointestinal sistemde en sık görülen yan etki akut enterit tablosudur. Geç dönemde ise proktit, kronik diyare ve ince bağırsak obstrüksiyonu görülebilir. Genitoüriner sistemde akut dönemde sistit, hemorajik sistit ve obstrüksiyon görülebilmekte iken geç dönemde mesane kapasitesi azalması ve mesane boynu kontraktürü gibi yan etkiler görülebilmektedir. Penil korporal yapılardaki vasküler sistemlerin bozulması ve nörovasküler demette oluşan radyasyon hasarı sonucu RT sonrası erektil disfonksiyon görülebilmektedir.

2.2.7.2.5 Takip ve Nüks

RT uygulanan hastalarda hastalığın lokal kontrolü genellikle rektal muayenede tümörün küçülmesi, serum PSA takibi ve kontrol biyopsiler ile değerlendirilmektedir. RT sonrası PSA düzeyinin, normal prostat dokusu yerinde kaldığı için ve normal prostat hücrelerinin PSA üretimine devam edeceğinden radikal prostatektomi sonrası seviyelere inmesi beklenmemektedir. Amerikan Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği 2006 yılındaki toplantısında PSA nüksünü tekrar revize edilmiştir ve nadir PSA (RT sonrası ölçülen en düşük PSA düzeyi)'nin 2 ng/ml veya daha fazla artmasını lokal rekürrens olarak bildirmişlerdir.

2.2.7.3 Radikal Retropubik Prostatektomi

Radikal prostatektomi tüm prostat dokusunun seminal veziküllerle birlikte çıkarılmasıdır. Rutinde retropubik ve transperineal olarak uygulanmaktadır. Radikal prostatektomi Young tarafından ilk defa 20. yüzyıl başlarında perineal yolla uygulanmıştır (112). İlk defa retropubik radikal prostatektomiye Memmelaar ve Millin tanımlamışlardır (113). 1980'lerin başlarında Walsh ve arkadaşlarının dorsal venöz kompleks ve nörovasküler demet anatomisini tanımlamasından sonra operasyon daha az kan kaybıyla ve daha yüksek kontinans ve potens oranlarıyla uygulanmaya başlamıştır. Radikal prostatektomi T3N0M0'a kadar tüm evrelerde, 10 yıllık yaşam beklentisi olan her hastaya yapılabilir (114). Operasyonun faydalarını ve relatif risklerini hesaplamada komorbid durumların değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü uzun yaşam komorbid faktörlerin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Komorbid faktörlerin varlığı intraoperatif ve perioperatif morbiditeyi belirgin olarak etkilediği gibi 75 yaş üzerinde perioperatif mortalite ve morbidite oldukça artmaktadır. Bu açıdan bakıldığında koroner arter hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif pulmoner hastalık ve obezite gibi risk faktörlerini belirlemek önemlidir.

Prostat biyopsisi sonrası radikal prostatektominin zamanlaması cerraha göre değişmekle beraber genellikle biyopsi sonrası enflamasyonun azalması ve bu şekilde nörovasküler bundle (NVB) korunmasını kolaylaştırması bakımından biyopsi sonrası 6-8 haftalık bir sürenin geçmesi tavsiye edilmektedir (11). Operasyonun en önemli avantajı hastanın kansersiz olarak yaşamını sürdürebilmesi ve rekürrenslerin kolaylıkla tesbit edilip tedavi edilebilmesidir. Rekürrens riski patolojik değerlendirme neticesinde doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. İnkontinans ve erektil disfonksiyon gibi başlıca komplikasyonlar eskisinden daha seyrek görülmektedir. Postoperatif ağrı ve hastanede kalış süresi oldukça kısalmıştır. Düşük olsa bile fatal komplikasyonlar oluşabilmektedir. Ereksiyon ve işeme kontrolünün kaybı genellikle geçici olmasına rağmen belirgin bir dezavantajdır ve hastaların normal aktivitelerini sınırlamaktadırlar. Teknik gelişmeler ile üriner inkontinans riskinde belirgin azalma, erektil fonksiyonların geri dönüşünde daha hızlı iyileşme ve daha az kan kaybı tespit edilmiştir (116). Aynı şekilde hastanede kalış süresinde kısalma ve pozitif cerrahi sınırdaki azalma söz konusudur. Prostatektomi spesmenlerinde cerrahi sınırlar milimetre cinsinden ölçülmesine rağmen pozitif cerrahi sınır belirgin olarak artmış rekürrens riski göstermektedir (117).

Retropubik yaklaşım perineal yaklaşıma göre bir takım avantajlara sahiptir. Ürologlar bu yöntemde anatomiye daha aşinadır, daha az rektal hasar oluşmaktadır. Ayrıca geniş ekspozyur ve pelvik lenfadenektomi avantajı söz konusudur. NVB'lar geniş operasyon sahası sayesinde daha rahat korunabilmekte ve daha düşük oranda pozitif cerrahi sınır görülmektedir (118). Perineal operasyonda dorsal ven kompleksi ve anterior fibromusküler stroma genellikle bırakılır. Bu nedenle pozitif anterior cerrahi sınır riski vardır. Apikal ve bazalde kavernoza sinirler prostata çok yakındır ve bu bölgelerde apikal ve baziler pediküller kapsülü penetre etmektedirler. Seminal veziküllerin korunmasının kontinans ve potens üzerine etkisi olmadığından tam olarak çıkarılmalıdır. Çünkü kontinansa olan küçük katkısı yanında pozitif cerrahi sınır riski taşımaktadır (118). Öncelik sırasına göre radikal prostatektominin amacı; kanserin komplet eksizyonu, üriner kontrolün korunması ve erektil fonksiyonun mümkün olduğunca en erken dönemde geri kazanılmasının sağlanmasıdır. Bu amaca ulaşabilmek için dikkatli cerrahi planlama gerekir.

2.2.7.3.1 Erken Komplikasyonlar

Zamanla operasyon süresi, transfüzyon oranı, yoğun bakım gereği, hastanede kalış süresi, majör ve minör komplikasyonlar ve mortalite oranları azalmıştır. Mortalite oranları modern serilerde %0,16-0,66 olup ileri yaş ve komorbidite ile artmaktadır (119). Rektal

yaralanma % 1'den az hastada oluşmaktadır ve kolaylaştırıcı faktörler geçirilmiş pelvik radyasyon, rektal cerrahi ve prostatın transüretral rezeksiyonudur. Rektal yaralanma çoğunlukla primer olarak tamir edilebilmekte ve nadiren kolostomiye ihtiyaç duyulmaktadır (118).

Tablo 4. Radikal Prostatektomi Komplikasyonları Görülme Sıklığı

Radikal Prostatektomi Komplikasyonları Görülme Sıklığı	
Komplikasyon	Görülme Sıklığı (%)
Perioperatif ölüm	0-2,1
Majör kanama	1,0-11,5
Rektal yaralanma	0-5,4
Üretral yaralanma	0,2
Myokard enfarktüsü	0,6
Pulmoner emboli	0,8-7,7
Derin ven trombozu	0,5-8,3
Sepsis	0,3
Yara enfeksiyonu	1,6
Lenfösel	1,0-3,0
İdrar kaçağı, fistül	0,3-15,4
Mesane boynu obstrüksiyonu	0,5-14,6
Eretil disfonksiyon	29-100
Hafif stres inkontinans	4,0-50
Şiddetli stres inkontinans	0-15,4
Üreteral Obstrüksiyon	0-0,7
Üretra darlığı	2,0-9,0
Kataterin erken çıkması	0,6

2.2.7.3.2 Geç Komplikasyonlar

Radikal prostatektominin en önemli uzun dönem komplikasyonları üriner inkontinans ve eretil disfonksiyondur. Hemen hemen tüm olgularda eretil disfonksiyon görülmektedir.

Radikal prostatektomi sonrası 1 yıldan uzun süren inkontinans oranı % 7,7'dir (120). Komplet kontinans oranları %92-95'dir. Murphy ve ark. (121) çalışmasında preoperatif dönemde kontinansı olan 1796 erkekten, %19'unun hergün ped kullanmakta olduğunu, %3,6'sında ise postoperatif total inkontinans geliştiği göstermiştir. Artifisyonel üriner sfinkter gerektiren şiddetli stres inkontinans ise %1'den az oranda bildirilmiştir (122). Postoperatif üriner inkontinans gelişimi için sinir koruyucu teknik, yaş ve üretra darlığı oluşması bağımsız risk faktörleridir (122). Kontinansın sağlanmasında en önemli faktör fonksiyonel üretra uzunluğunun korunmasıdır. Prostatektomi sırasında üretranın retraksiyonunu önlemek, anastomotik sütürleri üretranın küçük ve dorsal ven kompleksini saran lateral pelvik fasyanın büyük bir alanının içinden yerleştirmek ve tam olarak stomatize olmuş bir mesane boynu oluşturmak üzere 1990 yılında bir teknik geliştirilmiştir. Bu değişiklikte kontinans oranları 2 yıl içinde %82'den %95'e yükselmiş ve kontinansın geri kazanılma ortalama süresi 5.6 aydan 1.5 aya düşmüştür (123). Kateter çekildikten sonra herhangi bir düzeyde idrar kaçağı olan hastalara pelvik taban egzersizleri (Kegel) yapmaları önerilmelidir. 1 yıl içinde kontinans spontan düzelmeye sıklıkla görülmektedir ve 2 yıl içinde de oluşabilmektedir (122). İdrar kaçırma için planlanan invaziv tedavi yöntemlerinin 1 yıl kadar ertelenmesi en ideal yoldur. Kalıcı inkontinans olan hastalarda etyolojide mesane boynu kontraktürü araştırılmalıdır (118).

Seksüel potensin korunması mümkündür ve yaş, sinir koruyucu cerrahi, operasyon öncesi erektile fonksiyon durumu ile ilişkilidir. Radikal prostatektomi sonrası yeterli potensin geri dönüş ihtimali yaşlı hastalarda daha azdır ve tek taraflı koruma bilaterale göre belirgin olarak daha az etkilidir. Catalona ve ark.'nın (124), radikal prostatektomiye izleyen minimum 18 aylık dönemde 1870 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada potensin iki taraflı damar-sinir paketi korunduğunda %68, tek taraflı korunduğunda ise %47 korunduğunu bildirmişlerdir. Bir ya da iki damar-sinir paketinin rezeksiyonu gerektiğinde sural sinirden interpozisyon greflerini bir ya da her iki damar-sinir paketinin yerine koymak için Kim ve arkadaşları bir teknik geliştirilmişlerdir (125). Bilateral damar sinir paketi rezeksiyonu ve bilateral sinir grefti yerleştirilmesi uygulanan 12 hastanın %33'ünde medikal yardım almadan vajinal penetrasyonu sağlayacak spontan ereksiyon gözlenirken, %42'sinde vajinal penetrasyon için yetersiz spontan ereksiyon oluştuğu ve bunların ikisinde de sildenafil sitrat ile yeterli ereksiyon sağlandığı tespit edilmiştir. Cerrahi operasyondan 14-18 ay sonra erektile fonksiyonun maksimum olarak geri kazanılmasının ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Postoperatif erken dönemde sildenafil sitrat'ın postoperatif kavernöz doku skarlaşmasını önlediği ve radikal prostatektomi sonrası spontan erektile fonksiyonda düzelmeye sağladığı

düşünülmektedir(126). Darlık gelişimine prostatın transüretal rezeksiyonu, aşırı intraoperatif kanama ve anastomoz bölgesinden idrar ekstreasyonu katkıda bulunabilir. Darlık durumlarında genellikle basit dilatasyon etkisiz olup, çoğu vakada internal ürotomi gereklidir.

2.2.7.4 Laparoskopik Radikal Prostatektomi (LRP)

Açık cerrahiye göre laparoskopi, düşük morbiditesi ve hızlı iyileşme süreci ile ürologların arasında giderek artan miktarda uygulama alanı bulmuş ve hastalar tarafından da tercih edilen bir cerrahi teknik halini almıştır. Bu büyük avantajının yanında olası komplikasyonları en aza indirmek için uzun bir öğrenim sürecine ihtiyaç duymaktadır. LRP, 1997’de Schuessler ve arkadaşları tarafından ilk olarak rapor edilmiştir. Avrupa’daki diğer bir merkezden (Heilbronn, Almanya) 1999 yılında farklı bir yaklaşımla, transperitoneal asendan laparoskopik disseksiyon ile klasik anatomik retropubik RP’nin laparoskopik arenaya taşınmasını sağlayan LRP tekniği tarif edilmiş ve 100 vakadan oluşan bir seri ile “Heilbronn tekniği” olarak isimlendirilmiştir (127). Bu teknik diğer tekniğe göre temel olarak asendan bölümü ile ayrılmakta olup, erken dönemde uretranın ayrılmasını, takiben posterolateral disseksiyonu ve ikinci dönem olarak mesane boynunun insizyonu ardından vezikula seminalisler ve duktus deferenslerin ayrılmasını içermektedir (128).

LRP için en uygun adaylar; PSA düzeyi 10 ng/ml altında, klinik lokalize (evre T1 ve T2) prostat kanseri bulunan ve 70 yaşından genç veya beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerinde olan hastalardır (129). LRP için açık cerrahide de geçerli olan 4 kesin kontrendikasyon vardır. Bunlar; düzeltilmemiş koagülopatiler, batin ön duvarı enfeksiyonları, generalize peritonit, ileus olgularıdır. Kesin kontrendikasyon olmasalar da LRP’de teknik olarak zorluk yaratabilecek durumlar da vardır. Aşırı obez hastalarda (vücut kitle indeksi (BMI) > 30 kg/m²) trokarların yerleştirilmesi ve genel olarak Retzius boşluğuna giriş, teknik olarak daha zor olabilmektedir. LRP zamanla teknik gelişim ve güvenilirliğinin gösterilmesiyle artık sadece operatif sonuçlarıyla değil aynı zamanda onkolojik ve fonksiyonel etkinliği ile de (130) cerrahlar kadar hastalar tarafından da tercih edilen bir tedavi seçeneği halini almıştır.

LRP, transperitoneal veya ekstraperitoneal yolla uygulanabileceği gibi desendan veya asendan gibi iki değişik teknikle de uygulanabilir. LRP’de komplikasyon oranları, cerrahların artan tecrübeleriyle birlikte düşmüştür. Geniş serili yapılan çalışmalarda %4 (%1-6,1) oranında intraoperatif komplikasyon izlenmiştir. Bunlar rektal yaralanma (%1,5), ileal veya

sigmoid yaralanma (%1), mesane yaralanması (%0.81), üreter yaralanması (%0,36), epigastrik damar yaralanması (%0,27) ve eksternal iliak ven yaralanmasıdır (%0,09). %20 vakada erken postoperatif komplikasyonlar tespit edilmiştir. Bunlar ise anastomotik kaçak (%10,3), hemorajik komplikasyonlar (%2,8), üriner retansiyon (%2,35) ve ileustur (%1,4). Anastomotik darlık, flebit/embolizm/trombozis, üriner sistem enfeksiyonu, fistül, trokar hernisi, nörolojik komplikasyonlar görülme sıklığı ise %1'in altında tespit edilmiştir (131).

Hastalar açık RP'ye göre LRP sonrası daha erken dönemde normal aktivitelerine ve işlerine dönebilmektedir ancak bunun ekonomik getirisi hesaplanmamıştır (132). Literatürde LRP sonrası, tümörün patolojik evresine göre değişmekle birlikte cerrahi sınır pozitifliği oranı %2,1-60 arasında rapor edilmekte ve bunların da yaklaşık yarısı apikal bölgede tespit edilmektedir (133). Buna karşın, bu oran açık RP serilerinde %5,3-67,7 arasında bildirilmektedir (134). Literatürde RP sonrası hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör olarak üriner inkontinans bildirilmekte ve bunu erektil disfonksiyon takip etmektedir (135). Açık cerrahi ile laparoskopik arasında, operasyondan 3 ay veya 12 ay sonra kontinans oranları açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. Literatürde LRP sonrası üriner kontinans açık serilerdekine benzer oranlarda, sırasıyla %81-98 ve %77-96 olarak bildirilmektedir (133). Birçok yayında RP sonrası ereksiyonun başlaması geç dönemlerde olabilmektedir, bu nedenle ereksiyonun değerlendirilmesi için postoperatif en az 18 ay beklenmesi önerilmektedir. Nörovasküler demetin unilateral olarak korunduğu olgularda LRP sonrası ise %53.8–58.8 olarak bildirilmiş; nörovasküler demet bilateral olarak korunduğunda ise bu oranlar sırasıyla %31.9–86 ve %40–59 olarak bildirilmiştir (136).

2.2.7.5 Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

Günümüzde robotik cerrahinin en fazla uygulandığı ve en iyi sonuçlarının alındığı ürolojik ameliyat'ın radikal prostatektomi ameliyatı olduğunu söylemek mümkündür. İlk robot yardımcı radikal prostatektomi (RYRP) operasyonu Binder ve Kramer tarafından Mayıs 2000'de Frankfurt'ta yapılmıştır (137). Radikal prostatektomi ayrıntılı disseksiyon ve sütür atma zorlukları bulunan teknik olarak zor bir ameliyattır. Da Vinci robotik sistemin radikal prostatektomi ameliyatındaki en önemli avantajını yedi derece hareket kabiliyeti olan enstrümanlar oluşturmaktadır. Kendi eksenini etrafında 540 derece dönebilen enstrümanlar, erkeklerde kemik pelvis gibi dar ve kısıtlı bir alanda hareket etme kabiliyetini oldukça kolaylaştırmaktadır. Bu sayede nörovasküler demetin korunacağı ameliyatlarda ince ve ayrıntılı disseksiyon kolaylıkla yapılabilir. Ayrıca bu disseksiyon işlemini robotun 3 boyutlu görüntüsü ve hareketleri filtre etmesi oldukça kolaylaştırmaktadır. Yine bu dar alanda

oldukça zor olan vezikoüretral anastomozu, enstrümanların hareket kabiliyeti sayesinde rahatça uygulanabilmekte ve su sızdırmaz bir şekilde anastomoz yapılabilir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında 2648 hastaya RYRP operasyonu yapılmış, her yıl bu sayı artarak, 2007 yılında ise 55.000 hastaya ulaşılmıştır. 2007 yılında bu rakam robot ile yapılan tüm radikal prostatektomi operasyonların %65'ini, günümüzde ise yaklaşık olarak %80'ini oluşturmaktadır.

2.2.7.5.1 Operasyona hazırlık ve hasta pozisyonu

Genelde robotik prostatektomi için biyopsiden sonra 4-6 hafta geçmesi tercih edilmektedir. Ayrıca asetilsalisilik asit veya diğer antiagreganların önceden kesilmesi gerekmektedir. Barsak temizliği için bir gün önceden berrak diyet verilmesi ve laksatif kullanılması yeterlidir. Kompresyon çorapları giydirilmelidir ve ayrıca antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Emboli profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi merkezlerin seçimine bağlı olup standart bir uygulama değildir. Anesteziye başladıktan sonra üretral yoldan foley kateter konulup, nazogastrik tüp yerleştirilmelidir. Brakial basıyı önlemek için hastaya pozisyon verilirken kollara ve omuza köpük yastıklarla destek yapılmalıdır. Bacaklar hafif fleksiyona alınıp abduksiyon halinde tutulmalıdır. Bu şekilde robot hastanın bacakların arasından hastaya yaklaştırılabilir. Ayrıca her iki kol hastaya yapışık halde, asistanların hareket alanının dışında kalmalıdır. Sonraki aşamada portlar yerleştirilip, Trendelenburg pozisyonu verilir ve robot hastaya yaklaştırılıp portlara tespit edilir.

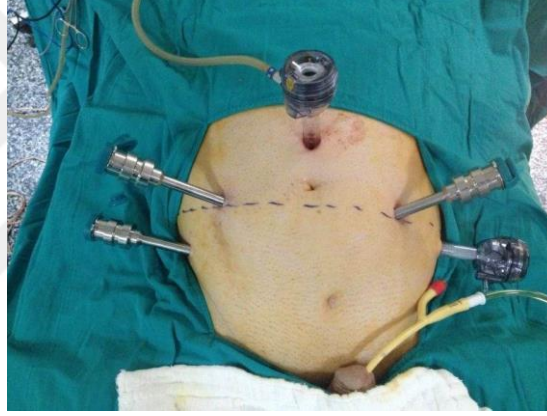
2.2.7.5.2 Cerrahi Teknik

Robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) operasyonu, transperitoneal veya ekstraperitoneal yoldan yapılabilir. Her iki yaklaşımın da kendisine özgü avantajları bulunmakla beraber, transperitoneal yaklaşım en sık olarak tercih edilmektedir.

