



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE DE-RİTİS ORANININ PATOLOJİK SONUÇLARI
ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA KEMAL KAYA

DÜZCE-2023



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE DE-RİTİS ORANININ PATOLOJİK SONUÇLARI
ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ

DR. MUSTAFA KEMAL KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ DURSUN BABA

(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2023

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademede desteğini hissettiğim ve tecrübesiyle bizleri yönlendiren, tez danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Dursun BABA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü teorik bilgi ve cerrahi deneyimini bizlerle paylaşan, iyi bir üroloji doktoru ve dahası iyi bir insan olabilmemiz için bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, desteğini ve sevgisini bizden esirgemeyen ve bize her zaman bir dost olarak davranıp, bize yol gösteren, değerli hocalarım Prof. Dr. Muhammet Ali KAYIKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ŞENOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan YÜKSEL hocalarıma;

Asistanlık eğitimimin ilk gününden beri her zaman ve her koşulda desteğini hissettiğim kıdemli abilerim Uzm. Dr. Arda Taşkın TAŞKIRAN ve Uzm. Dr. Ahmet Yıldırım BALIK'a;

Asistanlığım süresince bana bir aile ortamında bulunmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Düzce Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına ve çok kıymetli asistan arkadaşlarım, Dr. İsmail Eyüp DİLEK, Dr. Neceti EKİCİ, Dr. Emre EDİZ ve Dr. Burak AYYACIK, Dr. Yusuf Salih KÜÇÜK'e;

Sevgi ve özverileri ile daima tüm eğitim hayatımda yanımda bulunan, maddi ve manevi desteğini asla esirgemeyen sevgili annem Münise KAYA, babam Sıttık KAYA ve çok sevdiğim ablalarım Betül Emine ŞAHAN ve Hilal Esra YAKIT'a sonsuz teşekkürlerini sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi yapılan hastalarda operasyon öncesi bakılan De Ritis oranının (serum Aspartat Transaminaz (AST)/Alanin Transaminaz (ALT)) ameliyat sonrası ISUP-GG (International Society of Urological Pathology Grade Group) derece yükselmesi (upgrade) ve patolojik sonuçları öngörmedeki etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 152 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların operasyon öncesi 1 aylık süre içerisinde bakılan serum AST ve ALT değerleri çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, preoperatif tümör karakteristikleri (biyopsi öncesi PSA, prostat volümü, PSA dansitesi, biyopsi ISUP- GG, maksimum biyopsi tümör volümü) ve prostatektomi patolojik özellikleri (ISUP-GG, patolojik tümör evresi, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu ve cerrahi sınır durumu) değerlendirildi.

Bulgular: Radikal prostatektomi sonrası ISUP upgrade saptanan grupta De Ritis oranı ortalaması upgrade saptanmayan gruba göre daha düşük saptandı ($1,14 \pm 0,28$ karşı $1,10 \pm 0,27$, $p=0.38$). Upgrade tahmin etmek için yapılan ROC eğri analizi sonucunda optimal De Ritis oranı eşiği 1.22 olarak hesaplandı. Düşük De Ritis oranı olan grupta upgrade görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (%51'e karşı %34, $p=0.05$). Düşük De Ritis oranı olan hastalarda, radikal prostatektomi sonrası patolojik T3, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu invazyonu oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla 0.68, 0.50 ve 0.39).

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda düşük De Ritis oranı ile radikal prostatektomi sonrası ISUP upgrade ve olumsuz patolojik özellikler (T3, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu) arasında ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Retropubik Prostatektomi, Aspartat transaminaz (AST), Alanin transaminaz (ALT), Biyopsi

ABSTRACT

Objective: The usefulness of the preoperative De Ritis ratio in predicting post-operative ISUP-GG (International Society of Urological Pathology Grade Group) upgrading and pathological outcomes was examined in this study.

Materials and Methods: In our study, 152 patients who underwent radical prostatectomy for localized prostate cancer between 2012 and 2022 were retrospectively analyzed. Blood samples including AST and ALT were collected a month before surgery. Age, preoperative tumor characteristics, such as pre-biopsy PSA, prostate volume, PSA density, biopsy ISUP-GG, maximum biopsy tumour volume, and prostatectomy pathological features, such as ISUP-GG, pathological tumour stage, lymph node involvement, seminal vesicle invasion, and surgical margin status, were assessed.

Results: The mean De Ritis ratio was found to be lower in the group with ISUP upgrading than in the group without upgrade following radical prostatectomy ($1,14 \pm 0,28$ versus $1,10 \pm 0,27$, $p=0.38$). The optimal cutoff value for the De Ritis ratio was 1.22 as a result of the ROC curve study to predict the upgrade. The group with a low De Ritis ratio had a greater rate of upgrading, which was statistically significant (51% versus 34%, $p=0.05$). Pathological T3, seminal vesicle invasion, and lymph node invasion rates were observed to be higher in patients with low De Ritis ratio following radical prostatectomy, although this finding was not statistically significant (p values of 0.68, 0.50, and 0.39, respectively).

Conclusions: According to our research, a low De Ritis ratio may be linked to ISUP upgrading and unfavorable pathological traits (T3, lymph node involvement, and seminal vesicle invasion) following radical prostatectomy.

Keywords: Prostate cancer, Prostatectomy retropubic, Alanine transaminase (ALT), Aspartate transaminase (AST), Biopsy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi.....	4
2.1.1. Prostat embriyolojisi	4
2.1.2. Prostat histolojisi.....	5
2.1.3. Prostat fizyolojisi	7
2.1.4. Prostat anatomisi	8
2.2. Prostat Kanseri	15
2.2.1. Epidemiyolojisi, insidansı	15
2.2.2. Etiyoloji.....	17
2.2.3. Tanı ve tarama.....	21
2.2.3.1. Parmakla rektal muayene (PRM)	24
2.2.3.2. Prostat spesifik antijen (PSA) ve diğer belirteçler	25
2.2.3.3. Transrektal ultrasonografi (TRUS) ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi (TRUS-bx)	29
2.2.3.4. Tekrarlanan prostat biyopsisi (Prostat rebiyopsisi)	32
2.2.3.5. Saturasyon prostat biyopsisi (SB)	33
2.2.3.6. Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) ve manyetik rezonans görüntüleme-ultrason füzyon biyopsi (MRG-US FB)	34
2.2.4. Patoloji ve evreleme.....	36
2.2.5. Tedavi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	46
4. BULGULAR.....	47

5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. EKLER.....	78
8.1. Özgeçmiş	Error! Bookmark not defined.
8.2. Şekil Listesi	78
8.3. Tablo Listesi	79