2.2.7.5.2.1 Portların yerleştirilmesi

Umbilikusun hemen kranialinden Veress iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulup (bazı olgularda Hasson tekniği ile açık olarak) trokar yerleştirilerek, intraperitoneal bölge kamera ile görüntülenir. İnsüflasyon basıncı 15-16 mm Hg'de tutulur. Diğer trokarlar doğrudan laparoskopik görüş altında umbilikusa yakın yerleştirilen 12 mm trokardan girilen kamera kullanılarak yerleştirilir. Radikal prostatektomi için dört kollu da Vinci robot sisteminde genellikle 6 trokar kullanılmaktadır: 1 kamera portu, 3 robotik port ve 2 asistan portu. Tüm robotik trokarlar arasında yaklaşık 8 – 10 cm mesafe olması gereklidir. Bu mesafe

robot kollarının maksimum hareket kolaylığını sağlar ve çarpışmalarını önler. Ayrıca çalışma alanına aletlerin serbestçe ulaşılabilmesi için trokar giriş yerleri ile simfizis pubis arasındaki mesafenin 20 cm'i geçmemesi önerilir. Robotun dördüncü kolunun portu hastanın sağ veya sol alt kadrana yerleştirilebilir. Bu kol cerrah konsolundan kontrol edilir ve genellikle doku retraksiyonu için kullanılır. Bu düzende alt kadrana, anterior superior iliak krista ile pararektal robot portu arasına 12 mm künt trokar asistans için yerleştirilir. Kamera ile sol robotik port arası mesafede ve yaklaşık 8 cm kraniyale doğru da 5 mm trokar ikinci asistan portu olarak yerleştirilir. Ameliyat masasında yer alan asistan tarafından bu portlar aspirasyon, sütür transferi ve kesilmesi, retraksiyon, veya klip uygulamaları için kullanılır. Görüntüleme için düz (0°) veya açılı (30°) lens kullanılabilir ve ameliyatın çeşitli safhalarında değiştirilebilir.



Resim 1. Robot yardımlı radikal prostatektomide portların yerleşimi

2.2.7.5.2.2 Retzius Boşluğunun Oluşturulması ve Prostatın Ortaya Çıkarılması

Periton insizyonu her iki medial umbilikal ligamanın hemen lateralinden aşağıya doğru yapılır ve uzatılır. Daha sonra her iki yandaki bu insizyonlar mümkün olduğunca orta hatta umbilikusa doğru birleştirilerek urakus kesilir. Yağ içeren gözenekli doku planında yapılan diseksiyon ile mesane anterior abdominal duvardan ayrılır. Retzius boşluğu künt diseksiyon ile ortaya çıkarılır. Prostatın anterior yüzeyindeki yağ dokuları keskin diseksiyon ve elektrokoter ile temizlenirken, bipolar koter ile ortaya çıkan dorsal venöz pleksusun yüzeysel dalları koterize edilebilir. Prostatın apikal ve lateral kısımlarına uzanan levator kas lifleri endopelvik fasya ve puboprostatik ligamanlar kesildiğinde görülür. Dikkatli bir şekilde

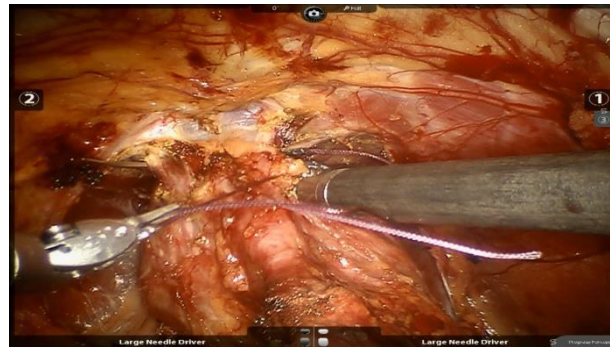
ve künt disseksiyon ile bu lifler prostat yüzeyinden ayrılarak prostat-üretra bileşkesi ortaya çıkarılır.



Resim 2. Retzius boşluğunun ortaya konulup prostatın ortaya çıkarılması

2.2.7.5.2.3 Derin Dorsal Ven Pleksusunun Bağlanması

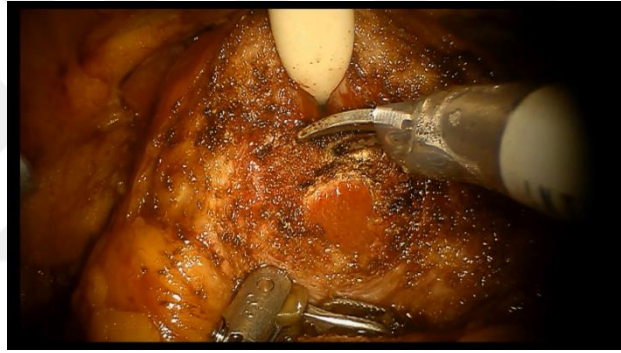
Derin dorsal venöz pleksus (DVP), poliglaktin 2-0 suture kullanılarak bağlanır. DVP altından horizontal biçimde iğne geçirilirken üretranın anteriorunda kalınmalıdır. Suture iğnesine DVP'nin kalınlığına bağlı olarak şekil verilebilir. Üretral Foley kateter bu suture geçirilirken ileri-geri hareket ettirilerek de kontrol sağlanabilir. DVP sutureunun mümkün olduğunca pubise yakın ve prostat apeksinden uzak bağlanmasına gayret edilmelidir. Böylece apikal prostat dokusunun içerisine girilme riski DVP'nin kesilmesi sırasında azalır.



Resim 3. DVP'nin bağlanması

2.2.7.5.2.4 Mesane Boynunun Disseksiyonu ve Kesilmesi

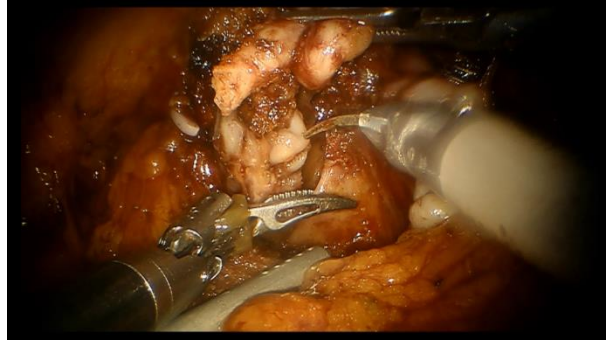
Prostat ile mesanenin birbirinden ayrılması, radikal prostatektominin önemli aşamalarından biridir. Bu aşamada prostat ve mesanenin bütünlüğü bozulmamalıdır. Prostat-mesane bileşkesinden yağ dokuları temizlendikten sonra 30° optik kullanılarak tam orta hattan mesane boynu kesilmeye başlanır. Kesme işlemi sırasında detrüssör liflerinin görülmesi ve bu görüntü takip edilerek devam edilmesi gerekir. Mesane boynu açıldığında robot kolu tarafından foley sonda alınıp traksiyona alınır ve mesane boynunun kalan kısmı olan lateralleri kesilir. Prostat bazal kısmı ile detrüssörün en dıştaki liflerinin birleşme hattı ortaya konduktan sonra burası da kesilerek mesane prostattan tamamıyla ayrılır. Bu plandan disseksiyona devam edilince duktus deferenslerin ampulla kısımları ve seminal veziküller ortaya konulur.



Resim 4. Mesane boynunun disseksiyonu ve kesilmesi

2.2.7.5.2.5 Seminal Veziküllerin Disseksiyonu ve Prostat ve Rektum Arasındaki Planın Oluşturulması

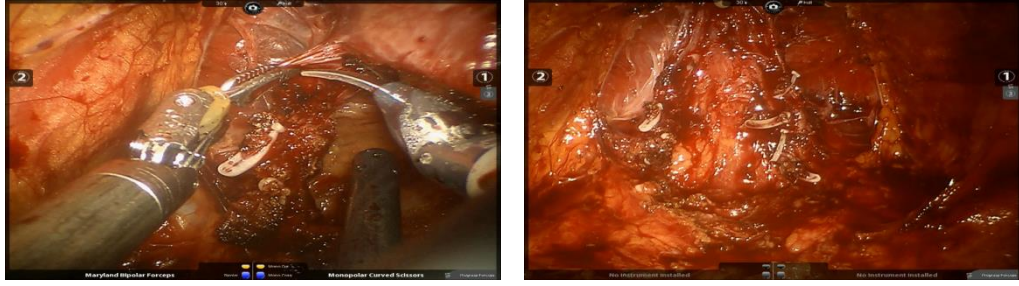
Duktus deferensler orta hatta tanımlandıktan sonra kesilir ve onların kılavuzluğunda seminal veziküller disseke edilir. Sinirlere yakın komşuluk nedeniyle seminal veziküllerin uç ve yan kısımlarında koterizasyondan kaçınılmalıdır. Duktus deferens ve seminal veziküllerin disseksiyonundan sonra rektum ile prostat arasında plana girilir. Denonvilier fasyası kesilip rektum önündeki yağlı dokular görünür hale getirilir. Prostat apeksine doğru bu alandan ilerlenir.



Resim 5. Duktus deferens ve seminal veziküllerin disseksiyonu

2.2.7.5.2.6 Lateral Pediküllerin Kontrolü ve Nörovasküler Demetin Disseksiyonu

Lateral prostatik vasküler pediküller posterior disseksiyon tamamlandığında her iki tarafta sütun biçiminde yapılar olarak ortaya çıkar. Vasküler pediküllerin kontrol edilmesi için çok sayıda teknik önerilmiştir. Ancak bu aşamada hemen herkes termal enerji kullanımını minimumda tutma konusunda hemfikirdir. Bu amaçla pediküllerin kontrolünde hemostatik polimer klipler (Hem-o-Lok®), sütur bağlama yöntemleri veya bulldog klemp uygulanabilmektedir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, vasküler pediküller kesildikten sonra nörovasküler demetin prostattan tümüyle ayrılması sırasında termal enerji kullanılmasından ve nörovasküler demetin aşırı traksiyonu ve ezilmesinden kaçınılmalıdır. Posterolateralde kalan bağlantılar da prostatın yüzeyinden keskin ve künt disseksiyon ile ayrılarak nörovasküler demet distal yönde apekse kadar serbestleştirilmelidir. Nörovasküler demetin serbestleştirilmesi sırasında cerrahi sınır pozitifliğinin önlenmesi için intrafasyal aralığa girmekten kaçınılabilir. Nörovasküler demet, prostatı saran iki ayrı fasyal yapı arasında, yani levator fasya ile prostatik fasya arasında diseke edilir. Maryland bipolar forseps kullanılarak nörovasküler demet stabilize edilirken, monopolar makas bir disektor gibi kullanılarak her iki fasya arasında bir alan oluşturularak genişletilir. Bu interfasyal plan prostatın posterolateral kısmına doğru ilerletilerek nörovasküler demet ile daha önceden kesilmiş olan Denonvillier fasyası ucu arasında bir oluk meydana getirilir. Seminal veziküllerin karşı tarafa doğru traksiyonu ile prostatik pedikülün kalan son bağlantıları yukarı doğru çekilir ve hazırlanan oluktan konulan bir Hem-o-lok klip ile kontrol edilir. Kavernöz sinirlerin çoğunluğunu koruyabilmek amacıyla disseksiyon prostatik fasyaya yakın kalarak sürdürülür.



Resim 6. Nörovasküler demetin disseksiyonu

2.2.7.5.2.7 Dorsal Ven Kompleksi ve Üretranın Kesilmesi

DVP, kanama kontrolü için konulmuş olan süturun hemen proksimalinden kesilir. Bu aşamada prostatik apekse yanlışlıkla girilmemesine dikkat edilmelidir. Önceden yerleştirilen süturun yeterli hemostaz sağlamadığı görülürse venöz sinusler kendi üzerine tekrar sütüre edilerek kanama engellenebilir. Üretral foley kateter bir miktar geri çekilerek prostatik apeks ile üretra sınırı tanımlanır. Böylelikle yeterli üretra bırakılarak anterior yüzü makas kullanılarak kesilir. Bu aşamada üretranın posterolateral tarafında seyreden nörovasküler demetler korunmalıdır. Üretranın posterior kısmı kesilirken de prostatik apeksin posterior sınırı açıkça belirlenmelidir. Aksi takdirde, posterior prostatik apeksin üretranın arkasına doğru uzandığı durumlarda prostat kesilerek iyatrojenik cerrahi sınır pozitifliğine neden olunabilir. Prostat ile rektum arasındaki plan daha önceden serbestleştirilmiş olduğu için, üretra kesildikten sonra genellikle başka diseksiyona gerek olmaz ve prostatektomi spesimeni serbest kalır.

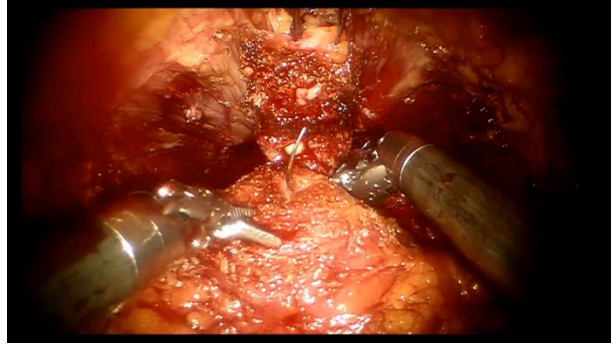
Spesimen laparoskopik torba içerisine konarak karın üst kadrın boşluğunda muhafaza edilir ve torbanın ağzını sıkıştıran bağın ucu 12 mm porttan çıkarılarak klemp ile askıya alındıktan sonra anastomoz aşamasına geçilir.



Resim 7. Üretranın kesilmesi

2.2.7.5.2.8 Vezikoüretral Anostomoz

Başarılı bir vezikoüretral anastomozun öncelikli aşaması Denonvillier fasyasının mesane ve üretra posteriorunda kalan kesik uçlarının bir katman oluşturacak şekilde güvenli biçimde yaklaştırılması ve stabilize edilmesi, böylelikle de anostomoz hattında gerilimin azaltılmasıdır. Bu aynı zamanda mesane ve üretra mukozalarının düzgün biçimde karşılıklı gelmesini de kolaylaştırır. Bu tür rekonstruksiyon 2006'da Rocco sutureunun tarif edilmesi ile daha yaygın kullanılır hale gelmiştir (138). Erken post-operatif kontinans başarısına katkısı tartışmalı olmakla birlikte anostomozun gerilimsiz olmasına yardımcı olması ve hemostaz sağlaması açısından yararı olduğu konusunda görüş birliği vardır. Mesane duvarı posteriorunda Denonvillier fasyasının kesik kenarından geçirilen 20 cm uzunlukta, 3-0 emilebilir monofilaman suture üretral güdüğün altında kalan Denonvillier fasyası kesik ucundan geçirilir. Bu sutureun çekilerek bağlanması ile mesane boynu ile üretra birbirine yaklaştırılır. Van Velthoven ve arkadaşlarının 2003'te tanımladığı özgün yöntemde anostomoz tek düğümlü sürekli suturele yapılmaktadır (139). Bu suture, SH ve ya RB-1 iğneli iki adet 18 cm uzunluktaki monokril suturelerin arka uçları birbirine düğümlenerek hazırlanır. Van Velthoven tarafından tarif edilen yöntemde her iki suture de geçildikten sonra solda ve sağda mesane tarafından geçen kısımları yavaşça çekilerek mesane posterioru ve üretra birbirine yaklaştırılır ve suture gerginleştirilir. Bu yöntemin yararı mesane boynu ve üretra birbirine yaklaştırılırken gerilimin yaklaşık 10 suture noktasına yayılmasıdır. Ayrıca, sadece tek düğüm ile sızdırmaz bir anostomoz yapılabilen daha basit bir yöntem olduğu söylenebilir. Bu yöntem ile yapılan vezikoüretral anostomozda önceden hazırlanmış Van Velthoven sutureu yerine posteriorda saat 6 hizasından başlayarak her iki yöne doğru ilerletilen iki adet V-Lock suture de kullanılabilir. Bu sutureun özelliği milimetrik çıkıntıları sayesinde bir defa yerine oturtulduğunda geri kaymamasıdır. Sağ tarafta saat 5 hizasında mesaneden başlayıp üretradan geçen 2 suture ve sol tarafta saat 7 hizasında aynı şekilde konulan 2 suture geçişinden sonra, bunlar yavaşça laterale doğru çekilerek mesane ve üretranın birbirine yaklaşması ve suturelerin yerine oturması sağlanır. Daha sonra sol taraftaki suture kontinü olarak saat 12 hizasına kadar getirilir. Aynı işlem sağ tarafta yapılır ve saat 12 hizasında 2 suture birbirine bağlanır. Bu aşamayı düğüm atmadan bırakan cerrahlar da vardır. Anastomotik sutureler geçirilirken foley kateter yol gösterici olarak kullanılır. Anastomoz sona erdikten sonra yeni bir 18 F üretral kateter rahatlıkla geçirilir ve balonu 10-15 ml distile su ile şişirilir. Vezikoüretral anostomoz yapıldıktan sonra mesane 150- 200 ml kadar izotonik sıvı ile doldurularak mesane irrige edilir ve sızıntı testi yapılır.



Resim 8. Vezikoüretal anostomozun yapılması

2.2.7.5.3 Komplikasyonlar

Robot yardımlı radikal prostatektomide ameliyat masası aşırı trendelenburg pozisyonunda olmasından dolayı sürekli aynı pozisyonunda kalan hastada; akciğer ve kalp fonksiyonları ile ilgili sorunlar, kafa içi basıncının artması, ödem ve göz içi komplikasyonlardan kaçınmak için anestezi ekibi tarafından hastanın yakın takibi önemlidir. Yine hastanın beden ağırlığı omuzlara ve hastayı sabitleyen bantlara yansımaya bağlı olarak bu alanlarda basıya bağlı sinir hasarları görülebilmektedir. Bu nedenle bası bölgelerine jel yastıkların konması önemlidir.

Ameliyat sırasında rektum, mesane ve iliak damarların yaralanmaları gözlenebilmektedir. Ameliyat sırasında kanamalar en sık dorsal ven kompleksi, lateral pediküller ve port yerlerinden olmaktadır. Bu nedenle ameliyat sonunda karın içi basınç düşürülmeli ve kanama kontrolü yapılmalıdır. Yine batin duvarında oluşabilecek ve genellikle ameliyat sonrası farkedilen kanamalar açısından dikkatli olunmalıdır.

2.2.7.5.4 Onkolojik Sonuçlar

Robot yardımlı prostatektomide dokunma hissinin olmaması nedeniyle cerrahi sınır pozitifliğinin daha fazla olabileceğinden korkulmuştur. Robotik radikal prostatektomi operasyonu nispeten yeni yapılmakta olan bir operasyondur, ancak robotik radikal prostatektomi operasyonu hızla gelişmekte ve yeni cerrahi teknikler rapor edilmektedir. İlk dönemlerde rapor edilen cerrahi sınır pozitifliklerinin yerine son dönemlerde yerini oldukça düşük cerrahi sınır pozitiflikleri rapor edilmeye başlanmıştır (140). Erken çalışmalarda %2'den %59'a varan geniş yelpazede cerrahi sınır pozitiflikleri bildirilmiştir (141). Patel ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sınır pozitifliği T2, T3a, T3b ve T4 tümörlerde sırasıyla

%5.7, %29, %20 ve %33 olduğu ve bu cerrahi sınır pozitifliklerinin %23'ü apekte, %14,5'i mesane boynunda, %36,7'si posterolateralde ve %26'sının multifokal olduğu bildirilmektedir (142). Guillonnet ve arkadaşlarının 1000 vakalık laparoskopik radikal prostatektomi çalışmasında ise cerrahi sınır pozitifliği pT2 tümörlerde %15.5, pT3 tümörlerde %31.1, 36. ayda PSA rekürrensini %9,5 olduğu bildirilmektedir (143).

2.2.7.5.5 Fonksiyonel Sonuçlar

Son yıllarda robotik radikal prostatektomi operasyonlarından sonra yüksek idrar kontrol oranları rapor edilmektedir. Robotik cerrahideki üç boyutlu görüntü yardımı ile prostat apeksinin daha iyi diseksiyonu yapılabilmektedir. Sonuçta hem üretral sfinkter daha iyi korunmakta hemde daha uzun bir fonksiyonel üretra elde edilebilmektedir. Nispeten yeni uygulanmaya başlanan anterior ve posterior rekonstrüksiyonlar ile daha iyi kontinans oranları elde edildiği bildirilmektedir. Patel ve arkadaşlarının çalışmasında kontinans oranlarının 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla % 47, %78, %89, %92 ve %98 olduğu bildirilmiştir (142). Badani ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 12. ayda %93'ünde kontinans olduğu bildirilmiştir (144). Ahlerig ve arkadaşları, 140 hastanın analizinde 3. ayda hastaların %76'sının kontinans olduğunu belirtmiştir (145).

Radikal prostatektomi operasyonlarından sonra erektil disfonksiyon, nörovasküler demete direkt travma, elektrokoter kullanımına bağlı termal hasar veya sinirlerin traksiyonuna bağlı neuropaksi neticesinde oluşabilmektedir. Hastanın yaşı, operasyon öncesi cinsel fonksiyon durumu ve cerrahi teknik, hastanın operasyon sonrasındaki erektil durumunu belirleyen temel faktörlerdir. Robotik cerrahinin gelişimi ile birlikte prostatın anatomisi daha iyi tanımlanmış, prostat bezinin çevresindeki nörovasküler yapıların ve fasyaların anatomisi daha iyi anlaşılmıştır. Menon ve arkadaşlarının serisinde hastaların ameliyattan 12 ay sonra %70'inde ereksiyonun olduğu ve bu hastaların da %50'sinin ereksiyon artırıcı ilaç kullandığını belirtmişlerdir (146). Shah ve arkadaşlarının serisinde minimum 3 aylık takipte hastaların %87.7'sinde normal ereksiyonun olduğu öne sürülmüştür (147). Badani 2766 hastalık serisinde potens koiti yapabilme olarak belirlediklerinde 12. ayda %79,2 hastanın potent olduğunu belirtmektedir (144).

Son dönemdeki çalışmalarda yeterince deneyimli olan ellerde retropubik radikal prostatektomi, laparoskopik radikal prostatektomi ve robot yardımlı radikal prostatektomi arasında onkolojik ve fonksiyonel açıdan farklılık olmadığının vurgulandığını unutmamak gerekmektedir.

2.3 Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Prostat MRG

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), 1980'lerden beri prostat bezi ve çevresindeki yapıların invaziv olmayan değerlendirmesi için kullanılmıştır. Başlangıçta, prostat MRG sadece T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak morfolojik değerlendirmeye dayalıydı ve öncelikli rolü biyopsi ile kanıtlanmış prostat kanserli hastalarda lokal evrelemeydi. Bununla birlikte, benign prostat dokusu, klinik anlamsız prostat kanseri ve klinik anlamlı prostat kanserini ayırt etmek için sınırlı bilgiler sağlamıştır.

Teknolojideki (yazılım ve donanımdaki) ilerlemeler, T2 ağırlıklı görüntülemeyi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve onun türevi görünen difüzyon katsayısı (ADC), dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG) ve bazen de MR proton spektroskopisi gibi diğer tekniklerle fonksiyonel ve fizyolojik değerlendirme ile birleştiren multiparametrik MRG (mpMRG) geliştirilmesine yol açmıştır. Bu teknolojik gelişmeler mpMRG ile artan bir yorumlayıcı deneyimi ile birleştğinde, prostat kanseri tedavi ve takibinde zorlukları ele almak için önemli ölçüde geliştirilmiş tanı yeteneklerine sahip olunmuştur. Bu yetenekler; 1) Mortalite oranını azaltmak için kritik olan klinik olarak anlamlı kanserin saptanma oranını arttırmak ve 2) Gereksiz biyopsi ve tedaviyi azaltmak için iyi huylu hastalıklarda ve durağan seyirli malignitelerde güveni arttırmaktır.

Sonuç olarak, prostat MRG'nin klinik uygulamaları sadece evrelemeyi değil; aynı zamanda tümör tespiti, lokalizasyonu, karakterizasyonu, risk sınıflandırması, izlemi, fokal terapiler ve radyoterapi, şüphelenilen nüksü ve biyopsi için görüntü kılavuzluğunu da içerecek şekilde genişlemiştir.

2007 yılında akademik araştırmacılar ve endüstrinin önemli liderlerini bir araya getiren Uluslararası Prostat MRG Çalışma Grubu kurulmuştur. Bu grup tarafından yapılan görüşmelerde, bir araştırma stratejisi geliştirilmiş ve MRG'nin yaygın kabulü ve kullanımı için bir takım kritik engeller belirlenmiştir. Engellerden en önemlisinin prostat MRG uygulanması, yorumu ve raporlanmasında aşırı çeşitlilik olduğu belirtilmiştir. Çok merkezli klinik değerlendirme ve uygulamanın kolaylaştırılması için daha fazla standartlaşma ve tutarlılık önerilmiştir.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği tarafından 2012 yılında PIRADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System) versiyon 1 (v1) yayınlanmıştır. Deneyimin artması ve bu alandaki hızlı ilerlemeler neticesinde bu skorum sisteminin bazı sınırlamaları ortaya çıkmıştır. Standardizasyonu dahada kabul edilebilir kılmak için 2014 yılında PIRADS v2

yayınlanmıştır. Günümüzde halen kullanılmakta olan skorlama sistemi PIRADS v2'dir. Ancak dahada geliştirilmesi ve eksik yönlerinin karşılanması için çalışmalar devam etmektedir.

2.3.1 Prostatın Radyolojik Anatomisi

Yukarıdan aşağıya doğru prostat; bazis (mesanenin hemen altında), mid ve apekten oluşur. Dört histolojik bölgeye ayrılır: (a) anterior fibromusküler stroma, glandüler doku içermez; (b) verumontanum proksimalini çevreleyen transizyonel zon (TZ), glandüler dokunun % 5'ini oluşturur; (c) ejakülatör kanalları çevreleyen santral zon (SZ), glandüler dokunun yaklaşık % 20'sini oluşturur; ve (d) periferik zon (PZ), glandüler dokunun % 70-80'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) geliştiğinde, TZ bez hacminin artan bir yüzdesini oluşturacaktır.

Prostat kanserlerinin yaklaşık % 70-75'i PZ ve % 20-30'u TZ'da ortaya çıkar. SZ'dan kaynaklanan kanserler nadirdir ve SZ'de saptanan kanserler genellikle PZ tümörleri tarafından invazyona sekonderdir.

T2 ağırlıklı görüntülerinde sinyal yoğunluğundaki konum ve farklılıklara bağlı olarak, TZ sıklıkla MR görüntülerinde SZ'dan ayırt edilebilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda, TZ'un BPH ile yaşa bağlı genişlemesi, SZ'un kompresyonuna ve yer değiştirmesine neden olabilir. TZ ve SZ'un kombinasyonunu ifade etmek için “santral gland” teriminin kullanılması, patolojik örnekler üzerinde görselleştirilen veya rapor edilen zonal anatomiyi yansıtmaması nedeniyle önerilmemektedir.

T2 ağırlıklı görüntülemelerde prostatı kısmen çevreleyen ince, karanlık bir kenar, sıklıkla “prostat kapsülü” olarak adlandırılır. Kanser ekstraprostatik ekstansiyonunun değerlendirilmesi için önemli bir yer işareti olarak hizmet eder. Aslında, prostatın gerçek bir kapsülü yoktur; daha ziyade, prostatik stromadan kaynaklanan fibromusküler dokunun dış bandını içerir. Anterior ve apikalde inkomplettir.

T2 ağırlıklı görüntülemelerde MRG'de prostatik psödokapsül (bazen “cerrahi kapsül” olarak da adlandırılır), TZ'un PZ ile arayüzünde ince ve karanlık bir çerçevedir. Histolojik değerlendirmede bu yerde gerçek bir kapsül yoktur ve bu görünüm sıkıştırılmış prostat dokusundan kaynaklanır.

Korpus kavernoza besleyen sinirler, inferior vezikal arterden gelen arteriyel dallar ve eşlik eden damarlar ile ilişkilidir. Prostatın iki tarafında posterolateralde saat 5 ve 7'de

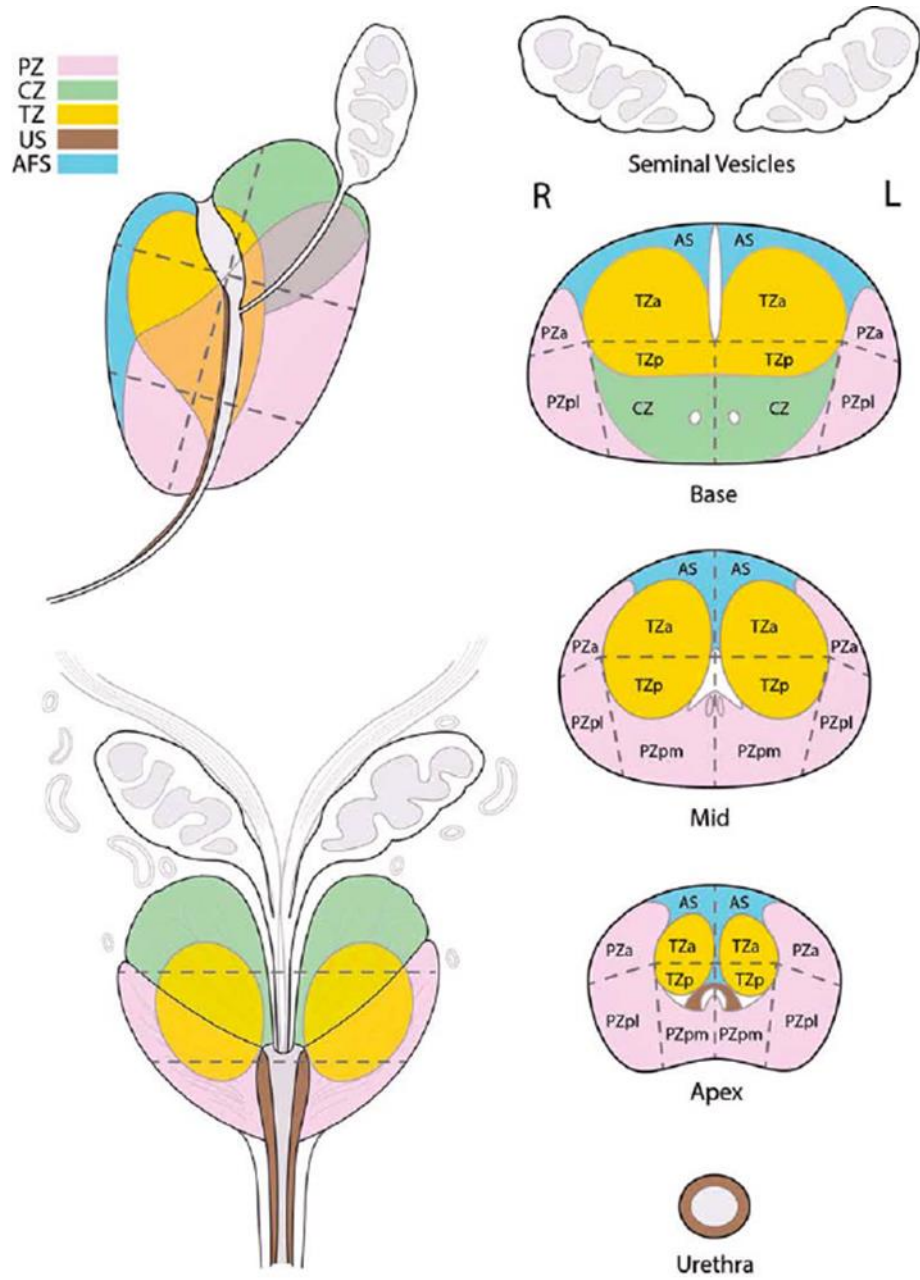
nörovasküler demetleri oluştururlar. Apeks ve baziste, küçük sinir dalları prostat çevresini sarar ve kapsülün içinden geçerek, kanserin ekstraprostatik yayımı (EPY) için potansiyel bir yol oluşturur.

PIRADSv2’de kullanılan, Avrupa Konsensus Toplantısı ve ESUR 2012 Prostat MRG Rehberi’nden uyarlanan bir segmentasyon modeli bulunmaktadır. Bu modele göre bölge haritalandırmasında otuzdokuz bölge bulunmaktadır. (Prostat için otuzaltı, seminal veziküller için iki ve dış üretral sfinkter için bir) Bu haritanın kullanımı; radyologların, ürologların ve patoloğların MRG raporlarında açıklanan bulguları lokalize etmelerini sağlamakta ve hastalar ile biyopsi ve tedavi seçenekleri hakkında tartışmalar için değerli bir görsel yardımcı olmaktadır. Prostat ve ilgili yapıların bölgelere bölünmesi, raporlamayı standartlaştırmakta ve MR hedefli biyopsi ve tedavi, patolojik korelasyon ve araştırma için kesin lokalizasyonu kolaylaştırmaktadır. Tümör konturları, prostatın glandüler yüzeyi ve nörovasküler demetler, eksternal üretral sfinkter ve mesane boynu gibi komşu yapılar arasındaki ilişkiler, periprostatik doku koruyucu cerrahi için değerli bilgiler olduğundan, Bölge Haritası ayrıca cerrahi diseksiyon için yararlı bir yol haritası sağlayabilmektedir.

2.3.2 Tetkik İçin Hazırlık

Genel MRG tetkik prensipleri ve intravenöz gadolinyum içeren kontrast madde kullanımının kontrendikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Pelvik MRG incelemelerde barsak peristaltizmine bağlı oluşan hareket artefaktlarının azaltılması için spazmolitik ajanların kullanımı önerilmektedir. (148) Prostat bezinin aşağı pelvik yerleşimli olması ve ince barsak anslarından uzak olması nedeniyle hareket artefaktları ile daha az karşılaşmaktadır. Hiyosin-n-butilbromür (HBB) kullanımının multiparametrik prostat MRG incelemede T2 ağırlıklı görüntülerde görüntü kalitesini artırdığı ve MRG öncesi rutin hasta hazırlığında kullanılabileceği bildirilmiştir. (149) Bu amaçla tetkikten hemen önce hastaya 1 ampül intravenöz HBB uygulanabilir.

3T MRG cihazlarında endorektal koil yerine vücut koili kullanımı hastalar tarafından daha iyi tolere edilmekte olup tetkik zamanını ve maliyetini azaltmaktadır. (150) Endorektal koil kullanımı ise rektum ve prostat hareketleri için mekanik bariyer oluşturabilir. Rektal distansiyonun artmış rektal hareket ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (151) Bu nedenle endorektal koil kullanılmadığında T2 ağırlıklı görüntüler, DAG ve dinamik kontrastlı görüntüler hareket artefaktlarından etkilenebilir. Rektal distansiyon özellikle DAG kalitesini olumsuz etkileyerek 3T görüntülemeye artmış duyarlılık artefaktlarına yol açabilir.



Şekil 2: PIRADSv2'ye göre MRG'de prostatın Bölge Haritası

Rektal distansiyon T2 ağırlıklı görüntülerde de hareket artefaktlarını artırarak görüntü kalitesini bozmaktadır. Bu nedenle multiparametrik prostat MRG öncesi barsak temizliği uygulanması görüntü kalitesini artırabilir. (152)

Multiparametrik prostat MRG öncesi ejakulasyon kısıtlamasının seminal veziküllerin hacmini artırarak seminal vezikül invazyonunun değerlendirilmesinde görüntü kalitesini artırdığı bildirilmiştir. (153)

Prostat biyopsisi geçirmiş olgularda biyopsi ile ilişkili kanamanın görüntü kalitesini etkilememesi için MRG incelemesi en az 4-6 hafta sonra, MR spektroskopi ise 8-10 hafta sonra yapılmalıdır. (154)

2.3.3 1.5 Tesla Multiparametrik Prostat MRG

MpMRG incelemesi 1,5 Tesla (T) veya 3 T MRG cihazlar ile yapılabilir, ancak sağladığı yüksek sinyal/gürültü oranı nedeniyle 3 T cihazlar daha çok tercih edilmektedir. Kurulumu yapılan 3 T cihaz sayısı her geçen gün artmakla birlikte, halen 1,5 T MRG cihazı çok daha yaygın olarak bulunmaktadır ve standardizasyonları daha kolaydır.

1,5 T cihazlarda, T2A'da özellikle benign hiperplazik nodül ile tümör ayrımını doğru yapabilmek ve küçük lezyonların görülebilirliği için, bu sekansın yeterince yüksek sinyal/gürültü oranı ile yüksek uzaysal çözünürlükte olması gereklidir. Bu nedenle görüntülerin artefaktlı, gürültülü veya bulanık olduğu durumlarda, artefakt nedeni çözülünip, en azından iyi bir aksiyal kesit elde olunana kadar sekans tekrarlanmalıdır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, yüksek hücresel yoğunluklu tümör dokusunu normal parankimden ayırmada en kullanışlı sekanstır. Difüzyon kısıtlılığı gösteren kanser hiperintens odak şeklinde görüntülenirken, diğer normal dokular hipointens olarak izlenir. PIRADSV2 dokümanına göre b değeri en az 1400 sn/mm² olmalıdır. Optimum b değeri kullanılan cihazın manyetik alan gücüne ve yazılımına göre farklılıklar gösterebilir. Her merkez kullandığı cihaz için kendi optimum b değerini belirlemeli ve 1400-2000 sn/mm² aralığında mümkün olan en yüksek b değerini seçmelidir. Çünkü b değeri yükseldikçe prostatit gibi benign lezyonlar daha da baskılanırken, malign odaklar parlamaya devam ederler. (155) Ancak, yüksek b değerli DAG'nin en önemli dezavantajı düşük sinyal ve yüksek gürültüdür. 1,5 T cihazlarda bu sorunu aşmak için artan süre pahasına veri toplama sayısı (number of excitation, NEX) yüksek tutularak sinyal/gürültü oranı iyileştirilebilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile birlikte üretilen ADC (apparent diffusion coefficient) haritası görüntüleri de incelenmelidir. Difüzyon kısıtlılığı gösteren malign lezyonlar gri skala ADC haritasında hipointens olarak izlenir. Prostat kanserinde ADC değerleri Gleason skoru ile ters korelasyon göstermektedir. Periferik zonda klinik olarak anlamlı kanserlerin ayırımında, 750-900 µm²/sn eşik ADC değerinin kullanılması yardımcı olabilir. Ancak kullanılan b değerine, MR cihazının manyetik alan gücüne ve markasına göre, ADC eşik değerleri farklılıklar gösterdiğinden, 1,5 T MR ile çalışan her merkez kendi deneyimine göre eşik değerini belirlemelidir.

Dinamik kontrastlı MR, lezyon karakterizasyonunda ve radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası olgularda rekürrensin değerlendirilmesinde yararlı bir incelemedir. Gadolinyum bazlı kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında hızlı T1A gradyent eko sekanslar alınır. Yağ baskılama ve çıkarma tekniklerinin kullanılması önerilir. Genellikle prostat kanseri erken artmış boyanma gösteren ve hızlı yıkanan lezyon şeklinde izlenir. Basit görsel değerlendirme erken boyanmayı belirlemek için çoğu zaman yeterlidir. Ek olarak basit renkli parametrik haritalar ve sinyal intensitesi - zaman eğrileri değerlendirmede yardımcı olabilir. Kullanılan 1,5 T cihazın bu hızlı sekansı alabilecek yazılım ve donanıma sahip olması çok önemlidir. Çünkü tümörün erken boyanmasını yakalayabilmek için temporal çözünürlüğün en çok 10 sn olacak şekilde ayarlanması gereklidir.

MpMRG için en az 1,5 T manyetik alan gücünde cihazlar kullanılmalıdır. 3 T cihaz kullanımının en temel avantajı manyetik alan gücüyle doğrusal olarak artan yüksek sinyal/gürültü oranlarıdır. Buna karşın

1,5 T cihazlar suseptibiliteye ve sinyal heterojenitesine bağlı artefaktlara daha az duyarlıdır. Bu nedenle kalça protezli olgularda 1,5 T cihazlar tercih edilmelidir.

Endorektal koil kullanımı sinyal/gürültü oranında dramatik artış sağlamaktadır. Böylece MpMRG için yeterli uzaysal ve temporal çözünürlüğe sahip görüntüler elde olunabilir. Lezyon karakterizasyonunda, evrelemede (ekstraprostatik uzanımın ve seminal vezikül invazyonunun değerlendirilmesinde) ve radikal prostatektomize olgularda rekürrensin değerlendirilmesinde, diğer koil sistemlerine göre sahip olduğu sinyal/gürültü oranı avantajı nedeniyle tercih edilmektedir.

2.3.4 3 Tesla Multiparametrik Prostat MRG

3T sistemlerde vücut koili veya endorektal koil kullanımı ile inceleme yapılabilmektedir. Yüksek magnet gücü ile elde olunmuş 3T görüntülerde sinyal/gürültü oranı artmış olup tümörün tespiti daha rahatlıkla yapılabilmekte, kapsül, nörovasküler demet ve seminal veziküller ayırt edilebilmektedir. 3T MRG'de klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespiti için endorektal koil kullanımı ise tartışmalıdır. 3T MRG ile morfolojik (T2 ağırlıklı görüntüler) ve fonksiyonel görüntüleme (dinamik kontrastlı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), MR spektroskopisi) yapılabilmektedir.

3T MRG sistemlerinin yaygınlaşması ve yüksek manyetik alan gücü ile tanısallığın artması beklenmektedir. Teorik olarak, MRG sinyal gücü statik alan gücünün karesi ile orantılıdır ancak gürültü ise lineer olarak artar. Yüksek manyetik alanın

görüntüleme üzerindeki olumlu etkilerinin yanında, duyarlılığa bağlı artefaktlar ve sinyal heterojenitesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu etkileri önlemek için kullanılan metotlar tetkik zamanının uzamasına veya sinyal/gürültü oranının azalmasına yol açabilir. (156) PIRADS v2’de uygun tetkik parametreleri kullanıldığında hem 1,5 T hem 3T cihazlar ile yeterli ve güvenilir tümör tespitinin sağlandığı bildirilmiştir.

3T MRG’de endorektal koil ile vücut koili kullanımı karşılaştırıldığında, endorektal koil ile görüntü kalitesi ve lokalizasyonunun arttığı, deneyimli radyologlar için tümör evreleme performansının daha iyi hale geldiği bildirilmiştir. (157) 3T MRG’de kombine koil (vücut koili ve endorektal koil) kullanımı endorektal koil kullanılmayan incelemelere göre T2 ağırlıklı görüntülerde ve DAG’de daha fazla sayıda küçük tümör odaklarını ortaya koymaktadır. Sadece vücut koili kullanımının küçük boyutlu ancak klinik olarak anlamlı tümörlerin atlanmasına neden olabileceği bildirilmiştir. (150)

3T ile prostat MRG, prostat kanseri tespitinde ve evrelemesinde 3T sistemlerin daha yaygın hale gelmesiyle giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Endorektal koil kullanımı görüntü çözünürlüğünü artırarak daha küçük lezyonları ortaya koyabilir ancak klinik olarak anlamlı tümör tespiti için endorektal koil kullanımı tartışmalıdır. 3T ile MRG tetkik protokollerinin optimizasyonu ve ön hazırlık aşaması ile en iyi görüntü kalitesini elde etmek amaçlanmaktadır.