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AST: Aspartat Transaminaz

ALT: Alanin Transaminaz

Ark.: Arkadaşları

AUSY: Alt üriner system yakınması

BPH: Benign prostat hiperplazisi

csPCa: Klinik anlamlı prostat kanseri

DRO: De Ritis oranı

EAU: European Association of Urology

ERSPC: The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer

FB: MR-US füzyon prostat biyopsi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

G.A: Güven aralığı

GS: Gleason skoru

IARC: The International Agency for Research on Cancer

ISUP GG: International Society of Urological Pathology Grade Group

KB: MRG-US füzyon hedefli + 12 odak standart sistematik biyopsi

LN: Lenf nodu

mpMRI: Multiparametrik MR görüntüleme

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

NVB: Nörovasküler Bundle

OSB: 12 odak standart sistematik biyopsi

PCa: Prostat kanseri

PHI: The Prostate Health Index

PLCO: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian

PRM: Parmakla rektal muayene

PSA: Prostat spesifik antijen

PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi

PIRADS: Prostat Imaging Reporting and Data System

PV: Prostat volüm

RR: Rölatif risk

SB: Saturasyon prostat biyopsi

sPSA: Serbest prostat spesifik antijen

tPSA: Total prostat spesifik antijen

TRUS: Transrektal ultrasonografi

TRUS-bx: Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi

USPSTF: United States Preventive Services Task Force

1. GİRİŞ

Dünya genelinde prostat kanseri erkeklerde ikinci en sık görülen malignite olup yine erkeklerde kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (1). Ayrıca 55 yaş üstü erkeklerde en sık görülen kanserdir. 2018 yılında dünya genelinde prostat kanseri ile ilişkili 1.280.000 yeni tanı ve 359.000 ölüm bildirilmiştir (1). Otopsi çalışmalarının sistematik derlemesinde <30 yaş altında prostat kanseri prevalansı <%5 (%95 Güven Aralığı (G.A) %3-8) iken yaşla birlikte artış göstermektedir (>79 yaş %59 (%95 G.A %48-71)) (2). Sekiz erkekten birinde yaşamı boyunca prostat kanseri tanısı alma ihtimali ve kırk bir hastadan birinde prostat kanserinden hayatını kaybetme riski mevcuttur (3).

Prostat kanseri tanı araçlarında son yıllarda önemli ilerlemeler yaşanmış olup bu yeni tanı araçları ile daha doğru kanser tanısı koymak ve aşırı tanı ve sonrasında aşırı tedaviden kaçınmak hedeflenmiştir (4). Bu gelişmelere rağmen kanser şüphesi, artmış PSA düzeyi ve anormal rektal muayeneden ortaya çıkmaya devam etmektedir. Ayrıca artmış PSA düzeyi tek başına prostat biyopsisi endikasyonu kabul edilmemektedir. Bu yeni tanı gereçlerin kullanılmasıyla bazı hastalarda gereksiz prostat biyopsilerinden kaçınılır, klinik önemli prostat kanseri tanısı daha iyi öngörülebilir.

Yeni tanı araçları olarak idrar PCA3 testi, Prostat Health Index (PHI) skoru, “4K” testi, exome testi, genom analizi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) skorlama ve MRI-TRUS füzyon biyopsidir (5).

Tanıda öncelik prostat spesifik antijen (PSA) testi ve transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisidir (TRUS-bx). PSA testi 1980’li yılların sonunda FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından prostat kanseri tanılı hastaların izleminde kullanılması için onaylanmıştır, 1994 yılında ise prostat kanseri için tarama amaçlı kullanımına onay almıştır (6). Prostat kanseri insidansı, son yıllarda asemptomatik bireylerde bakılan PSA ile kanser tanısı konulmasıyla ve prostatektomi patolojileri veya otopside dokuların incelenmesi sonucu latent prostat kanseri tanısı konulmasıyla önemli derecede artmıştır (7).

Prostat kanseri için risk faktörleri yaş, yüksek PSA düzeyleri, aile öyküsü olması, anormal rektal muayene ve etnik kökendir.

Çoğu kanser hastasında başlangıç veya erken dönem semptom yoktur. Geç dönem semptomlar anemiye bağlı halsizlik, kemik ağrıları, vertebra metastazına bağlı parapleji, bilateral üreter obstrüksiyona sekonder böbrek yetmezliği olabilir.

1970'lerden beri prostat kanserinin klinik olarak saptanmasında farklılıklar yaşanmıştır. PSA ve TRUS kullanımının yaygınlaşmasından önce hastalar genellikle ileri evre kansere özgü semptomlar nedeniyle yapılan rektal muayenede tanı alırken günümüzde PSA ve TRUS kullanımının yaygınlaşmasıyla çoğu asemptomatik hastaya lokal evrede tanı konulabilmektedir (8).

Doku biyobelirteçleri ile kıyaslandığında kanda bakılan belirteçler invaziv olmayan şekilde elde edilebilir ve bu durum prostat kanseri açısından preoperatif risk sınıflandırması için yararlı biyobelirteçler haline gelebilir. Son zamanlarda araştırmacılar sık kullanılan serum biyobelirteçlerinin kanserlerle ilişkisini açıklamaya çalışmışlardır. Örneğin prostat kanserinde yüksek nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kötü prognoz için prediktif değer olduğu (9), yüksek platelet/lenfosit oranının kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Benzer şekilde periferik kandan kolayca çalışabilen De-Ritis oranı (DRO) kanser açısından önemli bir prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir. De-Ritis oranı, ilk olarak 1957 yılında Fernando De-Ritis tarafından tanımlanmış olup aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) serum aktivitelerinin birbirine oranıdır (11). AST ve ALT karaciğer hastalıklarında sık kullanılan testlerdir. ALT yalnızca karaciğer hücrelerinde yer alırken, AST ise karaciğer, kalp, beyin, böbrek, kas dokusu hücrelerinde yer alır (11). Bu enzimler sağlıklı kişide dolaşıma sabit oranda salınır. Bu sabit şekilde salınım hepatositin apoptozisi ile dolaşıma katılması ve plazmadan bu enzimlerin temizlenmesi ile dengede tutulmaya çalışılır.

Son zamanlarda De Ritis oranının bazı ürolojik malignitelerde onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-14). Ayrıca baş-boyun kanseri (15),

kolanjiokarsinom (16), mide kanseri (17) gibi ürolojik olmayan kanserlerde de De Ritis oranının onkolojik sonuçları etkilediği gösterilmiştir.