2.3.5 T2 Ağırlıklı Görüntüleme

Pelvik faz dizilimli koil ile prostat görüntülemesinde aksiyel ve koronal planlarda, 3-4 mm kesit kalınlığında ve 22-26 cm FOV ile T2 ağırlıklı görüntüler elde olunur. T2 ağırlıklı görüntüler prostat zonal anatomisinin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Periferik zon yüksek sıvı içeriğine bağlı olarak yüksek sinyal intensitesinde izlenirken, transizyonel zon stromadan zengin olması nedeniyle daha düşük sinyal intensitesindedir. Prostat kanserleri genellikle periferik zon yerleşimli yuvarlak veya düzensiz sınırlı, T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesinde odaklar olarak izlenir. (Resim 9) Prostatit, benign prostat hiperplazisi (BPH), hemoraji, tedavi sonrası değişiklikler kanseri taklit edebilir. Transizyonel zon tümörleri ise prostat kanseri olgularının yaklaşık %30’unu oluşturur ancak bu lezyonların transizyonel zonda mevcut BPH nodüllerinden ayrımı ve tespiti T2 ağırlıklı görüntülerde daha zordur. (158) Lokal evrelemede kapsül ve seminal veziküllerin değerlendirilmesi önemlidir. T2 ağırlıklı görüntülerde kapsül invazyonu, tümörün periprostatik yağ dokusuna uzanımı veya prostat kapsülünü temsil eden düşük sinyalli hattın bozulması ile tespit edilir. Nörovasküler

demet asimetrisi, nörovasküler demetin tümör tarafından sarılması, açılı veya irregüler kontur ekstraprostatik uzanımın diğer bulgularıdır. (159)



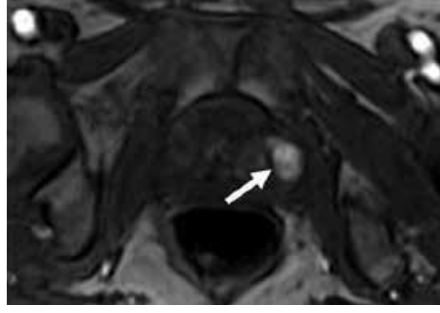
Resim 9. T2 ağırlıklı görüntülerde kapsül invazyonuna yol açan malign odak

2.3.6 Dinamik Kontrastlı Görüntüleme

Dinamik kontrastlı görüntülemelerde, intravenöz gadolinyum (0,1 mmol/kg) enjeksiyonu öncesi ve sonrası inceleme yapılır. Kontrast madde 4 mL/sn enjeksiyon hızı ile 5 sn enjeksiyon süresi ile uygulanır. Kontrast enjeksiyonunu takiben 15 mL serum fizyolojik verilir. Aksiyel yağ baskılı üç boyutlu görüntüler ile dinamik inceleme yapılır. 3 mm kesit kalınlığı ve 22-26 cm FOV ile görüntüler elde olunur. Dinamik görüntülemeye ilaveten geç fazda daha geniş FOV ile pelvik düzeyden geçen aksiyel yağ baskılı görüntülerin elde olunması pelvik yerleşimli lenfadenopati tespiti için yardımcıdır.

Tümörlerin vaskülarizasyonu heterojen olmakla birlikte dinamik kontrastlı görüntülemelerde tümörler genellikle erken ve hızlı kontrastlanma ile erken washout gösterir. Küçük boyutlu ve düşük dereceli tümörler ise kontrastlanmayabilir. Kontrastlı görüntülerde prostatit, hemoraji de tümör ile karışabilir. Transizyonel zonda, tümör ile BPH nodüllerinin ayrımı güç olabilir. BPH nodülleri genellikle erken kontrastlanır ancak yavaş washout gösterir. Subtraksiyon görüntülerin elde olunması kontrastlanmanın değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır. (Resim 10)

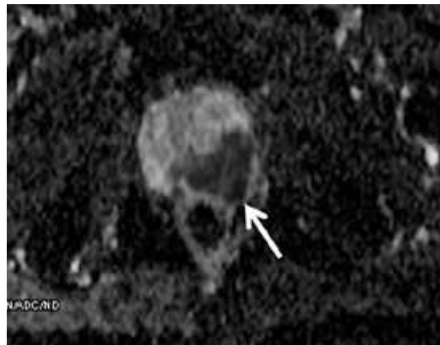
Prostat Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) versiyon 2 (PIRADSv2) ile tümör kontrastlanmasının değerlendirilmesi basitleştirilmiş olup fokal erken kontrastlanma varlığı veya yokluğu şeklinde inceleme yapılmaktadır. (160)



Resim 10. Aksiyel postkontrast görüntülerde erken kontrastlanma gösteren malign odak

2.3.7 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Aksiyel difüzyon ağırlıklı single-shot eko planar görüntüleme ile 4-5 mm kesit kalınlığında ve 23-25 cm FOV ile görüntüler elde olunur. Normal prostat parankimi glandüler dokudan zengin olup daha yüksek su difüzyon oranlarına sahiptir. Prostat kanserleri ise difüzyon kısıtlamasına bağlı olarak yüksek b değerli DAG'de yüksek sinyal intensitesinde, ADC haritalarında ise düşük sinyal intensitesinde izlenir. DAG, düşük sinyal/gürültü oranına sahip bir sekans olup duyarlılık artefaktları mevcuttur. Yüksek manyetik alan gücü ve yüzeyel koil kullanımı DAG'yi olumlu etkileyebilir ancak yüksek manyetik alan ile duyarlılık artefaktlarının artması incelemeyi güçleştirebilir. DAG'de yüksek b değerlerinin (1500-2000 s/ mm²) kullanımı ile görüntülerde sinyal/gürültü oranı azalmakla birlikte lezyon tespitinin arttığı bildirilmiştir. (161) Tümör agresivitesinin değerlendirilmesinde DAG yol gösterici olup ADC değerleri ile kantitatif bilgi sağlamaktadır (Resim 11). (162)



Resim 11. DAG ADC haritalarında belirgin difüzyon kısıtlaması gösteren malign odak

2.3.8 MR Spektroskopi

MR spektroskopi, sitrat, kolin ve kreatin gibi spesifik metabolitlerin konsantrasyonları hakkında bilgi sağlayarak prostat bezindeki biyokimyasal değişikliklerin değerlendirilmesine olanak verir. Normal periferik zon düşük seviyede kolin ve yüksek seviyede sitrat içerir ancak prostat kanserinde artmış kolin ile azalmış sitrat seviyeleri izlenir. Yüksek kolin/sitrat oranları daha agresif tümörler ile korelasyon göstermektedir. Rutin multiparametrik prostat MRG ile birleştirildiğinde MR spektroskopinin lezyon tespitini artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. (163) Ancak MR spektroskopi, PI-RADSv1’de seçmeli bir parametre iken, PI-RADSv2’de lezyon değerlendirmesini etkilemediği bildirilmiştir.

2.3.9 PIRADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System)

Prostat MRG incelemesinin ana amacı, klinik olarak anlamlı prostat kanserine karşılık gelen anormallikleri tanımlamak ve lokalize etmektir. MpMRG, prostat bezindeki yer ve dokuya bağlı olarak, orta ve yüksek dereceli ≥ 0.5 cc hacimleri olan kanserleri tespit edebilir. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı prostat kanserinin evrensel kabul görmüş bir tanımı yoktur.

PIRADS v2’de klinik olarak anlamlı kanserin tanımı, MpMRG’nin raporlamasını ve klinik ve araştırma uygulamaları için patoloji ile korelasyonu standardize etmeyi amaçlamaktadır. PIRADSv2 için klinik anlamlı kanser; histopatolojisi Gleason skoru ≥ 7 olması ve / veya hacim ≥ 0.5 cc olması ve / veya ekstraprostatik uzanım olması olarak tanımlanır.

PIRADSv2 değerlendirmesi, T2A, DAG ve DKG’de MpMRG bulgularının bir kombinasyonunun, prostat bezindeki her lezyon için klinik olarak anlamlı bir kanserin varlığı ile ilişkili olması olasılığına dayalı olarak 5 puanlık bir skala kullanmaktadır.

PIRADS 1 - Çok düşük (klinik anlamlı kanserin bulunma olasılığı çok düşüktür)

PIRADS 2 - Düşük (klinik anlamlı kanserin bulunma olasılığı düşüktür)

PIRADS 3 - Orta (klinik anlamlı kanserin varlığı şüphelidir)

PIRADS 4 - Yüksek (klinik anlamlı kanserin mevcut olması muhtemeldir)

PIRADS 5 - Çok yüksek (klinik anlamlı kanserin bulunması yüksek ihtimaldir)

Bir lezyona PIRADSv2 kategorisi atama sadece MpMRG bulgularına dayanmalıdır. Serum prostat spesifik antijen (PSA), dijital rektal muayene, klinik öykü veya tedavi seçimi

gibi diğer faktörleri içermemelidir. PIRADS 4 veya 5 lezyonlar için biyopsi düşünülmelidir. PIRADS 1 veya 2 için biyopsi düşünülmemesine rağmen PIRADSv2; laboratuvar/klinik öyküsü dahil olmak üzere MRG bulgularının yanı sıra diğer faktörleri de hesaba katması gerektiği için yönetim önerilerini içermez. Bu nedenle, PIRADS 2 veya 3 lezyonlar için biyopsi; MpMRG dışındaki faktörlere bağlı olarak uygun olabilir veya olmayabilir.

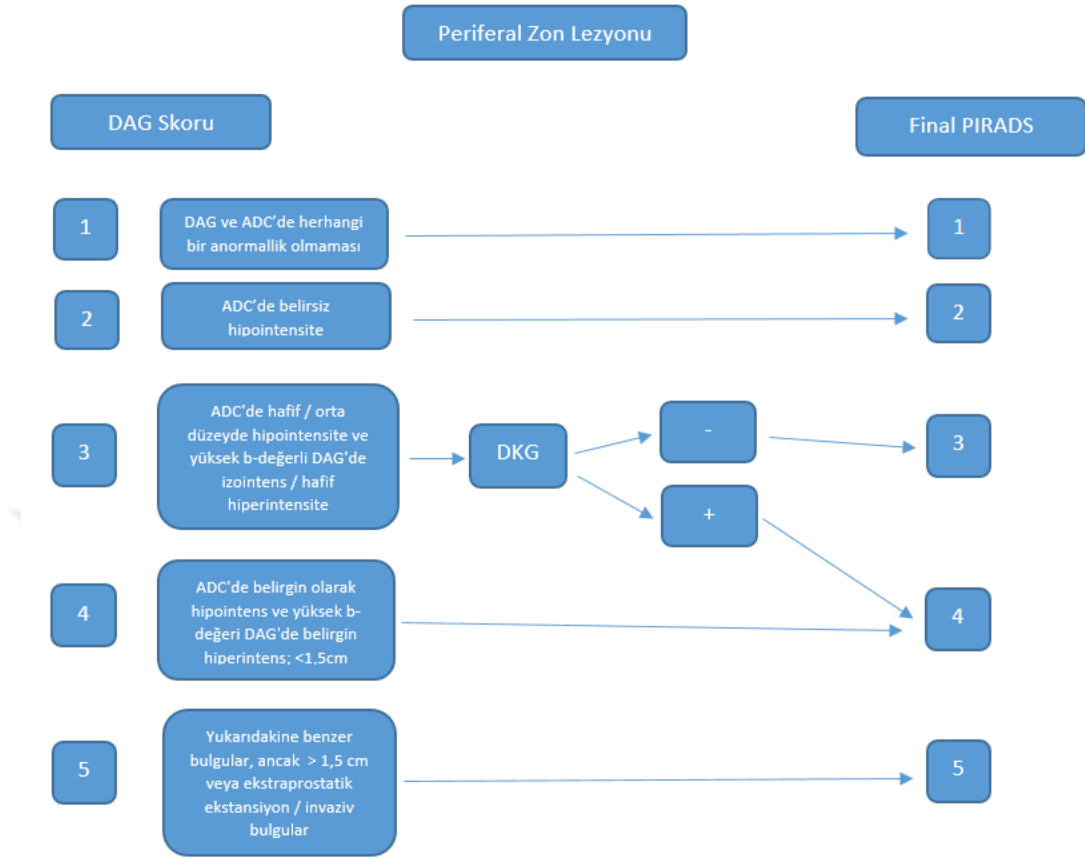
MpMRG ve MRG hedefli biyopsi ve müdahaleler alanında araştırmalar devam etmektedir. Biyopsi ve yönetim ile ilgili spesifik önerilerin ve/veya algoritmaların PIRADS'ın gelecekteki sürümlerinde yer alması beklenmektedir.

T2A ve DAG tanısal kalitede olduğunda, DKG PIRADS Değerlendirme Kategorisini belirlemede küçük bir rol oynar. Prostatit varlığında spesifik bir T2A veya DAG anormalliğine lokalize olmayan yaygın bir artış görülebilir ve bir lezyonda erken artışın yokluğu genellikle çok bilgi sağlamaz. Ayrıca DKG, bulgular düşük (PIRADS 1 veya 2) veya yüksek (PIRADS 4 veya 5) klinik olarak anlamlı kanser olasılığına sahip olduğunda genel değerlendirmeye katkıda bulunmaz. Bununla birlikte, DAG PZ'da PIRADS 3 lezyon olduğunda, pozitif bir DKG, bu bulgunun klinik açıdan önemli bir kansere karşılık gelme olasılığını artırabilir ve değerlendirme kategorisini PIRADS 4'e yükseltebilir.

Tablo 5: Periferik zon lezyonlarında PIRADS değerlendirme kategorisi atama

Periferik Zon			
DAG	T2A	DKG	PIRADS
1	Herhangi	Herhangi	1
2	Herhangi	Herhangi	2
3	Herhangi	-	3
		+	4
4	Herhangi	Herhangi	4
5	Herhangi	Herhangi	5

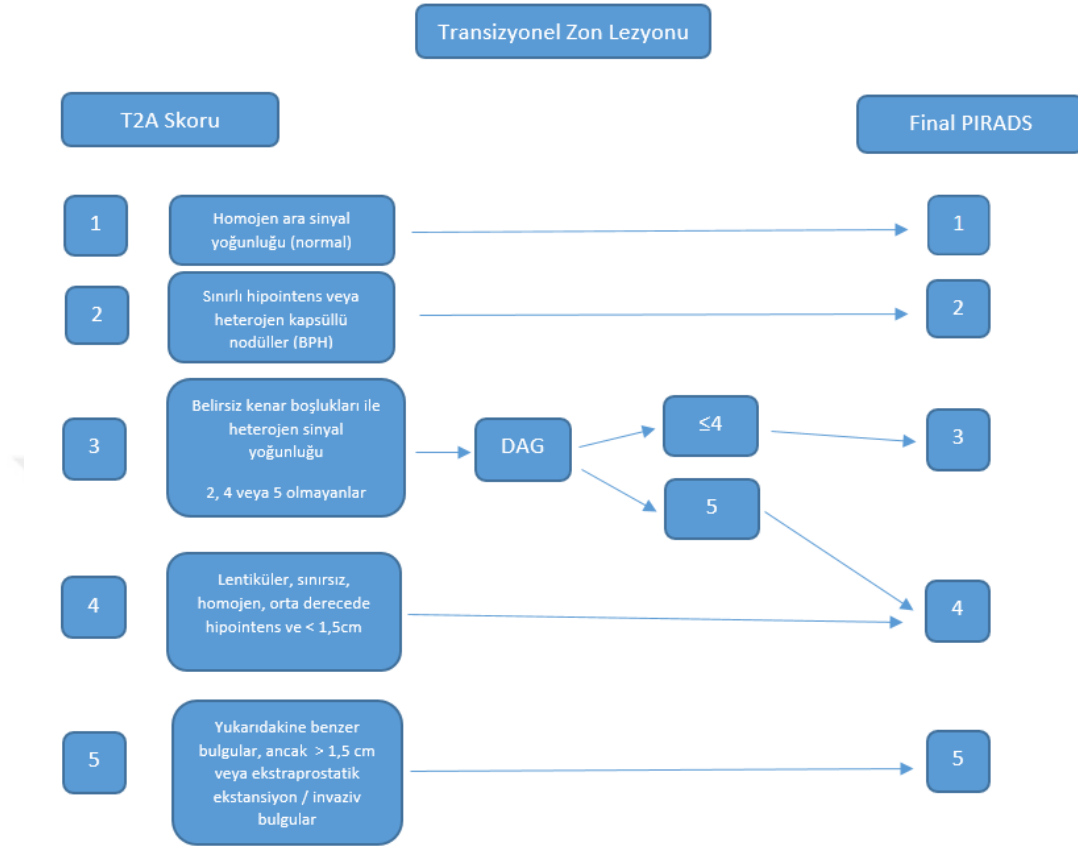
Şekil 3: Periferel zon lezyonlarında PIRADS değerdendirme kategorisi atama



Tablo 6: Transizyonel zon lezyonlarında PIRADS değerdendirme kategorisi atama

Transizyonel Zon			
T2A	DAG	DKG	PIRADS
1	Herhangi	Herhangi	1
2	Herhangi	Herhangi	2
3	≤4	Herhangi	3
	5	Herhangi	4
4	Herhangi	Herhangi	4
5	Herhangi	Herhangi	5

Şekil 4: Transizyonel zon lezyonlarında PIRADS değerlendirme kategorisi atama



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2012 ile Haziran 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda, evre 1 prostat kanseri tanısı ile radikal prostatektomi yapılan 919 hasta dahil edildi. Cerrahi prosedür olarak retropubik radikal prostatektomi ya da transperitoneal robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi (da Vinci Si System, Intuitive Surgical) uygulandı. Operasyon öncesi tüm hastalara aydınlatılmış onam formları ile bilgi verilip, onamları alındı. Operasyon öncesi PIRADS v2 2015 kriterlerine uygun Multiparametrik Prostat MRG (MpMRG) yapılmamış olan hastalar ile prostat kanseri sebebiyle daha önce radyoterapi ve/veya hormonoterapi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların operasyon esnasındaki yaşı, operasyon öncesi Prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, operasyon tipi, operasyon sonrası patoloji spesmeni uzman bir üropatolog

tarafından tekrar incelenerek elde edilen gleason skorları, lezyon lokalizasyonları, kapsül invazyonu, ekstraprostatik yayım, periferik cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu tutulumu, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (International Society for Urological Pathology - ISUP) derecesi, patolojik ve MpMRG T evreleri, operasyon öncesi MpMRG'leri uzman bir üroradyolog tarafından tekrar incelenerek elde edilen PIRADS skorları, lezyon lokalizasyonu, lenf nodu tutulumu, kapsül invazyonu, nörovasküler demet invazyonu, seminal vezikül invazyonu, lezyonların ADC skorları ve prostat hacmi değişkenler olarak belirlenip; veriler retrospektif olarak hasta kayıtlarından toplandı. Hastaların post operatif süreçteki takipleri incelendi ve bu dönemde PSA nüksü olup olmaması, ek tedavi alıp almadığı, peroperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişip gelişmediği, idrar kaçırma durumu ve erektil disfonksiyon varlığı kaydedildi.

Hastaların postoperatif dönemde PSA nüksü; EAU 2018 prostat kanseri kılavuzunda belirtildiği şekliyle operasyondan 4-6 hafta ve sonrasında bakılan PSA değerinin $> 0,2$ ng/mL olması olarak kabul edildi. Hormonoterapi, radyoterapi ve kemoterapiden herhangi birinin yada kombinasyonlarının postoperatif dönemde uygulanmış olması durumunda hastalar ek tedavi almış olarak kabul edildi. Postoperatif dönemde günlük 1 ve üzeri ped kullanımı olan hastalar idrar kaçırıyor olarak kabul edildi. Postoperatif dönemde vaginal penetrasyonu sağlayacak düzeyde ereksiyonu olmayan hastalar erektil disfonksiyonu mevcut olarak kabul edildi. Gleason skoru ve ISUP derecesi, uluslararası ürolojik patoloji topluluğunun 2014 yılındaki prostat karsinomundaki Gleason derecelendirmesi üzerine yapılan konsensus konferansı kararlarına göre atandı. PIRADS skorları 2015 yılında Amerikan Radyoloji Koleji, Avrupa Ürogenital Radyoloji Topluluğu ve AdMeTech Fonu'nun yaptığı konsensus konferansı sonrası yayınlanan PIRADSV2'ye göre atandı. Prostat hacmi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın MpMRG raporlarında belirtilen prostat boyutlarına göre cm^3 cinsinden kaydedildi.