Bu çalışmada PSA yüksekliği ve/veya anormal rektal tuşe bulgusu nedeniyle transrektal yoldan yapılan prostat biyopsi sonucunda prostat kanseri tanısı almış olup radikal prostatektomi opere edilmiş hastalarda prostat biyopsi ve radikal prostatektomi patolojileri karşılaştırıldığında ISUP upgrade gözlenmesinde ve patolojik sonuçları öngörmede De Ritis oranının prediktif değeri araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi

2.1.1. Prostat embriyolojisi

Prostat bezi, embriyonel 10-12. haftada fetal testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisiyle gelişmeye başlar. Endodermden gelişen ürogenital sinüsten köken alır. Prostat, androjen varlığında ürogenital sinus epitelyumu ile ürogenital sinus mezenkimi arasındaki karmaşık etkileşim sonucu gelişir. Bu gelişim testosterondan 5-alfa redüktaz enzim aktivitesiyle oluşan Dihidrotestosteron (DHT) ile indüklenir. Ürogenital sinüs epitelinden etraftaki ürogenital sinüs mezenşimi içerisine uzanan epitelyal tomurcukların proliferasyonu sonucu mesane boynu kaudalinde gelişir. Bu tomurcuklanma androjen bağımlıdır ve karmaşık epitelyal-mezenkimal etkileşimleri gerektirir. Bu tübüler çıkıntılar 11. haftanın sonunda beş ayrı grup halinde gelişmeye başlar ve 16. haftada tamamlanır.

Ürogenital sinüsün son kısmı olan üretradan tübüler yapıda epitel hücreleri 5 ayrı grup olacak şekilde dışarı doğru çıkıntı yaparak büyürler. Bu tübüler yapılar tekrar dallanırlar. Tübüller etrafındaki mezenkimal hücreler farklılaşmaya devam ederek prostat kapsülünü oluşturur. Beş epitel tomurcuk grubundan nihai olarak beş lob oluşur: ön, arka, medyan ve yan iki lob. Başlangıçta bu loblar geniş bir şekilde ayrılır, sonra onları bölen belirli bir septa olmadan birleşirler. Bu çıkıntılardan dallanmalar ile glandüler yapılar oluşur ve aralarını fibromusküler dokular sarar. Bütün bu üretral çıkıntı, musküler-glandüler organı, dış tarafta ise fibromusküler dokudan kapsülü oluşturur. Arka lob tübülleri daha az sayıda ancak daha büyük dallara sahip olup büyüdükçe medyan ve lateral lobların arka tarafına uzanırlar ve rektumun önünde parmakla muayene ile hissedilen prostatın arka kısmını oluşturur. Musküler stroma 22. haftaya kadar oldukça gelişmiştir ve doğuma kadar gelişimi devam eder.

Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden; stromal ve musküler bölümü ise çevre mezenkimal dokulardan köken alır (18). Seminal veziküller, epididim, vas deferens, ampulla ve ejakulatuar kanallar mezodermal mezonefrik (Wolf) kanaldan köken alır. Bunların gelişimi DHT tarafından değil, fetal testosteron ile stimüle edilir.

Doğumda prostat çoğunlukla stromal hücrelerden oluşan duktal sisteme sahip glandüler yapıdan oluşur. Puberteye kadar gelişimi yavaş devam etmektedir.

2.1.2. Prostat histolojisi

Prostat bezi fibromusküler stroma ve glandüler yapılardan oluşur. Prostat, fibromusküler stroma içerisinde 30-50 adet tübüloalveolar gland içeren sekretuar organdır. 16-32 adet kanal oluşumu ile verumontanum her iki yanından prostatik üretraya açılır (19).

Prostat bezi epitelyal glandüler elemanları 4 adet hücre grubu içerir. Bazal hücreler, endokrin-parakrin hücreler, sekretuar hücreler, transizyonel epitel hücreleridir. Düşük proliferatif indekse sahiptirler (20).

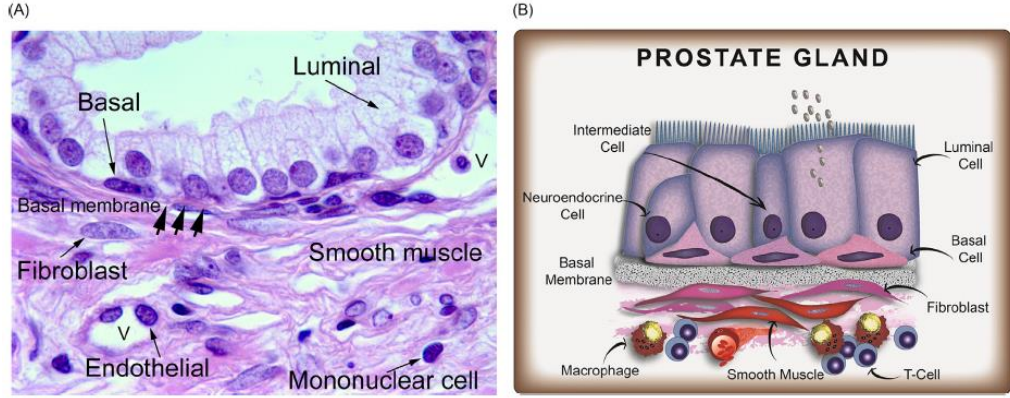
Bazal hücreler birçok organda olduğu gibi yassıdırlar ve epitelyal bazal membranlar boyunca uzanırlar. Bu hücreler p53, sitokeratin 5 ve 14 gibi bir dizi karakteristik belirteçler sekrete ederler. Tükürük bezleri veya mammarian bezlerde olduğunun aksine prostattaki bazal hücrelerin miyoepitelyal fonksiyonu olmayıp kontraksiyon fonksiyonu göstermez. Kök hücre görevi görüp miyoepitelyal hücre metaplazisi görülebilir ancak miyoepitelyal hücreler değildirler. Dolayısıyla ejakulasyon sırasında prostat bezindeki düz kasların kasılması sonucu salgılar boşaltılır. Prostat bazal epitelinin fonksiyonu tartışmalı konu olup hakkında net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bazal hücrelerde lipid damlacıklarının gözlenmesi, lüminal epitel hücrelerinde salgı granüllerinin üretimi için lipid gerektiğinden muhtemel bazal hücreler lipid ve nutrisyonların lüminal hücrelere iletilmesinde görevli olduğu sonucuna varılabilir (21). Bazal hücrelerin gözlenmesi benign durumlar (bazal hücreler korunmuştur), iyi diferansiye adenokanser (bazal hücre kaybı) veya invaziv kanser (nadir bazal hücrelerin görülmesi) ayırt edilmesinde yararlıdır (22).

Lüminal epitelyal hücreleri prostatik duktuslar boyunca uzanır. Kuboidal ile uzun kolumnar hücre şekillerinde olabilir. Prostatik sıvının üretim ve salgılanmasında aktif olarak rol alırlar. Sitokeratin 8 ve 18 eksprese ederler. Androjen reseptörleri eksprese ederek prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP) gibi prostat tarafından salgılanan bir dizi karakteristik proteinin salgılanmasında görev alırlar.

Prostat epitelyal dokusunda bir diğ er hücre grubu ise nöroendokrin hücrelerdir. Bu hücrelerin görülmesi zordur ancak sinaptofizin ve kromogranin A gibi immunohistokimyasal boyalarla görüntülenebilirler. Prostat genelinde seyrek g r l rl r bazen duktus ve glandlarda gözlenebilirler. Bu hücrelerin prostattaki işlevi kesin olarak belirli değıildir. Uzun dendritik oluşumlara sahiptirler ve nöroendokrin salgı granülleri kullanarak nöroendokrin olmayan hücrelerle iletişim halinde oldukları d    n lmektedir. Nöral uyarı sonucu n rokrin ve parakrin aktivite ile prostat epitelyumunda büyüme, farklılaşma ve sekretuar aktivitenin düzenlenmesini sağılayarak prostatta iletişim ağı oluşturur (21).

Prostatın nonepitelyal kısmı olan stromasının büyük kısmı düz kas ve fibröz dokular (sıklıkla fibromusküler stroma olarak tariflenir) ve bunlarla ilişkili sinir ve vasküler yapılarından oluşur. Stroma, prostat volümünün hacimsel olarak yaklaşık yarısını oluşturur. Stromal hücreler prostatın mimarisini ve fonksiyonlarını destekler ayrıca prostatın gelişimi ve farklılaşmasında rol alırlar. Prostat, çeşitli sinir liflerinin penetre ettiğı ve prostat kanser hücrelerinin bu yolla kapsül invazyonuna sebep olduğı bir fibröz kapsülle çevrilidir.

Prostat epiteli, bazal membranı örten bazal hücreler, luminal sekretuar hücreler, proliferasyonla ilişkili intermediate hücreler ve seyrek görülen nöroendokrin hücrelerinden oluşur. Stroma, epitelyal hücreleri çevreleyen düz kas, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve immün inflamatuvar hücrelerin karışımından oluşur (21).



Şekil 1. Prostatta bulunan major hücre tipleri (A). Hematoksilen-eozin ile boyanmış insan prostat dokusu (x1000 büyütme) (B). Prostat dokusundaki başlıca hücre tiplerinin çizimi

2.1.3. Prostat fizyolojisi

Erkek fertilitesi, ürogenital sistemde yer alan ve her biri kendisine verilmiş olan işlevi yerine getiren farklı organların işbirliği içerisinde çalışmasını gerektirir. Birbirleriyle etkileşimde bulunarak testisler (germ hücreleri, sertoli hücreleri ve leydig hücrelerini içerir), epididim ve aksesuar bezler (prostat, seminal veziküller, bulboüretral glandlar) seminal plazmanın üretimine katkıda bulunurlar. Testisler spermatozoa üreterek, aksesuar bezler ise proteinler (seminal veziküllerden semenojelin ve prostattan salgılanan kallikreinler), büyüme faktörleri (leydig hücreleri tarafından salgılanan İnsulin benzeri 3 protein), eser elementler (prostat epitelyumundan çinko salgılanması), diğer faktörler (prostat epitelyumundan sitrat ve spermin molekülleri ve bulboüretral bezler tarafından salgılanan glikoprotein müsin MG1) vasıtasıyla seminal plazmaya katkıda bulunurlar (23).

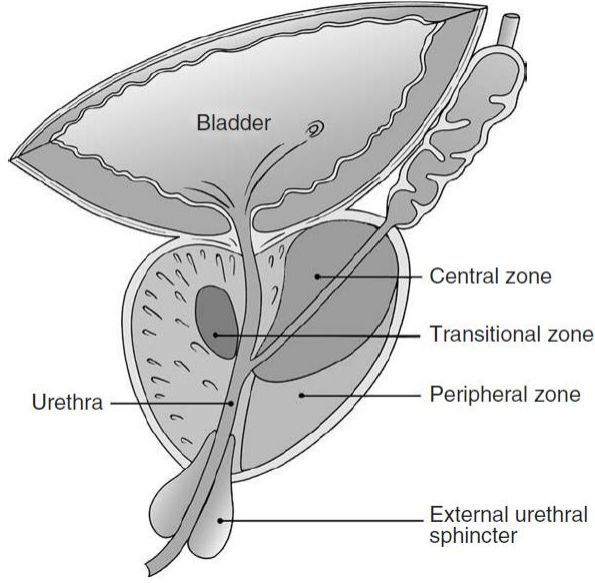
Prostatın asıl işlevi sekresyonlar ile ejakulata katkı sağlamaktır. Prostatik sıvının primer fonksiyonu ise semenin jelasyonu, likefaksiyonu ve koagülasyonudur (24). Prostatik sıvıdaki proteinler spermatozoanın servikal mukus ile etkileşiminde görev alırlar. Seminal plazma yüksek konsatrasyonda potasyum, çinko, sitrit asit, fruktoz, fosforilkolin, spermin, serbest aminoasitler, PSA, prostat spesifik membrane antijeni (PSMA), prostaglandiler ve birçoğu prostat tarafından salgılanan enzimler (prostat spesifik glutaminaz (PSG), prostat asit fosfataz (PAF) bulunmaktadır. Ejakulatı, spermatozoa ve seminal sekresyon plazması oluşturur. Semen, tüm ejakulat volümün

%2-5'ini oluşturan spermatozoa ve seminal plazmadan oluşur. Bu seminal plazma çoğunluğu seminal vezikül, prostat epiteli ve bulboüretral glandlardan salgılanan çeşitli sıvılardan meydana gelir.

En çok bilinen prostat salgı proteini, prostat patolojilerinde sıkça kullanımı olan PSA'dır. PSA diğer prostat salgı proteinleri gibi kolumnar epitel hücrelerinden apikal yönde duktal lümenine salgılanır ve ejakulasyonla uzaklaştırılır. Normal koşullarda erişkin erkekte PSA proteini epitelyal bazal membranı geçip kan dolaşıma geçmez. Prostat yapısının bozulduğu inflamasyon veya kanser gibi durumlarda PSA stromaya sızabilir ve kan dolaşımında tespit edilebilir. Androjen stimülasyonu yokluğunda prostat dokusunda PSA ekspresyonu gerçekleşmez. Bununla birlikte PSA ekspresyonu tümör hücrelerine proliferasyon ve hayatta kalma avantajı sağlar (25). Günümüzde PSA, prostat kanseri taramasında ve hastalığın tedavi ve takibinde kullanılmaktadır.