MRG'de tümör görülen lokalizasyonlarda patolojide tümör saptanıp saptanmadığı, aynı şekilde patolojide tümör görülen lokalizasyonlarda MRG'de tümör saptanıp saptanmadığı istatistiksel olarak incelendi. MRG'de seminal vezikül invazyonu, kapsül invazyonu ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda patolojide seminal vezikül invazyonu, kapsül invazyonu ve lenf nodu tutulumu olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi. MRG'de saptanan ADC değeri ile patolog tarafından bildirilen gleason skoru, ISUP derece grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Radyolog tarafından belirlenen PIRADS skoru ile gleason skoru, ISUP derece grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. MRG evresi ile patoloji evresinin korelasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldı. MRG'de seminal vezikül invazyonu, kapsül invazyonu, nörovasküler demet invazyonu, PIRADS skoru ve

MRG prostat boyutu ile erektil disfonksiyon, idrar kaçırma, PSA nüksü, postoperatif ek tedavi alma durumu ve peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Operasyon yöntemi ile erektil disfonksiyon, idrar kaçırma, PSA nüksü, postoperatif ek tedavi alma durumu ve peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Tümör histopatolojisi ile PSA nüksü, ek tedavi alma durumu ve PIRADS skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Preoperatif PSA ile PSA nüksü, ek tedavi gereksinimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Gleason Skoru ve ISUP derece grubu ile PSA nüksü ve ek tedavi alma durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

İstatistiksel analiz Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na SPSS for Windows 22.0 kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz için ki-kare, Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis, Lojistik regresyon testleri kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, Ocak 2012 ile Haziran 2018 arasında onamları dahilinde radikal prostatektomi yapılan evre 1 prostat kanseri tanılı 919 hastanın verileri ile yapıldı. Preoperatif PIRADSV2 kriterlerine uygun MpMRG yapılmamış olan 826 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 65,38 (49-82), ortalama pre-op PSA değeri 16,11 ng/mL (3,2-158), ortalama prostat hacmi 47,56 cm³ (10,98-143,3) olarak ölçüldü. Hastaların demografik verileri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 7 - Hastaların Demografik Verileri

Değişken	Sayı	Ortalam	Medyan	St.Sapm	Aralık	Min.	Maks.
		a		a			
Yaş	93	65,38	66	6,814	33	49	82
Pre-op PSA	93	16,11	8	21,306	154,8	3,2	158
Hacim	93	47,56	38,39	25,129	132,32	1,98	143,3

Hastaların klinik, MpMRG ve histopatolojik verileri incelendiğinde; histopatolojik olarak hastaların %84,9'unda seminal vezikül invazyonu saptanmadı, %15,1'inde ise saptandı. MpMRG'de hastaların %83,9'unda seminal vezikül invazyonu saptanmadı,

%16,1'inde ise saptandı. Patolojide hastaların %78,5'inde kapsül invazyonu saptanmazken, %21,5'inde saptandı. MpMRG'de hastaların %44,1'inde kapsül invazyonu saptanmazken, %55,9'unda saptandı. Patolojide hastaların %91,4'ünde lenf nodu tutulumu saptanmazken, %8,6'sında saptandı. MpMRG'de hastaların %92,5'inde lenf nodu tutulumu saptanmazken, %7,5'unda saptandı. MpMRG'de hastaların %50,5'inde nörovasküler demet invazyonu düşündürülen bulgular saptanmazken, %49,5'inde saptandı. Patolojide %57 hastada ekstraprostatik yayılım saptanmazken, %43 hastada saptandı. Nihai patoloji sonucunda hastaların %73,5'inde periferik cerrahi sınırdaki tümör saptanmazken, %26,5'inde tümör periferik cerrahi sınırdaki devam etmekteydi. Hastaların %46,2'sine Retropubik Radikal Prostatektomi, %53,8'ine Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi (RYLRP) uygulandı. Postoperatif dönemde hastaların %37,6'sında idrar kaçırma, %63,4'ünde erektil disfonksiyon, %26,9'unda PSA nüksü saptandı. Hastaların %28'i postoperatif dönemde ek bir tedavi aldı. Hastaların %22,6'sında peroperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişti. Nihai patoloji raporunda hastaların gleason skoru dağılımı; %8,8 (3+3) 6/10, %37,9 (3+4) 7/10, %25,4 (4+3) 7/10, %1,6 (4+3,5) 7/10, %11,2 (4+4) 8/10, %2 (4+4,5) 8/10, %10,4 (4+5) 9/10, %2,4 (5+4) 9/10 olarak saptandı. Hastaların ISUP derece grubu dağılımı; %8,9 derece grup 1, %38,3 derece grup 2, %26,6 derece grup 3, %13,3 derece grup 4, %12,9 derece grup 5 olarak saptandı. Hastaların PIRADS skoru dağılımı; %4,3 PIRADS 3, %41 PIRADS 4, %54,7 PIRADS 5 olarak saptanmış. Hastaların tüm klinik, MpMRG ve histopatolojik verileri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 8 - Hastaların Klinik, MpMRG ve Histopatolojik Verileri	
Değişken	Sayı(%)
Seminal Vezikül İnvazyonu (Patoloji)	n=93
Var	14 (%15,1)
Yok	79 (%84,9)
Seminal Vezikül İnvazyonu (MpMRG)	n=93
Var	15 (%16,1)
Yok	78 (%83,9)
Kapsül İnvazyonu (Patoloji)	n=93
Var	20 (%21,5)
Yok	73 (%78,5)
Kapsül İnvazyonu (MpMRG)	n=93
Var	52 (%55,9)

Yok	41 (%44,1)
Lenf Nodu Tutulumu (Patoloji)	n=93
Var	8 (%8,6)
Yok	85 (%91,4)
Lenf Nodu Tutulumu (MpMRG)	n=93
Var	7 (% 7,5)
Yok	86 (%92,5)
Nörovasküler Demet İnvazyonu (MpMRG)	n=93
Var	46 (%49,5)
Yok	47 (%50,5)
Ekstraprostatik Yayılım (Patoloji)	n=93
Var	40 (%43)
Yok	53 (% 57)
Periferik Cerrahi Sınır (Patoloji)	n=93
Pozitif	20 (%21,5)
Negatif	73 (%78,5)
Operasyon Tipi	n=93
RRP	43 (%46,2)
RYLRP	50 (%53,8)
Postoperatif İdrar Kaçırma	n=93
Var	35 (%37,6)
Yok	58 (%62,4)
Postoperatif Eretil Disfonksiyon	n=93
Var	971 (%96,5)
Yok	35 (%3,5)
PSA Nüksü	n=93
Yok	25 (%26,9)
Var	68 (%73,1)
Ek Tedavi	n=93
Almış	37 (%28)
Almamış	62 (%72)
Komplikasyon	n=93
Var	21 (%22,6)

Yok	72 (%77,4)
Gleason Skoru	n=248
(3+3) 6/10	22 (%8,8)
(3+4) 7/10	94 (%37,9)
(4+3) 7/10	63 (%25,4)
(4+3,5) 7/10	4 (%1,6)
(4+4) 8/10	28 (%11,2)
(4+4,5) 8/10	5 (%2)
(4+5) 9/10	26 (%10,4)
(5+4) 9/10	6 (%2,4)
Derece Grubu (ISUP 2014)	n=248
1	22 (%8,4)
2	95 (%36,4)
3	66 (%25,3)
4	33 (%12,6)
5	32 (%12,3)
PIRADS Skoru	n=161
3	7 (%4,3)
4	66 (%41)
5	88 (%54,7)

93 hastanın MpMRG'lerinde uzman bir üroradyolog tarafından saptanan 164 lezyonun 151'i (%92,07) uzman bir üropatolog tarafından radikal prostatektomi spesmeninde korele edildi. Radyolog tarafından raporlanan kalan 13 (%7,93) lezyon ise patalog tarafından teyit edilmedi. Patalog tarafından belirlenen 248 lezyonun 151'i (%60,88) radyolog tarafından teyit edildi. Kalan 97 (%39,22) lezyon ise radyolog tarafından teyit edilmedi.

Tablo 9 – MpMRG-Patoloji Lezyon Korelasyonu

Korele Lezyonlar	151
Sadece MpMRG'de Saptanan	13
Sadece Patoloji'de Saptanan	97
Toplam	261

Patolog tarafından saptanan ancak radyolog tarafından saptanamayan 97 (%39,1) lezyondan 7'si patolog tarafından tüm prostatı tutan diffüz hastalık olarak raporlandı. Geriye kalan 92 lezyondan 44'ü (%47,8) apekte, 27'si (%29,3) midzonda, 19'u (%22,9) bazis'te saptandı. MpMRG tarafından saptanamayan tümör odaklarının çoğunun prostat apeksinde olduğu saptandı.

MpMRG'de toplam 78 hastada seminal vezikül invazyonu saptanmadı. Ancak bu hastaların 2'sinde (%2,6) patolog tarafından seminal vezikül invazyonu raporlandı. Kalan 15 hastada radyolog tarafından seminal vezikül invazyonu raporlandı. Bu hastaların 12'si (%80) patoloji tarafından teyit edildi. Patolog tarafından 79 hastada seminal vezikül invazyonu saptanmazken, bu hastaların 3'ünde (%3,8) radyolog tarafından seminal vezikül invazyonu raporlandı. Patolog tarafından seminal vezikül invazyonu saptanan 14 hastanın 12'si (%85,7) radyolog tarafından teyit edildi. Ki Kare testlerinden McNemar testi ile iki tetkik arasında seminal vezikül invazyonunu saptamada anlamlı bir farklılık olmadığı gösterildi, Kappa testi ile her iki tetkikin seminal vezikül invazyonunu saptamada uyumlu olduğu gösterildi. (p<0,001) Her iki tetkik arasındaki seminal vezikül invazyonu korelasyonu Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 10 - Seminal Vezikül İnvazyonu Korelasyonu

		MpMRG		
		var	yok	Toplam
Patoloji	var	12	2	14
	yok	3	76	79
Toplam		15	78	93

MpMRG'de toplam 41 hastada kapsül invazyonu saptanmadı. Ancak bu hastaların 5'inde (%12,2) patolog tarafından kapsül invazyonu raporlandı. Kalan 52 hastada radyolog tarafından kapsül invazyonu raporlandı. Bu hastaların 15'i (%28,8) patoloji tarafından teyit edildi. Patolog tarafından 73 hastada kapsül invazyonu saptanmazken, bu hastaların 37'sinde (%50,7) radyolog tarafından kapsül invazyonu raporlandı. Patolog tarafından kapsül invazyonu saptanan 20 hastanın 15'i (%75) radyolog tarafından teyit edildi. Ki Kare testlerinden McNemar testi ile iki tetkik arasında kapsül invazyonunu saptamada anlamlı bir farklılık olduğu gösterildi, Kappa testi ile her iki tetkikin kapsül invazyonunu saptamada

uyumlu olmadığı gösterildi. ($p<0,052$) Her iki tetik arasındaki kapsül invazyonu korelasyonu Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 11 - Kapsül İnvazyonu Korelasyonu				
		MpMRG		
		var	yok	Toplam
Patoloji	var	15	5	20
	yok	37	36	73
Toplam		52	41	93

MpMRG’de toplam 86 hastada lenf nodu tutulumu saptanmadı. Ancak bu hastaların 5’inde (%5,8) patoloj tarafından lenf nodu tutulumu raporlandı. Kalan 7 hastada radyolog tarafından lenf nodu tutulumu raporlandı. Bu hastaların 3’ü (%42,9) patoloji tarafından teyit edildi. Patoloj tarafından 85 hastada lenf nodu tutulumu saptanmazken, bu hastaların 4’ünde (%4,7) radyolog tarafından lenf nodu tutulumu raporlandı. Patoloj tarafından lenf nodu tutulumu saptanan 8 hastanın 3’ü (%37,5) radyolog tarafından teyit edildi. Ki Kare testlerinden McNemar testi ile iki tetkik arasında lenf nodu tutulumunu saptamada anlamlı bir farklılık olmadığı gösterildi, Kappa testi ile her iki tetkikin lenf nodu tutulumunu saptamada uyumlu olduğu gösterildi. ($p=0,001$) Her iki tetik arasındaki lenf nodu tutulumu korelasyonu Tablo 11’de gösterilmiştir.

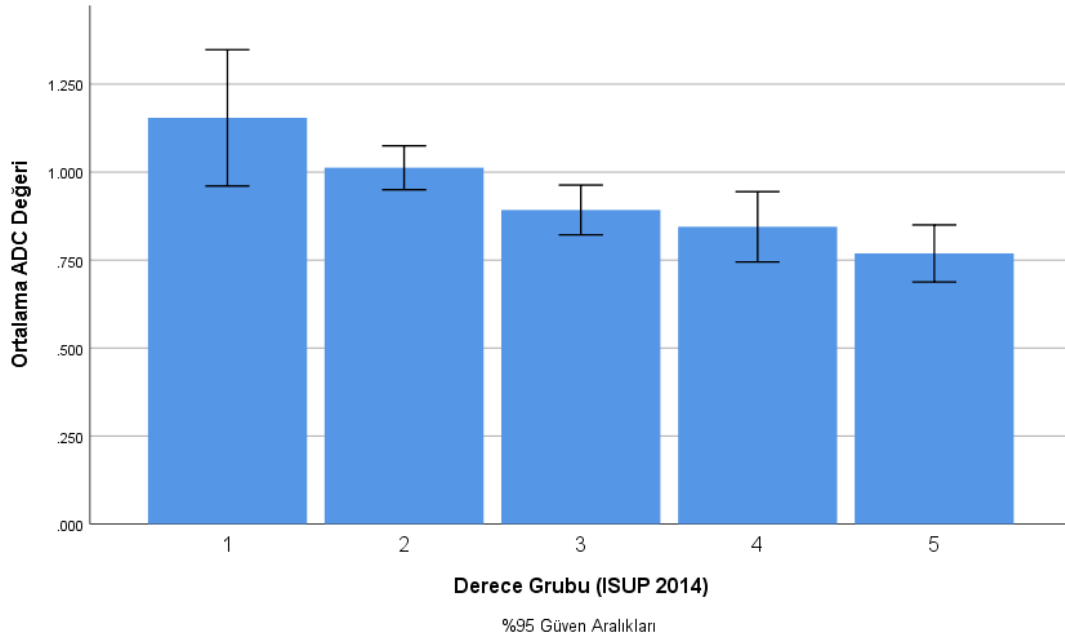
Tablo 12 - Lenf Nodu Tutulumu Korelasyonu				
		MpMRG		
		var	yok	Toplam
Patoloji	var	3	5	8
	yok	4	81	85
Toplam		7	86	93

MpMRG’de saptanan ADC değeri ile ISUP 2014 derece grubu karşılaştırıldığında; derece grubu 1 olan hastaların ADC değerleri ortalaması 1,15430, derece grubu 2 olan hastaların ADC değerleri ortalaması 1,01237, derece grubu 3 olan hastaların ADC değerleri

ortalaması 0,89249, derece grubu 4 olan hastaların ADC değerleri ortalaması 0,84464, derece grubu 5 olan hastaların ADC değerleri ortalaması 0,76893 olarak saptandı. ISUP 2014 derece grubu 1’den 5’e ilerledikçe ortalama ADC değerlerinin azaldığı saptandı. ANOVA testiyle grupların birbirleriyle anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı. Post Hoc testiyle gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı. ISUP derece grubu 1 ile 2 arasında, 2 ile 3 arasında, 3 ile 4 ve 5 arasında ve 4 ile 5 arasında ADC değerleri ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Diğer gruplar arası farklar anlamlı olarak saptandı. ADC değeri ile Derece Grubu (ISUP 2014) karşılaştırması verileri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 13 – ADC değeri ile Derece Grubu (ISUP 2014) Karşılaştırması

%95 Güven Aralığı							
Derece Grubu	Ortalama	n	Std. Sapma	Min	Max	Alt Sınır	Üst Sınır
1	1,15430	10	0,270779	0,604	1,478	0,96060	1,34800
2	1,01237	52	0,224146	0,427	1,446	0,94996	1,07477
3	0,89249	37	0,212167	0,418	1,437	0,82175	0,96323
4	0,84464	25	0,242131	0,420	1,340	0,74469	0,94459
5	0,76893	27	0,205097	0,476	1,100	0,68779	0,85006
Total	0,92109	151	0,246605	0,418	1,478	0,88144	0,96075



Şekil 5: Derece Grubuna göre ortalama ADC değerlerinin dağılımı

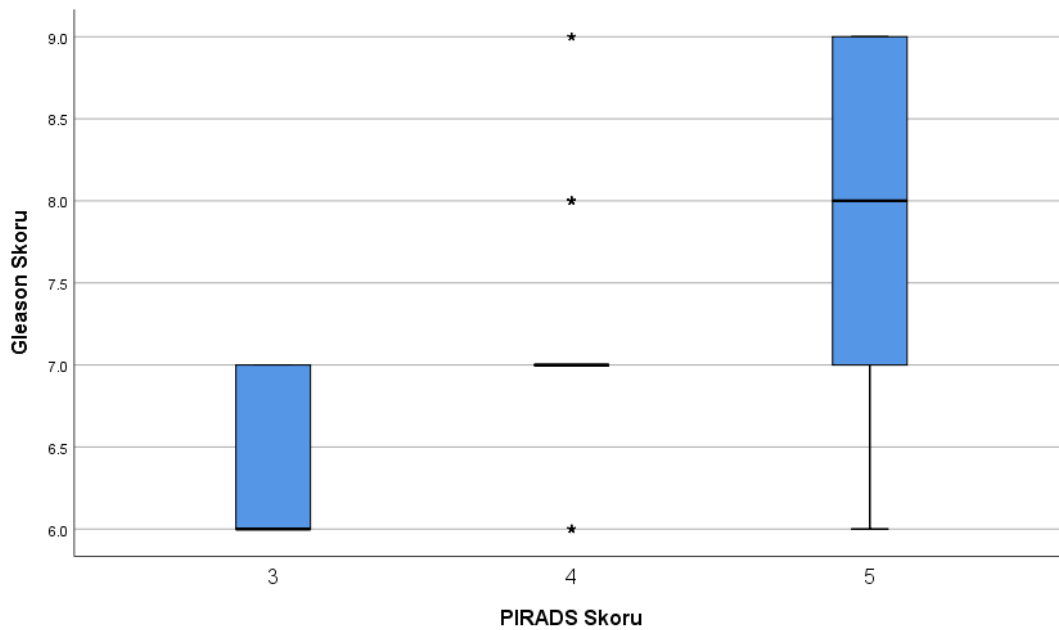
PIRADS skorları ile ISUP 2014 derece grupları karşılaştırıldığında; PIRADS skoru 3 olan 7 lezyonun 4'ü (%57,1) derece grup 1, 2'si (%28,6) derece grup 2, 1'i (%14,3) derece grup 3 olarak saptandı. PIRADS skoru 4 olan 61 lezyonun 5'i (%8,2) derece grup 1, 26'sı (%42,6) derece grup 2, 20'si (%32,8) derece grup 3, 7'si (%11,5) derece grup 4, 3'ü (%4,9) derece grup 5 olarak saptandı. PIRADS skoru 5 olan 83 lezyonun 1'i (%1,2) derece grup 1, 24'ü (%28,4) derece grup 2, 16'sı (%19,3) derece grup 3, 18'i (%21,7) derece grup 4, 24'ü (%28,9) derece grup 5 olarak saptandı. PIRADS skoru arttıkça ISUP 2014 derece grubunda yükselme olasılığının arttığı istatistiksel olarak gösterildi. PIRADS skorları ile ISUP 2014 derece grupları karşılaştırması verileri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 14 - PIRADS Skorları ile ISUP 2014 Derece Grupları Karşılaştırması

		Derece Grubu					
		1	2	3	4	5	Toplam
PIRADS	3	4	2	1	0	0	7
	4	5	26	20	7	3	61
	5	1	24	16	18	24	83
Toplam		10	52	37	25	27	151

PIRADS skorları ile Gleason skorları karşılaştırıldığında; PIRADS skoru 3 olan 7 lezyondan 4'ünün (%57,1) Gleason skoru 6, 3'ünün (%42,9) Gleason skoru 7 olarak saptanmış. PIRADS skoru 4 olan 61 lezyondan 5'inin (%8,2) Gleason skoru 6, 46'sının (%75,4) Gleason skoru 7, 7'sinin (%11,5) Gleason skoru 8, 3'ünün (%4,9) Gleason skoru 9 olarak saptanmış. PIRADS skoru 5 olan 83 lezyondan 1'inin (%1,2) Gleason skoru 6, 40'ının (%48,2) Gleason skoru 7, 18'inin (%21,7) Gleason skoru 8, 24'ünün Gleason skoru 9 olarak saptanmış. PIRADS skoru arttıkça Gleason skorunun daha yüksek saptanma ihtimalinin arttığı istatistiksel olarak gösterildi. Kruskal-Wallis testi ile Gleason skoru ile PIRADS arasındaki bu ilişkinin anlamlı olduğu gösterildi. ($p<0,001$) Bonferroni çoklu test doğrulama testi ile PIRADS 3 ve 4 arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı ($p=0,073$), PIRADS 3 ve 5 ($p<0,001$) ve PIRADS 4 ve 5 ($p<0,001$) arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu gösterilmiştir. PIRADS skorları ile Gleason skorları karşılaştırması verileri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 15 - PIRADS Skorları ile Gleason Skorları Karşılaştırması						
		Gleason Skoru				
		6	7	8	9	Toplam
PIRADS	3	4	3	0	0	7
	4	5	46	7	3	61
	5	1	40	18	24	83
	Toplam	10	89	25	27	151



Şekil 6: PIRADS skorlarına göre Gleason skorlarının dağılımı

PIRADS skoru ile postoperatif idrar kaçırma ilişkisi incelendiğinde; PIRADS skoru 3 olan 4 hastanın 3'ünde (%75) idrar kaçırma yok, 1'inde (%25) var olarak saptanmış. PIRADS skoru 4 olan 36 hastanın 22'sinde (%61,1) idrar kaçırma yok, 14'ünde (%38,9) idrar kaçırma var olarak saptanmış. PIRADS skoru 5 olan 44 hastanın 27'sinde (%61,4) idrar kaçırma yok, 17'sinde (%38,6) idrar kaçırma var olarak saptanmış. Postoperatif idrar kaçırma ile PIRADS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,858$)

PIRADS skoru ile postoperatif erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişki incelendiğinde; PIRADS skoru 3 olan 4 hastanın 2'sinde (%50) ED yok, 2'sinde (%50) var olarak saptanmış. PIRADS skoru 4 olan 36 hastanın 12'sinde (%33,3) ED yok, 24'ünde (%66,6) ED var olarak saptanmış. PIRADS skoru 5 olan 44 hastanın 16'sında (%36,4) ED yok, 28'inde (%63,6) ED var olarak saptanmış. Postoperatif ED ile PIRADS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,798$)

PIRADS skoru ile komplikasyon gelişmesi arasındaki ilişki incelendiğinde; PIRADS skoru 3 olan 4 hastanın 3'ünde (%75) komplikasyon gelişmemiş, 1'inde (%25) komplikasyon gelişmiş olarak saptandı. PIRADS skoru 4 olan 37 hastadan 29'unda (%78,4) komplikasyon gelişmemiş, 8'inde (%21,6) komplikasyon gelişmiş olarak saptanmış. PIRADS skoru 5 olan 44 hastadan 33'ünde (%75) komplikasyon gelişmemiş, 11'inde (%25) komplikasyon gelişmiş olarak saptanmış. PIRADS skoru ile komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,936$)

PIRADS skoru ile PSA nüksü arasındaki ilişki incelendiğinde; PIRADS skoru 3 olan 4 hastanın hiçbirinde nüks saptanmadı. PIRADS skoru 4 olan 36 hastanın 30'unda (%83,3) nüks saptanmazken, 6'sında nüks (%16,7) saptandı. PIRADS skoru 5 olan 44 hastanın 26'sında (%59,1) nüks saptanmazken, 18'inde (%40,9) nüks saptandı. PIRADS skoru ile PSA nüksü arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı. ($p=0,025$)

PIRADS skoru ile ek tedavi alıp almama durumu karşılaştırıldığında; PIRADS skoru 3 olan 4 hastadan hiçbirisi ek tedavi almamış. PIRADS skoru 4 olan 36 hastadan 30'u (%83,3) ek tedavi almamış, 6'sı (%16,7) almış olarak saptandı. PIRADS skoru 5 olan 44 hastadan 25'i (%56,8) ek tedavi almış, 19'u (%43,2) ek tedavi almamış olarak saptandı. PIRADS skoru ile postoperatif ek tedavi alma arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı. ($p=0,015$) PIRADS skoru ile postoperatif nüks ve ek tedavi alıp almama durumu arasındaki ilişki Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 16 - PIRADS skoru ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki

	PSA Nüksü		Ek Tedavi		Toplam
	Var	Yok	Evet	Hayır	
	3	0	4	0	4
PIRADS	4	6	30	6	36
	5	18	26	19	44
Toplam	24	60	25	59	84

ISUP 2014 derece grubu ve PSA nüksü arasındaki ilişki incelendiğinde; derece grubu 1 olan 12 hastadan hiçbirinde nüks gelişmemiş olarak saptanmış. Derece grubu 2 olan 27 hastanın 23'ünde (%85,2) nüks gelişmemiş, 4'ünde (%14,8) nüks gelişmiş olarak saptanmış. Derece grubu 3 olan 23 hastadan 16'sında (%69,6) nüks gelişmemiş, 7'sinde (%30,1) nüks gelişmiş olarak saptanmış. Derece grubu 4 olan 15 hastanın 10'unda (%66,7) nüks gelişmemiş, 5'inde (%33,3) nüks gelişmiş olarak saptanmış. Derece grubu 5 olan 11 hastadan 3'ünde (%27,3) nüks gelişmemiş, 8'inde (%72,7) nüks gelişmiş olarak saptanmış. ISUP 2014 derece grubu ile PSA nüksü arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı. ($p=0,001$)

ISUP 2014 derece grubu ve ek tedavi alıp almama durumu arasındaki ilişki incelendiğinde; derece grubu 1 olan 12 hastadan hiçbirisi ek tedavi almamış olarak saptanmış. Derece grubu 2 olan 27 hastanın 23'ü (%85,2) ek tedavi almamış, 4'ü (%14,8) ek tedavi almış olarak saptanmış. Derece grubu 3 olan 23 hastadan 16'sı (%69,6) ek tedavi almamış, 7'si (%30,1) ek tedavi almış olarak saptanmış. Derece grubu 4 olan 15 hastanın 10'u (%66,7) ek tedavi almamış, 5'i (%33,3) ek tedavi almış olarak saptanmış. Derece grubu 5 olan 11 hastadan 2'si (%18,2) ek tedavi almamış, 9'u (%81,8) ek tedavi almış olarak saptanmış. ISUP 2014 derece grubu ile ek tedavi durumu arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı. ($p<0,001$) ISUP 2014 derece grubu ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 17 - Derece grubu ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki

	PSA Nüksü		Ek Tedavi		Toplam
	Var	Yok	Evet	Hayır	
1	0	12	0	12	12
2	4	23	4	23	27
Derece Grubu	3	7	16	7	23
	4	5	10	5	15
	5	8	3	9	2
Toplam	24	54	25	53	88

Gleason skoru ile PSA nüksü arasındaki ilişki incelendiğinde; Gleason Skoru (3+3) 6 olan 12 hastanın hiçbirinde nüks gelişmemiş olarak saptanmış. Gleason Skoru (3+4) 7 olan 26 hastadan 22'sinde (%84,6) nüks gelişmemiş, 4'ünde (%15,6) nüks gelişmiş olarak saptanmış. Gleason skoru (4+3) 7 olan 24 hastanın 17'sinde (%70,8) nüks gelişmemiş, 7'sinde (%29,2) nüks gelişmiş olarak saptanmış. Gleason skoru (4+4) 8 olarak saptanan 15 hastadan 10'unda (%66,7) nüks gelişmemiş, 5'inde (%33,3) nüks gelişmiş olarak saptanmış. Gleason skoru (4+5) 9 saptanan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) nüks gelişmiş, 1'inde (%12,5) nüks gelişmemiş olarak saptandı. Gleason skoru (5+4) 9 olarak saptanan 3 hastadan 2'sinde (%66,7) nüks gelişmemiş, 1'inde (%33,3) nüks gelişmiş olarak saptanmış.

Gleason skoru ile ek tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde; Gleason Skoru (3+3) 6 olan 12 hastanın hiçbirinde ek tedavi almamış olarak saptanmış. Gleason Skoru (3+4) 7 olan 26 hastadan 22'si (%84,6) ek tedavi almamış, 4'ü (%15,6) ek tedavi almış olarak saptanmış. Gleason skoru (4+3) 7 olan 24 hastanın 17'si (%70,8) ek tedavi almamış, 7'si (%29,2) ek tedavi almış olarak saptanmış. Gleason skoru (4+4) 8 olarak saptanan 15 hastadan 10'u (%66,7) ek tedavi almamış, 5'i (%33,3) ek tedavi almış olarak saptanmış. Gleason skoru (4+5) 9 saptanan 8 hastanın 7'si (%87,5) ek tedavi almış, 1'i (%12,5) ek tedavi almamış olarak saptandı. Gleason skoru (5+4) 9 olarak saptanan 3 hastadan 1'i (%33,3) ek tedavi almamış, 2'si (%66,7) ek tedavi almış olarak saptanmış. Gleason skoru ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 18 - Gleason skoru ile PSA nüksü ve ek tedavi durumu arasındaki ilişki

	PSA Nüksü		Ek Tedavi		Toplam
	Va r	Yok	Evet	Hayır	
	(3+3) 6	0	12	0	12
	(3+4) 7	4	22	4	26
Gleason	(4+3) 7	7	17	7	24
	(4+4) 8	5	10	5	15
	(4+5) 9	7	1	7	8
	(5+4) 9	1	2	1	3
Toplam	24	64	25	63	88

Preop PSA ile nüks ve ek tedavi arasındaki ilişkiye bakıldığında; nüks gelişen hastaların ortalama PSA değerinin 28,14 ng/mL, nüks gelişmeyen hastaların ise 11,69 ng/mL olduğu saptandı. Lojistik regresyon testiyle preop PSA ile nüks arasındaki ilişkinin anlamlılığı $p=0,009$ ve PSA artığının nüks ihtimalini 1,045 kat arttırdığı saptandı. Ek tedavi alanların ortalama PSA değerinin 26,19 ng/mL, almayanların 12,20 ng/mL olduğu saptandı. Lojistik regresyon testi ile preop PSA ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlılığı $p=0,021$ ve preop PSA artışının ek tedavi alma ihtimalini 1,035 kat arttırdığı saptandı. Mann Whitney U testi ile preop PSA ile nüks ve ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu gösterildi. ($p<0,001$)

MpMRG'de seminal vezikül invazyonu ile postoperatif ED arasındaki ilişki incelendiğinde; seminal vezikül invazyonu olmayan 78 hastanın 49'unda (%62,8) ED saptandı. Seminal vezikül invazyonu olan 15 hastanın 10'unda (%66,7) ED saptanmış. Pearson ki kare testi ile seminal vezikül invazyonu ile ED arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. ($p=0,777$)

MpMRG'de seminal vezikül invazyonu ile postoperatif idrar kaçırma arasındaki ilişki incelendiğinde; seminal vezikül invazyonu olmayan 78 hastanın 27'sinde (%34,6) idrar kaçırma saptandı. Seminal vezikül invazyonu olan 15 hastanın 8'inde (%53,3) idrar kaçırma izlendi. Pearson ki kare testi ile seminal vezikül invazyonu ile idrar kaçırma arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. ($p=0,171$)

MpMRG'de seminal vezikül invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişki incelendiğinde; seminal vezikül invazyonu olmayan 78 hastanın 14'ünde (%17,9) nüks saptandı. Seminal vezikül invazyonu olan 15 hastanın 11'inde (%73,3) nüks saptandı. Pearson ki kare testi ile seminal vezikül invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu

saptandı. ($p<0,001$) Lojistik regresyon analizi ile seminal vezikül invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişki anlamlılığı $p<0,001$ ve seminal vezikül invazyonu olmasının PSA nüksü riskini 12,571 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG’de seminal vezikül invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde; seminal vezikül invazyonu olmayan 78 hastanın 14’ü (%17,9) ek tedavi almış olarak saptandı. Seminal vezikül invazyonu olan 15 hastanın 12’si (%80) ek tedavi almış olarak saptandı. Pearson ki kare testi ile seminal vezikül invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. ($p<0,001$) Lojistik regresyon analizi ile seminal vezikül invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlılığı $p<0,001$ ve seminal vezikül invazyonu olmasının ek tedavi alma ihtimalini 18,286 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG’de seminal vezikül invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişki incelendiğinde; seminal vezikül invazyonu olmayan 78 hastanın 14’ünde (%17,9) komplikasyon gelişmiş olarak saptandı. Seminal vezikül invazyonu olan 15 hastanın 7’sinde (%46,7) komplikasyon gelişmiş olarak saptandı. Pearson ki kare testi ile seminal vezikül invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. ($p=0,015$) Lojistik regresyon analizi ile seminal vezikül invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişkinin anlamlılığı $p=0,02$ ve seminal vezikül invazyonu olmasının komplikasyon riskini 4 kat arttırdığı saptandı. MpMRG’de seminal vezikül invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 19 – MpMRG’de seminal vezikül invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki

		Seminal Vezikül İnvazyonu	
		Var	Yok
ED	Var	10 (%66,7)	49 (%62,8)
	Yok	5	29
İdrar Kaçırma	Var	8 (%53,3)	27 (%34,6)
	Yok	7	51
PSA Nüksü	Var	11 (%73,3)	14 (%17,9)
	Yok	4	64
Ek Tedavi	Evet	12 (%80)	14 (%17,9)
	Hayır	3	64
Komplikasyon	Evet	7 (%46,7)	14 (%17,9)
	Hayır	8	64

MpMRG'de kapsül invazyonu ile ED arasındaki ilişki incelendiğinde; kapsül invazyonu olmayan 41 hastanın 20'sinde (%48,8) ED saptandı. Kapsül invazyonu olan 52 hastanın 39'unda (%75) ED saptandı. Pearson ki kare testi ile kapsül invazyonu ile ED arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. (p=0,009) Lojistik regresyon testi ile kapsül invazyonu ile ED arasındaki ilişkinin anlamlılığı p=0,01 ve kapsül invazyonu olmasının ED riskini 3,15 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG'de kapsül invazyonu ile idrar kaçırma arasındaki ilişki incelendiğinde; kapsül invazyonu olmayan 41 hastanın 13'ünde (%31,7) idrar kaçırma saptandı. Kapsül invazyonu olan 52 hastanın 22'sinde (%42,3) idrar kaçırma saptandı. Pearson ki kare testi ile kapsül invazyonu ile idrar kaçırma arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,295)

MpMRG'de kapsül invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişki incelendiğinde; kapsül invazyonu olmayan 41 hastanın 6'sında (%14,6) PSA nüksü saptandı. Kapsül invazyonu olan 52 hastanın 19'unda (%36,5) PSA nüksü saptandı. Pearson ki kare testi ile kapsül invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. (p=0,018) Lojistik regresyon analizi ile kapsül invazyonu ile PSA nüksü arasındaki anlamlılık p=0,022 ve kapsül invazyonu olmasının PSA nüksünü 3,359 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG'de kapsül invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde; kapsül invazyonu olmayan 41 hastanın 6'sının (%14,6) ek tedavi aldığı saptandı. Kapsül invazyonu olan 52 hastanın 20'sinin (%38,5) ek tedavi aldığı saptandı. Pearson ki kare testi ile kapsül invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. (p=0,011) Lojistik regresyon analizi ile kapsül invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlılığı p=0,014 ve kapsül invazyonu olmasının ek tedavi ihtimalini 3,646 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG'de kapsül invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişki incelendiğinde; kapsül invazyonu olmayan 41 hastanın 10'unda (%24,4) komplikasyon geliştiği saptandı. Kapsül invazyonu olan 52 hastanın 11'inde (%21,1) komplikasyon geliştiği saptandı. Pearson ki kare testi ile kapsül invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,711)

Tablo 20 – MpMRG’de kapsül invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki

		Kapsül İnvazyonu	
		Var	Yok
ED	Var	39 (%75)	20 (%48,5)
	Yok	13	21
İdrar Kaçırma	Var	22 (%42,3)	13 (%31,7)
	Yok	30	28
PSA Nüksü	Var	19 (%36,5)	6 (%14,6)
	Yok	33	35
Ek Tedavi	Evet	20 (%38,5)	6 (%14,6)
	Hayır	32	35
Komplikasyon	Evet	11 (%21,1)	10 (%24,4)
	Hayır	41	31

MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile ED arasındaki ilişkiye bakıldığında; nörovasküler demet invazyonu olmayan 47 hastadan 27’sinde (%57,4) ED saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu olan 46 hastadan 32’sinde (%69,6) ED saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu ile ED arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,225)

MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile idrar kaçırma arasındaki ilişkiye bakıldığında; nörovasküler demet invazyonu olmayan 47 hastadan 16’sında (%34) idrar kaçırma saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu olan 46 hastadan 19’unda (%41,3) idrar kaçırma saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu ile idrar kaçırma arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,470)

MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişkiye bakıldığında; nörovasküler demet invazyonu olmayan 47 hastadan 8’inde (%17) nüks saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu olan 46 hastadan 17’sinde (%37) nüks saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. (**p=0,03**) Lojistik regresyon analizi ile nörovasküler demet invazyonu ile PSA nüksü arasındaki ilişkinin anlamlılığı p=0,034 ve nörovasküler demet invazyonu olmasının PSA nüksünü 2,858 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkiye bakıldığında; nörovasküler demet invazyonu olmayan 47 hastadan 7’sinin (%14,9) ek tedavi almış olduğu saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu olan 46 hastadan 19’unun (%31,3) ek

tedavi almış olduğu saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. ($p=0,005$) Lojistik regresyon testi ile nörovasküler demet invazyonu ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamlılığı $p=0,006$ ve nörovasküler demet invazyonu olmasının ek tedavi alma olasılığını 4,021 kat arttırdığı saptandı.

MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında; nörovasküler demet invazyonu olmayan 47 hastadan 10’unda (%21,3) komplikasyon geliştiği saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu olan 46 hastadan 11’inde (%23,9) komplikasyon geliştiği saptanmış. Nörovasküler demet invazyonu ile komplikasyon arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. ($p=0,761$)

Tablo 21 – MpMRG’de nörovasküler demet invazyonu ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki

		Nörovasküler demet invazyonu	
		Var	Yok
ED	Var	32 (%69,6)	27 (%57,4)
	Yok	14	20
İdrar Kaçırma	Var	19 (%41,3)	16 (%34)
	Yok	27	31
PSA Nüksü	Var	17 (%37)	8 (%17)
	Yok	29	39
Ek Tedavi	Evet	19 (%31,3)	7 (%14,9)
	Hayır	27	40
Komplikasyon	Evet	11 (%23,9)	10 (%21,3)
	Hayır	35	37

MpMRG’de prostat boyutu ile ED, idrar kaçırma ve komplikasyon arasındaki ilişki incelendiğinde; ED’si olan hastalarda ortalama prostat boyutunun $48,29 \text{ cm}^3$, olmayan hastalarda $46,13 \text{ cm}^3$ olduğu saptandı. İdrar kaçırmaları olan hastaların ortalama prostat boyutunun $51,1 \text{ cm}^3$, olmayan hastaların $45,43 \text{ cm}^3$ olduğu saptanmış. Komplikasyon olan hastaların ortalama prostat boyutunun $48,73 \text{ cm}^3$, olmayan hastaların $47,22 \text{ cm}^3$ olduğu saptanmış. Ancak Mann Whitney U testi ile prostat boyutları ile ED, idrar kaçırma ve komplikasyon arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı gösterildi.

Operasyon tipi ile ED arasındaki ilişkiye bakıldığında; RRP yapılan 43 hastanın 28’inde (%65,1) ED saptanırken, RYLRP yapılan 50 hastanın 31’inde (%62) ED saptandı.

Pearson ki kare testi ile operasyon tipi ile ED arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,756)

Operasyon tipi ile idrar kaçırma arasındaki ilişkiye bakıldığında; RRP yapılan 43 hastanın 17'sinde (%39,5) idrar kaçırma saptanırken, RYLRP yapılan 50 hastanın 18'inde (%36) idrar kaçırma saptandı. Pearson ki kare testi ile operasyon tipi ile idrar kaçırma arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,726)

Operasyon tipi ile PSA nüksü arasındaki ilişkiye bakıldığında; RRP yapılan 43 hastanın 15'inde (%34,9) nüks saptanırken, RYLRP yapılan 50 hastanın 10'unda (%20) nüks saptandı. Pearson ki kare testi ile operasyon tipi ile nüks arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,106)

Operasyon tipi ile ek tedavi arasındaki ilişkiye bakıldığında; RRP yapılan 43 hastanın 16'sı (%37,2) ek tedavi almış olarak saptanırken, RYLRP yapılan 50 hastanın 10'u (%20) ek tedavi almış olarak saptandı. Pearson ki kare testi ile operasyon tipi ile ek tedavi arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu saptandı. (p=0,065)

Operasyon tipi ile komplikasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında; RRP yapılan 43 hastanın 14'ünde (%32,6) komplikasyon saptanırken, RYLRP yapılan 50 hastanın 7'sinde (%14) komplikasyon saptandı. Pearson ki kare testi ile operasyon tipi ile komplikasyon arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. (p=0,033) Lojistik regresyon analizinde operasyon tipinin komplikasyonu belirlemede, MpMRG'de seminal vezikül invazyonu olmasından daha güçlü bir belirteç olduğu saptandı.