2.1.4. Prostat anatomisi

Prostat bezi gerçek pelviste yer alır ve erkek üreme sisteminde destekleyici rol alır. Dens yapıda fibromusküler dokudur. Şekil olarak bazali mesane boynunu çevreleyen apeksi ise distalde eksternal üretral sfinkterin üzerinde yer alan ters çevrilmiş koni şeklindedir. Prostat mesanenin altında ve rektumun önünde yer alır. Prostat dokusu prostatik üretrayı sarar ve yaklaşık 15–20 gram ağırlığındadır. Bazal kısmında bilateral seminal veziküller yer alır (26). Prostat dokusunun içerisinde üretra düz bir tüp şeklinde uzanmaz, bunun yerine üretra orta noktası, proksimal kesim distal kesime göre anteriorda olacak şekilde 35 derecelik bir açıya sahiptir (Şekil 2) (27).



Şekil 2. Prostat bezi anatomisi. Prostat bezi üretrayı saran topaç görünümündedir. Üretra prostat içerisinde düz bir hatta uzanmaz, açılanma yapar. Prostat santral zon, transizyonel zon ve peripheral zon olmak üzere farklı zonlara ayrılır.

Komşuluk olarak anteriorda prostatik venöz pleksus ve retropubik yağ ile simfizis pubisten ayrılır. Posteriorde rektum ile yakın ilişkidir ve denonvillier fasyası ile ayrılır. Prostat apeksinde yer alan ve üretrayı saran eksternal üretral sfinkter, ejakulasyon ve idrar kontrolünü sağlar. Prostatın lateral kesimleri ise endopelvik fasya ile örtülü olan levator ani kaslarıyla ilişkilidir (28).

McNeal tarafından ilk defa 1968 yılında malign olmayan prostat dokusunda histolojik olarak farklı zonlar tanımlanmıştır (29). Sonrasında 1981 yılında yayınladığı çalışmasında prostat dokusunu farklı düzlemlerde inceleyerek üç boyutlu anatomik zonal yapılar ve bu yapıların birbirleriyle ve üretrayla olan ilişkisini incelemiştir. Prostat dokusunu histolojik olarak glandüler kısım ve nonglandüler kısım olarak ayırmıştır. Glandüler kesim santral zon, periferik zon ve transizyonel zonu içerirken nonglandüler kesim ise anterior fibromusküler stromayı içerir (30).

Periferik zon, prostat glandinin yaklaşık %70'lik büyük kısmını oluşturur. Prostat glandinin posterior ve lateral kısımlarını oluşturur. Prostat kanseri sıklığı yaklaşık %70 ile en fazla bu zonda görülür (31).

Transizyonel zon üretranın etrafında ve santral yerleşimlidir ve prostat glandının %5-10'luk kısmını oluşturur. Benign prostat hiperplazisinde genişler. Prostat kanserlerinin yaklaşık %25'i bu zondan köken alır (31). Bu kanserler bazen BPH nedenli endoskopik tedavisi sırasında insidental olarak tanı alabilir.

Santral zon prostatın geriye kalan %20-25'lik kısmını oluşturur ve ejakulator kanalların etrafını sarar. Seminal veziküller ve ductus deferensler bu kısımda birleşip verumantanuma açılırlar. Bu bölgede kanser görülme sıklığı nispeten az olup yaklaşık %5-10'dur (32). Ancak santral zon kökenli kanserler muhtemel farklı yolla çevre dokulara (örneğin duktus deferensler ve seminal veziküllere) invazyona daha elverişlidir (33).

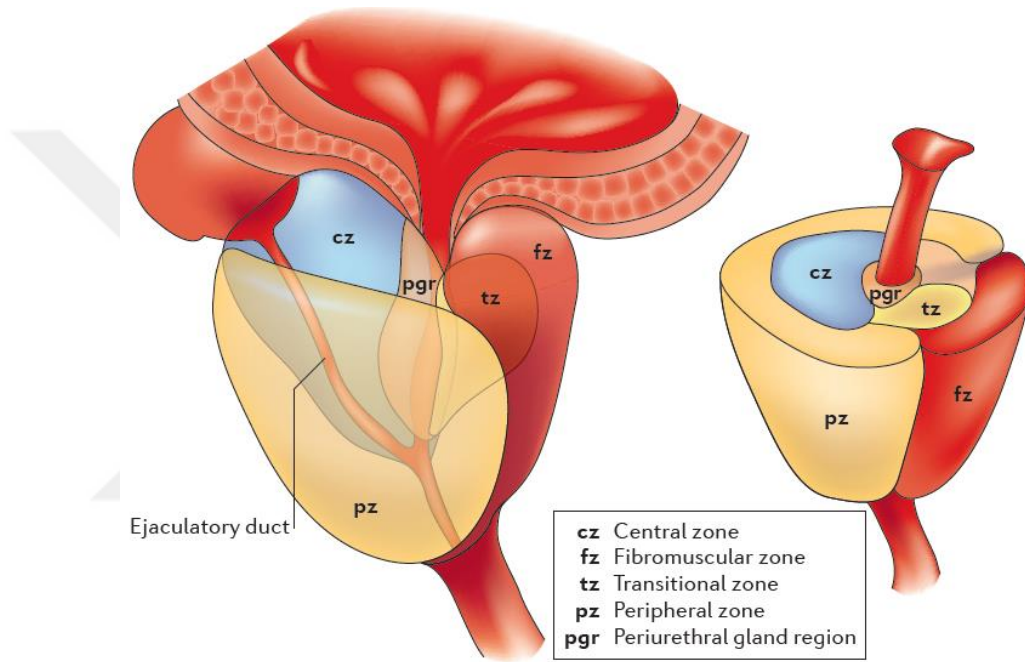
Anterior fibromusküler stroma, prostatın anteriomedial yüzünün büyük kısmını kaplayan, prostatik üretra ve glandüler yapıları prostatın üstündeki yapılardan koruyan kama şeklinde stromal bariyerdir (30). Prostat hacminin üçte birini oluşturur ve glandüler yapılar içermez. Prostat glandının en ön kısmında genel olarak belirgin bir kapsül yapısı görülmez. Prostat glandı apikal kesimden bazale doğru giderken anterior fibromusküler stroma lifleri apekte ürogenital diyaframdaki iskelet kas lifleriyle, prostat orta kesiminde levator ani kas lifleriyle, bazalde ise detrusor benzeri kas lifleri ile değişken şekilde iç içedir. Ayrıca anterior fibromusküler stroma seyri boyunca prostat anterior yüzünü besleyen vasküler yapıları da içerir.