Tablo 22 – Operasyon tipi ile ED, idrar kaçırma, PSA nüksü, ek tedavi ve komplikasyon arasındaki ilişki

		Operasyon Tipi	
		RRP	RYLRP
ED	Var	28 (%65,1)	31 (%62)
	Yok	15	19
İdrar Kaçırma	Var	17 (%39,5)	18 (%36)
	Yok	26	32
PSA Nüksü	Var	15 (%34,9)	10 (%20)
	Yok	28	40
Ek Tedavi	Evet	16 (%37,2)	10 (%20)
	Hayır	27	40
Komplikasyon	Evet	14 (%32,6)	7 (%14)
	Hayır	29	43

Lojistik regresyon analizi ile PSA nüksünün en önemli belirtecinin MpMRG'de seminal vezikül invazyonu olduğu saptandı. Preop PSA düzeyi ile birlikte nüks ihtimalini daha güçlü bir şekilde belirledikleri saptandı. Yine ek tedavinin en önemli belirtecinin MpMRG'de seminal vezikül invazyonu olduğu saptandı. Nörovasküler demet invazyonu ve preop PSA düzeyi ile birlikte ek tedavi alma ihtimalini daha güçlü bir şekilde belirledikleri saptandı.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri tanısı çoğunlukla yüksek bir PSA'ya dayanmaktadır, ancak bu biyobelirteç sadece orta derecede doğruluğa sahiptir. Histolojik doğrulama geleneksel olarak transrektal ultrason eşliğinde random biyopsi ile elde edilir, ancak bu yaklaşım PCa'yı olduğundan farklı anlamlılıkta gösterebilir. Klinik olarak anlamlı bir PCa'nın tedavi gerektirdiği genellikle kabul edilir, ancak anlamlı olmayan bir PCa durumunda, tedavinin ertelenmesi ve aktif izlem programına dahil edilmesi geçerli bir seçenektir. Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (MpMRG) bir tarama programında uygulanması, klinik anlamlı olmayan PCa'ların fazladan saptanma riskini azaltabilir ve klinik olarak anlamlı PCa'nın erken tespitini sağlayabilir (164).

Literatürde MpMRG'nin, standart referans tanı yöntemi olarak random transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsi, transperineal şablon prostat haritalama biyopsi, MR hedefli TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmeni histopatolojisi alınarak PCa'ya doğru tanı koyma oranlarını araştıran çalışmalar mevcuttur. Genel kanı en geçerli referans standartın radikal prostatektomi histopatolojisi olduğu yönündedir. Çalışmamızda referans standart olarak radikal prostatektomi spesmeni kabul edildi.

MpMRG'nin ortaya çıkmakta olan rolü ile, prostat kanseri evrelemesinin mevcut paradigması değişmekte olup, MpMRG'nin klinik evreleme nomogramlarına dahil edilmesine daha fazla vurgu yapılmaktadır (165). Definitif tedavi öncesi MpMRG ile evreleme yapılabilir. MpMRG ile ekstrakapsüler uzanım, seminal vezikül invazyonu, bölgesel lenf nodu tutulumu, çevre organlar ile tümörün ilişkisi gibi definitif tedaviyi yönlendirebilecek veya farklı bir tedavi yöntemine karar vermeyi sağlayabilecek önemli evrelendirme verileri elde edilebilir. MpMRG tekniklerinin kullanımı cerrahi, onkolojik ve fonksiyonel yönetimi geliştirebilir (166). MpMRG lokal PCa evrelemesi için yüksek özgüllük, ancak zayıf ve heterojen duyarlılığa sahiptir (167).

Biparametrik prostat MRG'nin hem daha kısa sürede tamamlandığı hemde tanısal değer olarak MpMRG'den geride olmadığını savunan çalışmalar olmasına rağmen (168), son

zamanlarda yayınlanan çoğu çalışma diğer parametrelerin eklenmesinin MRG'nin tanısal değerini arttırdığını kanıtlamaktadır. Ancak MpMRG'nin doğru yorumlanması özellikle çok önemlidir. Bu nedenle yorumlayıcıların tecrübeli ve eğitilmiş olması gerekmektedir. Yorumcular arası değişkenliğin eğitim odaklı bir şekilde azaltılabileceği ve daha doğru tanı konabileceği çalışmalarla kanıtlanmıştır (169). Çalışmamızda MpMRG'leri konuda eğitilmiş ve tecrübeli bir üroradyolog değerlendirdi.

Literatürde MpMRG ve histopatoloji korelasyonunu araştıran çalışmalar mevcuttur. Loggitsi ve ark çalışmasında radikal prostatektomi histopatolojisini referans standart olarak MpMRG için %53 duyarlılık ve %90,3 özgüllük bildirmişlerdir (170). Lee ve ark. çalışmasında klinik anlamlı prostat kanserini saptamada standart referans olarak radikal prostatektomi histopatolojisini kullanarak MpMRG için %46 duyarlılık ve indeks lezyonlar için %77,7 özgüllük bildirmişlerdir (171). Çalışmamızda patoloji tarafından kanser saptanan toplam 248 odağın 151'inde (%60,9) MpMRG'de PIRADS skoru ≥ 3 lezyon bildirilmiştir. Bunun nedeni bu odakların boyutlarının küçük olması yada iyi diferansiye tümörler olması olabilir. MRG'nin tanısal değeri < 5 ml lezyonlarda azalmaktadır ve histolojik olarak daha kötü diferansiye tümörler MRG tarafından daha kolaylıkla tanınabilmektedir. Radtke ve ark. çalışmasında gleason skoru $\geq 3+4$ 7/10 ve tümör hacmi $\geq 0,55$ ml olan lezyonlarda MpMRG'nin kanser saptama oranının anlamlı düzeyde yükseldiği saptanmış (172). MpMRG'de PIRADS skoru ≥ 3 lezyon bildirilen 164 odağın 151'inde (%92,07) histopatolojik olarak tümör saptanmıştır. Çalışmamız bir korelasyon çalışması olduğu için çalışmamızda patolojinin yanlış pozitif sonucu bulunmamaktadır. Bu nedenle özgüllük hesaplanamamıştır. Duyarlılık ise %60,9 olarak hesaplanmıştır. Duyarlılığın Loggitsi ve ark. çalışmasından daha yüksek çıkmasının nedeni bu çalışmada 1.5 T MR kullanılmış olması olabilir. Lee ve ark. çalışmasından yüksek çıkmış olmasının sebebi ise bu çalışmanın retrospektif olması ve radyoloğun final patolojisini görmeden MRG'yi raporlamış olması olabilir.

Bonekamp ve ark. çalışmasında MpMRG hedefli biyopsi ile MpMRG'deki PIRADS skoru ≥ 3 olan odakların %97'sinde klinik anlamlı kanser saptandığını bildirmişlerdir (173). Aynı zamanda MpMRG tarafından bildirilen odakların sadece %18'inde yanlış olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda odaklarda kanser saptama oranı %92,07 saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda ise patoloji tarafından bildirilen 248 odaktan 97'si (%39,1) MpMRG tarafından saptanamamıştır. Aradaki farklılığın nedeni patolojik örneklemenin Bonekamp ve ark. çalışmasında MR hedefli biyopsi olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda MpMRG tarafından saptanamayan lezyonların %47,8'i lokalizasyon olarak prostat apeksinde saptandı. Bunun nedeni prostat apeksinde patoloji tarafından bildirilen ancak MR tarafından saptanamayan lezyonların daha çok klinik anlamsız lezyonlar olması olabilir.

MpMRG’de seminal vezikül invazyonu’nun patoloji tarafından teyit edilmesi ile ilgili Ruprecht ve ark. tarafından yapılan çalışmada MpMRG’de seminal vezikül invazyonu için %77,78 duyarlılık ve %92,86 özgüllük saptanmış. Çalışmada ayrıca MpMRG’lerin deneyimsiz bir radyolog tarafından incelenmesiyle daha düşük duyarlılık ve özgüllük oranları saptanmış (174). Çalışmamızda ise %85 duyarlılık ve %96 özgüllük saptandı. Aradaki farklılığın nedeni çalışmamızda MpMRG’leri yorumlayan radyoloğun tecrübesi ve çalışmamızda 3 T MRG kullanılması olabilir.

MpMRG’de ekstraprostatik uzanım’ın patoloji tarafından teyit edilmesi ile ilgili Salerno ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde MpMRG’de ekstraprostatik uzanım için %50 hassasiyet ve %85 özgüllük bildirilmiştir (175). Çalışmamızda ise %49,3 hassasiyet, %75 özgüllük saptandı. Özgüllük arasındaki farklılığın nedeni metaanalizde 1,5 T ve 3 T MR kullanılması, çalışmamızda ise sadece 3 T MR kullanılması olabilir.

MpMRG tarafından bildirilen lenf nodu tutulumunun patoloji tarafından teyit edilmesi ile ilgili Von Below ve ark. çalışmasında MpMRG’de lenf nodu tutulumu için %55 hassasiyet, %90 özgüllük ve %75 doğruluk bildirilmiş (176). Çalışmamızda ise %37,5 hassasiyet ve %95 özgüllük saptandı. Aradaki farklılığın nedeni Von Below ve ark. çalışmasındaki tüm hastalara genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması ve çalışmaya alınanların orta ve yüksek riskli PCa hastaları olması olabilir. Çalışmamızda ise tüm hastalara genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmadı ve düşük riskli hastalarda çalışmaya dahil edildi.

MpMRG tarafından lezyonlara atanan görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ile gleason skoru ve ISUP derece grubu arasındaki ilişki ile ilgili Gaur ve ark. tarafından yapılan çalışmada ADC değerleri ile ISUP derece grubu arasında negatif korelasyon saptanmış. Yine aynı çalışmada PIRADS skorları ile ADC değerleri arasında da negatif korelasyon saptanmış (177). Çalışmamızda da ADC değerleri ile ISUP derece grupları arasında literatürle uyumlu olarak negatif korelasyon saptandı.

PIRADS skoru arttıkça klinik anlamlı PCa saptama ihtimalinin arttığına dair John ve ark. yaptığı çalışmada PIRADS 3 lezyonu olanlarda %11,1, PIRADS 4 lezyonu olanlarda %42,9, PIRADS 5 lezyonu olanlarda %35,6 klinik anlamlı kanser (ISUP derece grubu ≥ 2) saptanmış (178). Çalışmamızda ise PIRADS 3 lezyonlarda %42,3, PIRADS 4 lezyonlarda %91,8, PIRADS 5 lezyonlarda %98,8 klinik anlamlı PCa saptandı. Aradaki farklılığın nedeni bizim çalışmamızdaki hastaların daha önce TRUS biyopsi ile tanı almış olmaları ve radikal prostatektomi yapılmış olması, John ve ark. çalışmasında ise daha önce tanısı olmayan hastalara TRUS/MR kognitif füzyon biyopsisi yapılmış olması olabilir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, bahsedilen bu çalışmalarda MpMRG

bulguları biyopsi sonuçları ile korele edilmiş ve PIRADS skoru ile ISUP derece grubu ve Gleason skoru korele bulunmuş (179, 180).

PIRADS skoru ile postoperatif biyokimyasal nüks arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan Takeuchi ve ark.'nın çalışmasında ISUP ≥ 3 ve PIRADS ≥ 4 olan hastalarda diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek biyokimyasal nüks saptanmış (181). Zang ve ark. çalışmasında ise D'Amico ve CAPRA risk sınıflandırma sistemlerine PIRADS skorları dahil edildiğinde biyokimyasal nüksü anlamlı olarak daha iyi tahmin ettiklerini göstermişler (182). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PIRADS skoru 3 olanlarda hiç biyokimyasal nüks gelişmezken, PIRADS skoru 4 olanlarda %16,7 ve PIRADS skoru 5 olanlarda %40,9 biyokimyasal nüks saptanmış.

Literatürde postoperatif fonksiyonel sonuçlarla PIRADS skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda PIRADS skoru 3 olan hastalarda %25, PIRADS skoru 4 olan hastalarda %38,9, PIRADS skoru 5 olan hastalarda %38,6 idrar kaçırma saptandı. PIRADS 4 ve 5 hastalarda 3'e göre daha fazla idrar kaçırma saptansa da istatistiksel olarak PIRADS skoru ile idrar kaçırma arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışmamızda PIRADS skoru 3 olan hastaların %50, PIRADS skoru 4 olan hastaların %66,6 ve PIRADS skoru 5 olan hastaların %63,6'sında ED saptandı. İdrar kaçırmayla benzer şekilde PIRADS 4 ve 5 olanlarda 3'e göre daha fazla ED saptandı. PIRADS 4 ve 5 hastalarda daha fazla idrar kaçırma ve ED görülmesinin sebebi muhtemel bir evre artışına sekonder cerrahi sırasında sinir koruyucu cerrahi yapılmaması olabilir. Bulguların istatistiksel olarak anlamsız çıkmasının nedeni ise hasta gruplarının sayısal olarak yetersiz olması olabilir.

PIRADS skoru ile peroperatif ve postoperatif komplikasyon gelişmesi arasındaki ilişki ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda PIRADS skoru 3 olan hastaların %25, PIRADS skoru 4 olan hastaların %21,6 ve PIRADS skoru 5 olan hastaların %25'inde komplikasyon gelişmiş olarak saptandı. PIRADS ile komplikasyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Bunun nedeni PIRADS 3 hasta grubundaki hasta sayısının sadece 4 olması olabilir. PIRADS skorunun yanına MpMRG'deki lokal evreleme kriterleri eklendiğinde komplikasyon gelişme ihtimali daha iyi tahmin edilebilir. Ayrıca komplikasyon oranları hasta ve cerrah faktöründe barındırdığından daha geniş hasta popülasyonunda ve daha az sayıda cerrah tarafından yapılan operasyonlar değerlendirilerek daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızda operasyonları çok sayıda farklı cerrah gerçekleştirmiştir. Bu nedenle de komplikasyon oranları ile PIRADS arasındaki ilişki anlamsız çıkmış olabilir.

ISUP derece gruplarına göre PSA nüksü olasılığı değerlendirildiğinde, Bondarenko ve ark.'nın çalışmasında iki yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım derece grubu 1'den 5'e sırasıyla %98,3, %89,3, %86,9, %80,6 ve %65,3 olarak saptanmış. Derece grubu 2 ve 3 arasında biyokimyasal rekürrens oranları açısından anlamlı farklılık izlenirken, derece grubu 4 ve 5 arasında anlamlı bir fark saptanmamış (183). Çalışmamızda ISUP derece grubu ile PSA nüksü arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı. Derece grubu 1'den 5'e %100, %85,2, %69,6, %66,7 ve %30,1 olarak saptandı. Farklılığın nedeni Bondarenko ve ark. çalışmasındaki derece grupları arasındaki diğer biyokimyasal nüks risk faktörlerinin farklı dağılımı olabilir. Ayrıca çalışmamızda bazı hastaların operasyon zamanından dolayı sadece 6 aylık biyokimyasal takibi yapılabildiğinden ilerleyen takiplerinde biyokimyasal rekürrens gelişebilir.

Preop PSA, Gleason skoru ve klinik evrelerin kaydedilmesi ile düşük, orta ve yüksek riskli PCa sınıflandırması 1998 yılında D'Amico tarafından bildirilmiştir. Çalışmamızda Gleason skoru 6 olanların %0'ında, 7 olanların %22'sinde, 8 olanların %33,3'ünde, 9 olanların %75'inde nüks saptandı. Nüks gelişen hastaların ortalama PSA değerinin 28,14 ng/mL, nüks gelişmeyen hastaların ise 11,69 ng/mL olduğu saptandı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda artan preop PSA ve Gleason skoru ile biyokimyasal nüks oranlarının arttığı gösterildi (184).

Literatürde MpMRG'de seminal vezikül invazyonu ile postoperatif ED, idrar kaçırma arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamadı. Çalışmamızda seminal vezikül invazyonu olanlarda postoperatif dönemde %66,7 ED (olmayanlarda %62,8), %53,3 idrar kaçırma (olmayanlarda %34,6) saptandı. ED ve idrar kaçırma oranları seminal vezikül invazyonu olan hastalarda daha yüksek saptansada bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bunun sebebi seminal vezikül invazyonu olan gruptaki hasta sayısının düşük olması olabilir.

Kapsül invazyonu olanlarda %75 (olmayanlarda %48,8) ED saptandı. Kapsül invazyonunun ED olasılığını anlamlı olarak arttırdığı saptandı. Bunun nedeni nörovasküler demetin prostat kapsülü komşuluğunda posterolateralinde seyretmesi ve kapsül içine dallar vermesi olabilir. Kapsül invazyonu olanlarda %42,3 (olmayanlarda 31,7) idrar kaçırma saptandı. Kapsül invazyonu olan hastalarda daha yüksek idrar kaçırma saptanmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Bunun nedeni ekstrakapsüler uzanımın çalışmamızda patoloji tarafından anlamlı olarak korele edilmemesi ve hasta sayısının az olması olabilir.

Nörovasküler demet invazyonu olan hastaların %69,6'sında (olmayanlarda %57,4) ED saptandı. Beklenildiği üzere nörovasküler demet invazyonu olan hastalarda daha yüksek ED riski saptandı. Bunun nedeni preoperatif MpMRG'de invazyon belirtilen hastalarda cerrah tarafından sinir koruyucu cerrahi tercih edilmemesi olabilir. Ancak bu bulgu istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni nörovasküler demet invazyonu olan hastaların sayısal olarak az olması ve çalışmalarla kanıtlandığı üzere postperatif ikinci yılda sinir koruyucu cerrahi ile sinir koruyucu olmayan cerrahi arasında ED açısından bir farklılık olmaması olabilir (187). Nörovasküler demet invazyonu olan hastaların %41,3'ünde (olmayanlarda %34) idrar kaçırma saptanmış. Yine beklenen bir bulgu olarak nörovasküler demet invazyonu olan hastalarda daha yüksek oranda idrar kaçırma izlendi. Ancak bu bulguda yukarıda belirtilen sebeplere bağlı olarak anlamsız olarak saptandı. Preoperatif dönemde MpMRG tarafından nörovasküler demet invazyonu bildirilmesi cerrahın fonksiyonel ve onkolojik yönetim açısından kararını etkileyebilir. Panebianco ve ark. çalışmasında hastalar unilateral sinir koruyucu cerrahi yada sinir koruyucu olmayan cerrahi (A) ve bilateral sinir koruyucu cerrahi (B) gruplarına ayrılmış. Preoperatif MpMRG bulgularına bakıldığında B grubundaki hastaların %30,5'inde cerrahi kararın değiştiği gösterilmiş (185). Teorik olarak sinir koruyucu cerrahi postoperatif fonksiyonel sonuçları etkiler diye bilirse de, son 10 yılın sonuçlarını inceleyen bir metaanalizde cerrahi teknikler ve postoperatif bakım gelişmiş ve değişmiş olsada fonksiyonel sonuçlarda bir gelişme olmamıştır (186). Marien ve ark. çalışmasında sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastaların sadece %60'ının postoperatif dönemde erektile fonksiyonu olması nedeniyle sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastaların çoğunda aslında sinir yaralanması gerçekleştiği düşünülmüş. Aynı çalışmada sinir koruyucu cerrahi uygulananlarla uygulanmayanların 24. aydaki kontinans sonuçları da benzer bulunmuş (187). Çalışmamızda nörovasküler demet invazyonu postoperatif fonksiyonel sonuçları olumsuz etkiliyor olarak saptansada bu bulgular anlamsız olarak saptanmıştır. Hastaların preoperatif dönemde nörovasküler demet invazyonunun postoperatif fonksiyonel sonuçları etkileyebileceği konusunda bilgilendirilebilmesi açısından bu bulguların önemli olduğu düşünüldü.

Lokal ileri PCa hastalarında komplikasyon gelişme olasılığını araştıran Yao ve ark. çalışmasında klinik lokalize (T1a-T2c) hastalarda komplikasyon gelişme oranını %17,8 ve lokal ileri ($\geq$ T3a) hastalarda %26,2 olarak saptamış (188). Çalışmamızda seminal vezikül invazyonu olan hastalarda komplikasyon gelişme oranı %73,3 (olmayanlarda %17,9) olarak saptandı. Aradaki farklılığın nedeni çalışmamızda postoperatif dönemde gelişen komplikasyonların da (üretra darlığı, enfeksiyon vb) dahil edilmesi olabilir. Yine çalışmamızda ekstrakapsüler uzanımı olan hastalarda %21,4 (olmayanlarda %24,4) komplikasyon oranları saptandı. Bunun nedeni çalışmamızda ekstrakapsüler uzanımın patoloji ile korelasyonunun anlamsız çıkması olabilir. Yani MpMRG'de kapsül invazyonu yok denilen hastaların bir kısmında patolojide kapsül invazyonu saptandığından bu farklılık oluşmuş olabilir. Son olarak çalışmamızda nörovasküler demet invazyonu olan hastalarda

%23,9 (olmayanlarda %21,3) komplikasyon oranı saptandı. Nörovasküler demet invazyonu MRG evrelemesinde bir kriter olarak yer almasada, bulunması lokal ileri hastalığın işareti sayılabilir. Bu nedenle nörovasküler demet invazyonu olan hastalarda, diğer evre artırıcı kriterlerde göz önünde bulundurularak komplikasyon oranının daha yüksek olması beklenmelidir. Cerrahi öncesi bulgular ile peroperatif komplikasyon oranları arasındaki ilişkiyi araştıran Murakami ve ark. çalışmasında peroperatif komplikasyon risk faktörleri olarak morbid obezite, yüksek prostat hacmi, lenf nodu diseksiyonu yapılması ve tecrübesiz cerrah faktörü belirlenmiş (189). Sadece lenf nodu diseksiyonu peroperatif komplikasyon ile ilişkili bulunmuş.

Klinik evre yükseldiğinde postoperatif biyokimyasal rekürrens ihtimalinin arttığı daha önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yakın bir zamanda yapılan Xu ve ark. çalışmasında T2 hastaların T3 ve T4 hastalara göre biyokimyasal rekürrens oranının anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiş (190). Çalışmamızda seminal vezikül invazyonu olan hastaların %73,3'ünde (olmayanların %17,9) biyokimyasal rekürrens saptandı. Kapsül invazyonu olan hastaların %36,5'inde (olmayanların %14) biyokimyasal rekürrens saptandı. Nörovasküler demet invazyonu olan hastaların %37'sinde (olmayanların %17) biyokimyasal rekürrens saptandı. Çalışmamızda saptanan bu bulguların tamamı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Literatür ile uyumlu olarak klinik evre arttığında postoperatif PSA nüksü ve ek tedavi alma ihtimalinin artmış olduğu saptandı.

Çalışmamızda prostat boyutu ile ED ve idrar kaçırma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak ortalama prostat boyutları ED grubu ve idrar kaçırma grubunda daha yüksek saptandı. Yine komplikasyon gelişen grupta prostat boyutlarının daha yüksek olduğu saptandı ancak bu bulgu da istatistiksel olarak anlamsızdı. Literatürde de prostat boyutu ile komplikasyon ilişkisinin anlamsız olduğu gösterilmiştir (189). Bu bulguların nedeni MpMRG'de ED, idrar kaçırma ve komplikasyon riskini daha anlamlı bir şekilde belirleyen faktörlerin bulunması ve cerrahın tecrübesi olabilir.

Operasyon tipi ile fonksiyonel sonuçları karşılaştıran çalışmalardan yakın zamanda yayınlanan Coughlin ve ark. çalışmasında, RRP ve RYLRP grupları arasında ED ve idrar kaçırma açısından 6, 12 ve 24. aylarda yapılan kontrollerde anlamlı farklılık saptanmamış (191). Çalışmamızda RRP olanların %65,1'inde, RYLRP olanların %62'sinde ED saptanmış. RRP olanların %39,5'unda, RYLRP olanların %36'sında idrar kaçırma saptanmış. RYLRP fonksiyonel olarak daha iyi sonuçlara sahip gibi görülsede bu bulgular literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Aynı çalışmada biyokimyasal rekürrens oranları RRP grubunda %9, RYLRP grubunda %3 olarak saptanmış ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Çalışmamızda ise biyokimyasal rekürrens oranları RRP grubunda %34,9

saptanırken, RYLRP grubunda %20 saptandı. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamsızdı. Bunun nedeni Coughlin ve ark. çalışmasında hasta volümünün yüksek olması ve hasta risk faktörlerinin farklı dağılımı olabilir. Bir başka çalışmada ise RYLRP ve laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) karşılaştırılmış (192). RYLRP grubunun anlamlı olarak daha düşük ED, idrar kaçırma ve komplikasyon oranlarına sahip olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada RYLRP grubunda anlamlı olarak biyokimyasal rekürrens oranlarının daha düşük olduğu saptanmış. Sugihara ve ark. çalışmasında RYLRP, RRP ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük komplikasyon oranları ile ilişkili bulunmuş (193). Çalışmamızda RRP grubunda %32,6, RYLRP grubunda %14 komplikasyon oranları saptandı. Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu sonuçlara dayanarak MpMRG'nin malignite şüpheli (PIRADS skoru ≥ 3) olarak bildirdiği lezyonlarda çok yüksek oranlarda malignite bulunduğu sonucuna varılmıştır. Ancak duruma diğer taraftan bakılacak olursa MpMRG malign odakların neredeyse %40'ını saptayamamıştır. MpMRG tekniği, ekipmanı, PIRADS skorlama sistemi ve yorumlayıcıların tecrübe ve bilgisi geliştirildikçe, tetkikin tanı koyma yeteneği de artacaktır. MpMRG'de evreleme doğruluğu arttıkça hastaların tedavi planlaması yada önceliği de değişebilir. Ayrıca operasyon yöntemleri arasında ve operasyon teknikleri arasında karar değişiklikleri olabilir. Yine çevre organlarla ilişkilerin doğru olarak bildirilme oranları arttıkça peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar önceden tahmin edilebilir ve hastalar bu konuda cerrahi öncesi bilgilendirilebilir. MpMRG bulguları diğer risk sınıflandırma sistemlerine dahil edilerek biyokimyasal rekürrens oranları ve postoperatif dönemde ek tedavi gereksinimi olup olmayacağı önceden tahmin edilebilir. MpMRG'nin tanıdaki rolü daha büyük hasta popülasyonu ve prospektif olarak yapılacak çalışmalarla geliştirilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds):Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 Mar;16(3):481-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
4. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002 Jul;90(2):162-73.
5. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2012.
6. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. Eur J Cancer 2001Oct;37(Suppl 8):S4-66.
7. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. Br J Urol Intl 2002; 90:162-173.
8. Gites RE, Carcinoma of Prostate. N Eng J Med 324:236-245, 1991.
9. American Cancer Society: Cancer Facts&Figures 2003. Atlanta GA: American Cancer Society 2003.
10. Carter HB, Piantadosi S, and Isaacs JT: Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer J Urol 143: 742-746, 1990.
11. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol 2012 Apr;30(2):143-8.
12. Montironi R, Scarpelli M, Lopez Beltran A,. Carcinoma of prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. Virchows Arch. 444(6):503-8, 2004.
13. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. Br J Cancer 2011 Aug;105(4):481-5.

14. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CK, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and 2 5 alpha reductase expression in the development and progression of prostate cancer.
15. Gronberg H: Prostate Cancer Epidemiology. *Lancet* 361: 859-864, 2003.
16. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Sep;21(9):1531-41.
17. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 101:2371-490, 2004.
18. Azzouni F, Mohler J: Role of 5 alpha reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology* 79(6): 1197-1205, 2012.
19. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. Effect of Dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Eng J med* 362(13):1192-202, 2010.
20. Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem CJ et al. Sexually transmitted infection and prostatic inflammatory cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 175 (5): 1937-1942, 2006.
21. Karan D, Holzbeirelen J, Trasher JB. Macrophage inhibitory cytokine-1: Possible bridge molecule of inflammation and prostate cancer. *Cancer Res* 69 (1): 2-5, 2009.
22. Tavora F, Epstein JI. High grade prostatic intraepithelial neoplasia-like ductal adenocarcinoma of the prostate; A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 32; 1060-67, 2008.
23. Harvei S, Skjorten HS, Røksahm FJ, Berner A, Trelvi S. Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transitional/central zone a true precursor of cancer? A long-term retrospective study in Norway. *Br J Cancer* 78:46-49, 1998.
24. De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, et al. Pathological and molecular aspects of prostate cancer, *Lancet*, 361:955-964, 2003.

25. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *The American journal of surgical pathology*, 24(4): 477-8, 2000.
26. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
27. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
28. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.
29. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
30. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-32.
31. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38
32. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-5.
33. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulinlike growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1046-53.
34. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:940-7.
35. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW. Antiangiogenic activity of prostatespecific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1635-40.

36. Alfthan H, Stenman UH. Pathophysiological importance of various molecular forms of human choriogonadotropin. *Mol Cell Endocrinol* 1996;125:107-20.
37. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology* 1994;43:53-8; discussion 8-9.
38. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-6.
39. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80:1805-7.
40. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
41. Fichtner J, Miller K. [Management of patients with increasing PSA values after curative therapy]. *Urologe A* 2000;39:475-82.
42. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
43. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994;74:1667-73.
44. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-63.
45. Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-6.
46. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:333-8.
47. Yu H, Diamandis EP, Prestigiacomo AF, Stamey TA. Ultrasensitive assay of prostatespecific antigen used for early detection of prostate cancer relapse and

estimation of tumor-doubling time after radical prostatectomy. Clin Chem 1995;41:430-4.

48. Bjork T, Piironen T, Pettersson K, et al. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. Urology 1996;48:882-8.
49. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 1998;160:2407-11.
50. Lee F, Bahn DK, Siders DB, Greene C. The role of TRUS-guided biopsies for determination of internal and external spread of prostate cancer. Semin Urol Oncol 1998;16:129-36.
51. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. Eur Urol 2002;42:323-8.
52. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. J Urol 1989;141:1070-5.
53. Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. Radiology 1986;158:97-102.
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. 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.
56. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 1993;269:57- 60.
57. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317:909-16.

58. Uzzo RG, Vaughan ED, Jr. Biopsy of lesions of the male genitourinary tract. *Surg Oncol Clin N Am* 1995;4:137-56.
59. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
60. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, Ergen A, Ozen H. The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: results of the 14- core prostate biopsy technique. *Int Urol Nephrol* 2007;39:189-95.
61. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52:1309-22.
62. Philip J, Hanchanale V, Foster CS, Javle P. Importance of peripheral biopsies in maximising the detection of early prostate cancer in repeat 12-core biopsy protocols. *BJU Int* 2006;98:559-62.
63. Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol* 2010;17:432-47.
64. de la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J Urol* 2009;182:1329-36.
65. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005;174:1256-60; discussion 60-1; author reply 61
66. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505.
67. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376-81
68. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who,how and when? A review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103.

69. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dorovitis M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-83.
70. Uzzo RG, Wei JT, Perimutter AP, Byrne JC, Vaughan ED. The influence of prostate size on cancer detection *Urology* 1995;46:831-36.
71. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumegere T, et al. Is one set of sextant biopsies are enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000;38:218-24.
72. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Osterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995 Oct; 154(4):1295-9.
73. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than once follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001 Aug 25(8): 1079-85.
74. Borboroglu PR, Sur PL, Roberts JL et al Repeat biopsy strategy in patients with atypical small aciner proliferation or HGPIN on initial prostate needle biopsy *J Urol* Sep 2001; 166: 866-70.
75. Brawer MK, Benson MC, Bostwick DG, et al. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin Urol Oncol* 1999;17:206-21.
76. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec;136(6):1228-30.
77. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr;143(4):747-52.
78. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.

79. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):225-9.
80. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar;157(3):902-6.
81. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, et al. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr;85(7):1577-85.
82. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov;98(5):982-5.
83. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):47-50.
84. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):21-30; discussion 30-1
85. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr;51(2):114-20.
86. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1392-6.
87. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002 Feb;167(2 PT 1):516-20.
88. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep;54(3):490-4.

89. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008 Nov;21(6):371-7.
90. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T - comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184-95.
91. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006 Mar;238(3):929-37.
92. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, et al. ¹¹C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1421-6.
93. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov;160(5):1722-6.
94. Haese A, Epstein JI, Huland H, et al. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep;95(5):1016-21.
95. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387-95.
96. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387-95.
97. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.
98. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug;19(4A):2653-5.

99. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992 Mar;69(3): 277-81.
100. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223-7.
101. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 43-66.
102. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, et al; ECRPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366(11):981-90.
103. 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.
104. San Francisco I, Werner L, Regan MJ, et al. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011; 185: 471–476.
105. 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.
106. Roemeling S, Roobol MI, de Vries SH ve ark. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007; 51: 1244-50.
107. 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: 831-835.
108. Wilt TJ. Prostate cancer prevention versus observation trial (PIVOT): Main results from a randomised trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting in men with clinically localised prostate cancer. *AUA Annual Meeting* May 2011.
109. Pisansky TM, Lee RW, Lawton AC, Bostwick DG. Prostate Cancer. Cunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology.* 1st edition. New York:Churchill Livingstone, 762-819, 2000.

110. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RS: Radiation Therapy for localized disease. *Cancer*: 939,1993.
111. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: Interim report of a phase 1 dose-escalation study. *J Urol* 1994;152: 1792-8.
112. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16:315.
113. Memmelaar J, Miliin T. Total prostatovesiculectomy: retropubic approach. *J Urol* 1949; 62: 340.
114. Aus G, Abbou CC. Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 546.
115. Lepor H. Practical considerations in radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 363.
116. Walsh PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy. In *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. WB Saunders Company. Eighth edition. Vol. 4, pp: 3107-3128, 2002.
117. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167:528.
118. Scardino PT, Abbas F, Adolfson J, et al: Management of localized and regional diseases. In *Prostate Cancer*. Edited by Denis L, Bartsch G, Khoury S, et al: 3rd international Consultation on Prostate Cancer- Paris, pp: 219-247,2003.
119. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152: 1831.
120. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, et al. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: Results of a survey by the American College of Surgeons Committee on Cancer. *J Urol* 1994; 152: 1817.
121. Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, et al. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology* 1995; 9:379.

122. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factors of urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1707.
123. Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. *Campbell's Urology*.(Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 3085,2002.
124. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160:2428.
125. Kim ED, Scardino PT, Hampel O, et al. Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. *J Urol* 1999;161:188.0.
126. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55:241.
127. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Stock C, Frede T. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy: technique and results after 100 cases. *Eur Urol*. 2001;40:54-64.
128. Rassweiler J, Marrero R, Hammady A, Erdogru T, Teber D, Frede T. Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: ascending technique. *J Endourol* 2004;18:593-600.
129. Steinberg AP and Gill IS: Laparoscopic prostatectomy: A promising option in the treatment of prostate cancer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2004;71:113-121.
130. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol*. 2002;167:51-56.
131. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. *Int Braz J Urol*. 2009 Mar-Apr;35(2):125-37; discussion 137-9. Review.
132. Thüroff JW. Laparoscopic radical prostatectomy: feasibility studies or the future standard technique? *Current Opinion Urol* 2000;10:363-4

133. Salomon L, Saint F, Anastasiadis AG, Sebe P, Chopin D, Abbou CC. Combined reporting of cancer control and functional results of radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2003;44:656-660.
134. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Eng J Med*. 2002;346:1138-1144.
135. Fowler, F.J., Berry, M.J., Lu-Yao, G., Wasson, J., Roman, A., Wennberg, J.: Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: Results from a Medicare survey. *Urology*. 1995;45:1007-1115.
136. Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R. Urinary continence and erectile function: a prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy. *Eur Urol* 2002;42:338– 43
137. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87:408-10.
138. Rocco F, C. L. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *Journal of Urology* 2006; 175:2201-6
139. Van Velthoven RF, A. T. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology* 2003;61(4):699-702.
140. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol*. 2006 May;49(5):866-71
141. Sim HG, Yip SK, Lau WK, Tan JK, Cheng CW. Early experience with robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Asian J Surg* 2004; 27:321-5.
142. Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005; 174:269-72.
143. Guillonneau B, El-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003;169:1261-6

144. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assesment after 2766 procedures. *Cancer* 2007;110:1951-8.
145. Ahlering TE, Eichel L, Edwards RA, Lee DI, Skarecky DW. Robotic radical prostatectomy: a technique to reduce pT2 positive margins. *Urology* 2004;64: 1224-8.
146. Menon M, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, et al. Vattikuti Institute Prostatectomy: comtemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007;57:648-58.
147. Shah K, Thaly R, Patel V. Early retrograde release of the neurovascular bundle during robotic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 177:117.
148. Johnson W, Taylor MB, Carrington BM. The value of hyoscine butylbromide in pelvic MRI. *Clin Radiol* 2007; 62: 1087-93.
149. Slough RA, Caglic I, Hansen NL. Effect of hyoscine butylbromide on prostate multiparametric MRI anatomical and functional image quality. *Clin Radiol* 2018; 73: 216.
150. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC. Comparison of endorectal coil and non-endorectal coil T2W and DW MRI at 3T for localizing prostate cancer: correlation with whole- mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1443-8.
151. Padhani AR, Khoo VS, Suckling J. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 525-33.
152. Caglic I, Hansen NL, Slough RA. Evaluating the effect of rectal distension on prostate multiparametric MRI image quality. *Eur J Radiol* 2017; 90: 174-80.
153. Kabakus IM, Borofsky S, Mertan FV. Does abstinence from ejaculation before prostate MRI improve evaluation of the seminal vesicles? *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 1205-9.
154. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1079-83.
155. Manenti G, Nezzo M, Chegai F. DWI of Prostate Cancer: Optimal b-Value in Clinical Practice. *Prostate Cancer* 2014; 2014: 868269.

156. Mazaheri Y, Vargas HA, Nyman G. Image artifacts on prostate diffusion-weighted magnetic resonance imaging: trade-offs at 1.5 Tesla and 3.0 Tesla. *Acad Radiol* 2013; 20: 1041-7.
157. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007; 244: 184-95.
158. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N. Transition zone prostate cancer: revisiting the role of multiparametric MRI at 3T. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 266-72.
159. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *RadioGraphics* 2004; 24: 167- 80.
160. Rosenkrantz AB, Oto A, Turkbey T. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), Version 2: A Critical Look. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 1179-83.
161. Katahira K, Takahara T, Kwee TC. Ultrahigh-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011; 21: 188-96.
162. Vargas HA, Akin O, Franiel T. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011; 259: 775-84.
163. Weis J, Ahlström H, Hlavcak P. Two-dimensional spectroscopic imaging for pretreatment evaluation of prostate cancer: comparison with the step-section histology after radical prostatectomy. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 87-93.
164. De Visschere, Alberto Briganti, Jurgen J. Fütterer. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging*. 2016 Apr;7(2):205-14.
165. Gupta RT, Faridi KF, Singh AA. Comparing 3-T multiparametric MR Imaging and the Partin tables to predict organ-confined prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2014;32(8):1293.
166. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A. Advances in Magnetic Resonance Imaging: How They Are Changing the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2011 Jun;59(6):962-77.
167. Maarten de Rooij, Esther H.J. Hamoen, J. Alfred Witjes. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):233-45.

168. Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):493-505.
169. Kirema Garcia-Reyes, Niccolò M. Passoni, Mark L. Detection of prostate cancer with multiparametric MRI (mpMRI): effect of dedicated reader education on accuracy and confidence of index and anterior cancer diagnosis. *Abdom Imaging*. 2015 Jan; 40(1): 134–142.
170. Loggitsi D, Gyftopoulos A, Economopoulos N. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Tumour Detection and Local Staging: Imaging in 1.5T and Histopathologic Correlation. *Can Assoc Radiol J*. 2017 Nov;68(4):379-386.
171. Lee CH, Ku JY, Park WY. Comparison of the accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) results with the final pathology findings for radical prostatectomy specimens in the detection of prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Jun 19.
172. Radtke JP, Schwab C, Wolf MB. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):846-853.
173. Bonekamp D, Schelb P, Wiesenfarth M. Histopathological to multiparametric MRI spatial mapping of extended systematic sextant and MR/TRUS-fusion-targeted biopsy of the prostate. *Eur Radiol*. 2018 Oct 16.
174. Ruprecht O, Weisser P, Bodelle B. MRI of the prostate: interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy. *Eur J Radiol*. 2012 Mar;81(3):456-60.
175. Salerno J, Finelli A, Morash C. Multiparametric magnetic resonance imaging for pre-treatment local staging of prostate cancer: A Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J*. 2016 Sep-Oct;10(9-10):E332-E339.
176. C. von Below, G. Daouacher, C. Wassberg. Validation of 3 T MRI including diffusion-weighted imaging for nodal staging of newly diagnosed intermediate- and high-risk prostate cancer. *Clinical Radiology* 71 (2016) 328e334.
177. Gaur S, Harmon S, Rosenblum L. Can Apparent Diffusion Coefficient Values Assist PI-RADS Version 2 DWI Scoring? A Correlation Study Using the PI-RADSV2 and

International Society of Urological Pathology Systems. AJR Am J Roentgenol. 2018 Jul;211(1):W33-W41.

178. John S, Cooper S, Breau RH. Multiparametric magnetic resonance imaging - Transrectal ultrasound-guided cognitive fusion biopsy of the prostate: Clinically significant cancer detection rates stratified by the Prostate Imaging and Data Reporting System version 2 assessment category. Can Urol Assoc J. 2018 Jun 19.
179. Hofbauer SL, Maxeiner A, Kittner B. Validation of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Prostate Cancer. J Urol. 2018 Oct;200(4):767-773.
180. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. J Urol. 2017 Sep;198(3):583-590.
181. Takeuchi N, Sakamoto S, Nishiyama A. Biparametric Prostate Imaging Reporting and Data System version2 and International Society of Urological Pathology Grade Predict Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):e817-e829.
182. Zhang YD, Wu CJ, Bao ML. MR-based prognostic nomogram for prostate cancer after radical prostatectomy. J Magn Reson Imaging. 2017 Feb;45(2):586-596.
183. Bondarenko HD, Zanaty M, Harmouch SS. External validation of the novel International Society of Urological Pathology (ISUP) Gleason grading groups in a large contemporary Canadian cohort. Can Urol Assoc J. 2018 Jun 19.
184. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. J Urol. 2008 Apr;179(4):1354-60; discussion 1360-1. Epub 2008 Mar 4.
185. Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S. Use of multiparametric MR with neurovascular bundle evaluation to optimize the oncological and functional management of patients considered for nerve-sparing radical prostatectomy. J Sex Med. 2012 Aug;9(8):2157-66.
186. Capogrosso P, Vertosick EA, Benfante NE. Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. Eur Urol. 2018 Sep 17.

187. Marien TP, Lepor H. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1581-4.
188. Yao XD, Liu XJ, Zhang SL. Perioperative complications of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: a comparison with clinically localized prostate cancer. *Asian J Androl.* 2013 Mar;15(2):241-5.
189. Murakami T, Otsubo S, Namitome R. Clinical factors affecting perioperative outcomes in robot-assisted radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2018 Nov;9(5):575-581.
190. Xu H, Zhu Y, Dai B. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study in Chinese prostate cancer patients. *Asian J Androl.* 2018 Jul 13.
191. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1051-1060.
192. Lee SH, Seo HJ, Lee NR. Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol.* 2017 May;58(3):152-163.
193. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H. Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy: population-based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013. *Cancer Sci.* 2014 Nov;105(11):1421-6.