Prostat kapsülü, iç kesimde düz kas lifleri dış kısımda kollajenöz membranı içeren fibromusküler yapıdır (34). Bununla birlikte düz kas liflerinin ve fibroz dokunun miktarı ve dağılımı prostatın bölgesine göre değişiklik göstermektedir. İç kesimde transvers uzanan düz kas lifleri periglanduler prostatik düz kas hücreleriyle karışır. Buradan hareketle prostat kapsülü, özellikleri iyi tanımlanmış ve sabit unsurları olan bir yapı değildir.

Prostat kanserlerinin çoğu periferik zondan köken alır ancak patoloji spesmenlerinde önemli miktarda transizyonel zon ve anterior fibromuskular stromadan köken alan kanserler de saptanmaktadır (35). Anterior yerleşimli tümörler rektal tuşe ile palpe edilemezler ve standart rektal ultrason eşliğinde biyopsi ile tanı

konulmaları zordur. Hatta anterior yerleşimli tümörlerin klasik periferik zon yerleşimli tümörlerden farklı davranış gösterebildiği saptanmıştır (36).

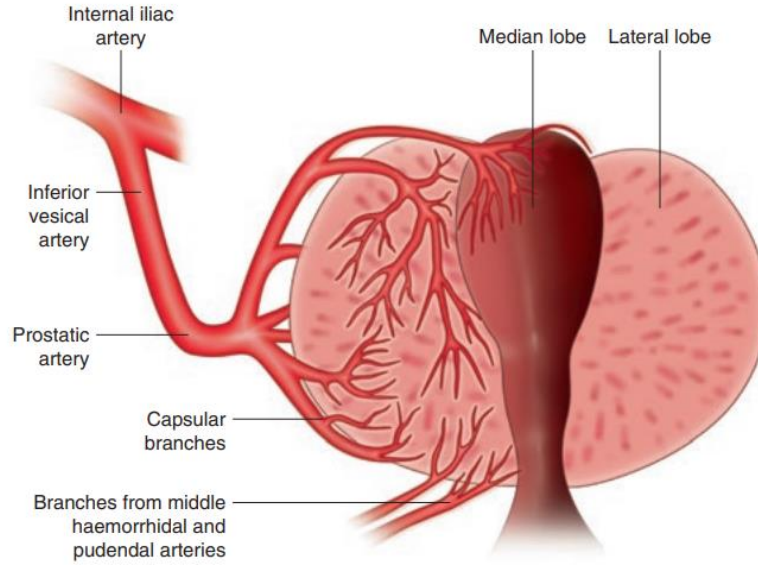
Prostat bezi anatomik olarak başlıca üç zona ayrılır. Santral zon ejakulatuvar kanalların etrafını çevreleyen koni şeklinde tabanı mesane boynuna uzanır. Glandular dokunun %20-25'lik kısmını oluşturur. Periferik zon, glandular dokunun %70'ini oluşturur, posterior ve lateral sınırları oluşturur. Transizyonel zon glandular dokunun %5-10'luk kesimini oluşturur.



Şekil 3. Prostatın zonal anatomisi (37)

2.1.4.1.Prostat nörovasküler ve lenfatik anatomisi

Prostatın arteriyal beslenmesi primer olarak internal iliak arterden köken alan inferior vezikal arterden sağlanır. Ancak diğer anatomik varyantlar ve aksesuar damarlar, internal pudental arter, superior vezikal, obturator ve middle rektal arter içerebilir (38). İnferior vezikal arter, mesane tabanına doğru ilerler ve buraya dallar verir. Ardından seminal veziküllere dal verdikten sonra üretral ve prostatik dallara ayrılır. Üretral dallar prostat-vezikal bileşkede posteriordan saat 5 ile 7 hizasından prostatik cisme giriş yapar. Sonrasında üretraya paralel olarak ilerleyerek üretra, transizyonel zon ve periüretral bezleri besler. Prostatik arterin diğer dalı olan kapsüler arter, prostatik fasya ile levator ani fasyası arasında uzanır. Kavernoza sinirlerin eşlik ettiği bu dal nörovasküler bundle kompleksini oluşturur ve prostat apeksine doğru seyreder. Bu seyri sırasında prostat kapsülünü penetre eden dallar vererek prostatik glandın beslenmesini sağlar ardından pelvik tabanda sonlanır (39).

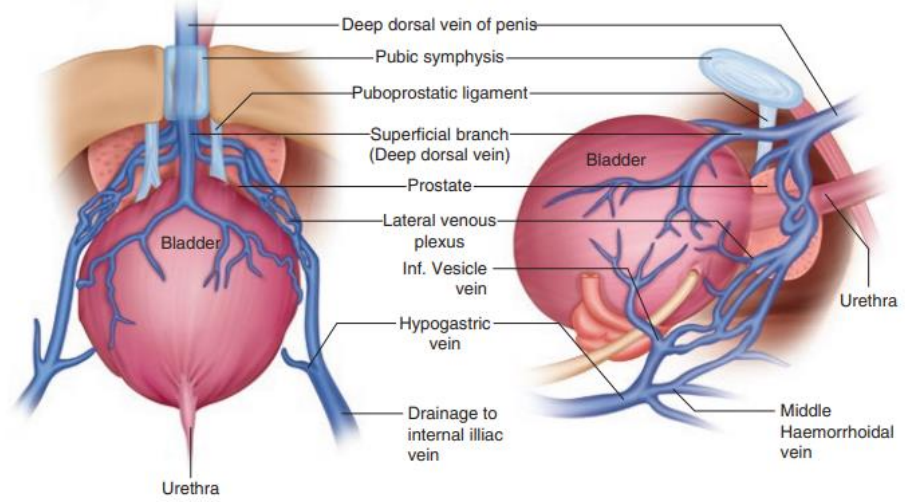


Şekil 4. Prostat arteriyal anatomisi (40).

Aksesuar pudendal arter, unilateral veya bilateral olarak %4-%75 ihtimalle popülasyonda saptanabilir. Bu aksesuar pudendal arter, korpus kavernoza besler ve bu arter radikal prostatektomi ameliyatlarında erektil fonksiyonun korunması açısından önemlidir (41).

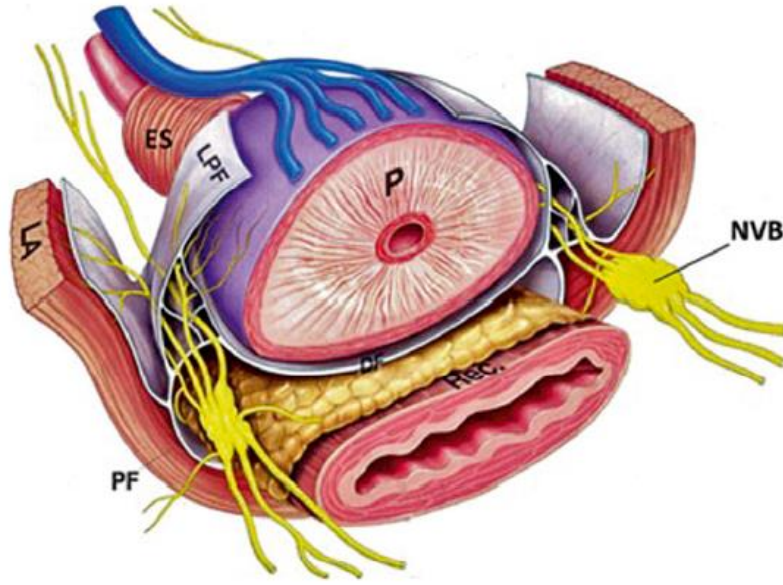
Ambrósio ve arkadaşları 1980 yılında kadavralar üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda prostatik arterin en sık inferior vezikal arter (%41.5 sıklıkla) olmak üzere internal pudendal arter, umbilikal arter, obturator arter, internal iliak arter ve inferior gluteal arterden köken aldığını saptamışlardır (42). Prostatik arterler prostat yüzeyine ulaştıktan sonra bilateral anterior-lateral ve posterior-lateral doğrultuda dört bölgeden prostatı penetre ederler (43). Kranial veya veziko-prostatik arterler, anterior-lateral kadrantlardan gelip sağda saat 11 hizasından, solda saat 1 hizasından giriş yapmaktadır. Buradan gelenler direkt olarak üretral alana yönelir ve glandın iç kısmının çoğunluğunu besler. Kaudal prostatik arterler ise posterior-lateralden gelerek sağda saat 7 hizasından, solda saat 5 hizasından prostatı penetre ederler. Kranial prostatik arterler anterior-lateral prostat pedikül, kaudal yerleşimli olarak gelenler posterior-lateral prostat pedikül olarak adlandırılır. Kapsülü geçtikten sonra aynı taraf veya karşı taraf anterior-lateral ve posterior-lateral gruplar arasında anastomozlar görülebilir.

Prostat venöz drenajı dorsal venöz kompleks (Santorini pleksus) vasıtasıyla internal iliak vene olmaktadır. Korpus kavernoza'dan ayrılan derin dorsal ven, pubik arkusun altından geçip superfisyal dal ve laterallerde superfisyal dallara ayrılır. Superfisyal dal, puboprostatik ligamanların arasında prostatın anterior yüzü boyunca uzanır ve dorsal venöz komplekse katılır. Lateral dallar ise mesane ve rektum etrafında dorsal venöz kompleks ile pleksus oluşturur. Özellikle erektil dokunun venöz drenajı, supralelevator ve infralevator yolaklar aracılığıyla sırasıyla lateral vezikoprostatik venlere ve internal iliak venlere olur. Bu kollateral infralevator dolaşım sayesinde radikal prostatektomide apikal diseksiyonda kanamayı önlemek için dorsal venöz kompleksin bağlanması erektil fonksiyon kaybına yol açmaz (44).



Şekil 5. Prostat venoz anatomisi (40).

Prostatın nöronal innervasyonu pelvik pleksus ile sağlanmaktadır. Pelvik pleksus, kolonun lateral duvarı boyunca uzanır. T12-L2 sempatik ganglionlarından sempatik fiberler emisyonu sağlarken, S2-S4 den köken alan parasempatik fiberler korpus kavernoza dilatasyonu yaparak ereksiyonu sağlar. Bu fiberlerin büyük çoğunluğu birleşerek nörovasküler bundle (NVB) oluşturur ve mesane boynu-prostat proksimal kesimi lateral komşuluğunda uzanır. NVB seyri sırasında üç farklı fasyal kompartmanda dağılım gösterir (45). Posterior-posterolateralde Denonvillier fasyası ile pararektal yağ dokuda uzanım gösteren fiberler rektumu innerve eder. Lateralde lateral pelvik fasya boyunca uzanan fiberler levator ani kaslarını innerve eder. Kaudalde ise anteriorda yer alan çoğu fiberler kavernoza sinirleri ve prostat ile ilişkili nörovasküler demetlerdir. Parasempatik lifler prostatik asiner yapıları innerve ederek sekresyonu sağlarlar. Sempatik lifler ise kapsül, stromadaki düz kasların kontraksiyonundan ve ejakülasyondan sorumludur. NVB kaudal yönde prostat apeksine doğru periprostatik fasya içerisinde saat 2 ve 10 yönünde uzanır. Sonrasında pelvik tabanı delerek korpus kavernozaumlara ulaşır.



Şekil 6. Periprostatik Otonomik Nöral Sistemin İllustrasyonu (46).
DF, Denonviller Fasya; LA, Levator Ani; LPF, Lateral Prostatik Fasya; NVB, Nörovasküler Bundle; P, Prostat; PF, Perirektal Yağ Doku; Rec, Rektum

Prostat lenfatik drenajı temelde obturator lenf nodlarına oradan eksternal iliak ve common iliak lenf nodlarına olur. Diğer potansiyel metastatik lenfatik alanlar eksternal iliak ve presakral lenf nodlarıdır.

2.2.Prostat Kanseri

2.2.1. Epidemiyolojisi, insidansı

Dünya genelinde prostat kanseri erkeklerde ikinci en sık görülen malignite olup yine erkeklerde kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (1). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından GLOCOBAN 2020 verilerine göre prostat kanseri 1.4 milyon yeni tanı (toplamın %7.3'ü) ile üçüncü en sık tanı alan malignite, erkeklerde tüm yaş gruplarında ise ikinci en sık tanı konulan malignite olup kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (47). Bu raporda yer alan 185 ülkenin yarısından fazlasında prostat kanseri en çok tanı alan malignite olup yüksek İnsani Gelişme Endeksi olan ülkelerde insidansı 37.5/100000 kişidir. İnsidans oranı coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermekte olup Kuzey ve Batı

Avrupa, Karayipler, Yeni Zelanda/Avustralya, Kuzey Amerika, Güney Afrika'da yüksek iken, Asya ve Kuzey Afrika'da düşüktür. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı tarafından 2017 yılında yayınlanan Türkiye kanser istatistiklerinde prostat kanseri insidansı 35.7/100000 kişi ile erkeklerde ikinci en sık görülen kanserdir (48). Afrika kökenli erkeklerin yaşam boyu prostat kanseri gelişmeye daha yatkın oldukları çalışmalarda gösterilmiştir, asya kökenli erkekler ise daha az etkilenmektedir. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır ancak multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (49).

Prostat kanser insidansı yaşla birlikte artmaktadır. İnsidans verileri, prostat kanserinin beklenenden düşük yaşlarda da saptanabildiğini göstermiştir. Yaşa özel insidans eğriler incelendiğinde prostat kanseri ortanca yaş 66 yaş olup, yeni vakaların yaklaşık %40'ı 65-75 yaş aralığında, %15'i 75-84 yaş aralığında ve %4'ü de >84 yaş olduğu görülmektedir (50). Ülkemizde yakın zamanda yayınlanan raporda prostat kanseri tanı yaşı ortalama 63.6 (37-97 yaş) olup en sık tanı alınan yaş grubu ise hastaların %49.8 ile 60-69 yaş aralığı saptanmıştır (51).

Otopsi çalışmaları, prostat kanserinin uzun indüksiyon süresinin olduğunu, çoğu erkekte 20-30'lu yaşlarda prostat kanseri öncü lezyonu varlığını ortaya koymuştur (52). Buna göre bazı prostat kanserlerinin genç yaş erkeklerde histolojik olarak var olduğu ancak henüz dikkat çekmediği birkaç dekat latent periyottan geçtiği düşünülebilir. Bu durumun yüksek riskli agresif prostat kanseri için de geçerliliği net değildir (53). Hastalığın insidans ve hastalık evresinin dağılımı biyolojik, genetik ve/veya yaşam tarzı faktörlerinden etkilenir ancak aynı zamanda ulusal-uluslararası organizasyonların kanser tarama ve tanı protokollerinin de etkisi vardır (54).

Otopsi çalışmalarında saptanan prostat kanseri sıklığı kabaca dünya genelindeki sıklığıyla benzerdir (53). Otopsi serilerinin sistematik derlemesinin yapıldığı bir çalışmada 30 yaşın altında ortalama kanser prevalansı %5 (%95 G.A %3-8) iken 79 yaşın üzerinde %59 (%95 G.A %48-71) raporlanmıştır (55). Aynı çalışmada her bir dekatta rölatif riskin 1.71 (%95 G.A 1.62–1.81) kat arttığı saptanmış olup prevalans en güçlü yaşla ilişkili olup, 14 yılda bir ikiye katlanmaktadır.

2.2.2. Etyoloji

Genetik faktörler, prostat kanseri riskinde önemli bir bileşendir. Aile öyküsü ve etnik kökenle ilişkili artmış prostat kanser insidansı bunun genetik predispozisyonu olduğu göstermektedir (56). Genetik faktörlerin hastalık insidansındaki bileşenlerden biri olduğu gibi tümör agresifliği ile ilişkisi hakkında da çalışmalar mevcuttur. Bu konuda yayınlanan çalışmalarda prostat kanserinde kanser spesifik sağkalım konusunda aile üyeleri arasında uyum olduğu tespit edilmiştir (57, 58). Kanser sağkalımı sadece tümör karakteristiği ile değil aynı zamanda hastanın genel durum, immünolojik yanıt, sağlık konusunda farkındalığı, erken tanı ve tedavi olanaklarına erişebilme imkanlarıyla da ilişkilidir.

Prostat kanserinin yalnızca küçük bir kısmı herediter geçişlidir. Bu da genel popülasyonda prostat kanseri olgularının %5-10'luk kısmını temsil eder (59). Aile öyküsünde artmış kanser riski olmasına karşın kanser agresifliği açısından ilişki saptanmamıştır (60).

Klinik çalışmalar ve araştırmalar, prostat kanseri aile öyküsüne göre kanser gelişme riski olan erkekleri tanımlamak için farklı tanımlamalar kullanmıştır. Ailesel prostat kanseri, birinci derece akrabasından ikisinde herhangi bir yaşta kanser tanısı almış olmak veya bir tane birinci derece akrabasında ve ikiden fazla ikinci dereceden akrabasında herhangi bir yaşta kanser tanısı almış olmaktır. Daha katı bir tanımlama olan herediter prostat kanseri ise özellikle güçlü prostat kanseri öyküsü olan ailede üç veya daha fazla birinci dereceden kişide kanser tanı olması veya aynı soydan (anne veya baba) üç nesilde kanser tanısı olması veya birinci dereceden iki kişide erken başlangıçlı (≤ 55 yaş) prostat kanseri tanısı olmasıdır (61). Ailede tanı alan akraba sayısı arttıkça kanser riski artmaktadır. Birinci dereceden bir yakınında kanser tanısı olan bireyde kanser riski 2 kat artmış iken, iki veya üç farklı birinci dereceden yakınında kanser tanısı olan bireyde risk sırasıyla 5 ve 11 kat artmaktadır.

ABD'de Utah eyaleti nüfus veritabanında, herediter prostat kanseri (popülasyonun %2.18'i) öyküsü olanlarda prostat kanseri gelişmesi için rölatif risk (RR) 2.3 kat, erken başlangıçlı kanser için 3.93 kat, letal kanser için 2.21 kat, klinik önemli kanser için 2.32 kat artış saptanmıştır (62). Bu çalışmada belirtilen riskler, herediter prostat kanser

hastalarında, ailesel prostat kanseri veya herediter meme-over kanseri sendromu veya Lynch sendromlulardan yüksek gözlenmiştir. Brat O. ve arkadaşlarının İsveç Ulusal Prostat Kanseri veritabanına ilişkin yayınladıkları çalışmada ailesel prostat kanseri öyküsü olanlarda 75 yaşında kanser tanı alma olasılığı %30-60 arasında değişmekte olup yaklaşık yarısının klinik önemsiz kanser olduğu ve yüksek riskli prostat kanseri riskinin herhangi bir prostat kanseri riskinin altıda biri veya dörtte biri olduğunu belirtmişlerdir (63).

Genom araştırmalarında prostat kanseri riskine katkıda bulunan çok sayıda genetik lokus bulunmuştur (64). Giri ve ark. ABD’de genetik test laboratuvarında prostat kanser tanısı olan hastaların genetik materyalini retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışma sonucunda kanser tanılı hastaların %15.6’sında germline patojenik varyant olduğu ve %10.9’unda DNA tamir genlerinde germline patojenik varyant olduğu tespit edilmiştir (65). Patojenik varyantlar ise en sık BRCA2 (4.5%), CHEK2 (2.2%), ATM (1.8%) ve BRCA1 (1.1%) genlerinde tespit edilmiştir.

Bir çalışmada BRCA2, BRCA1, ATM, PALB2 ve CHEK2 içeren DNA tamir genlerindeki germline patojenik varyantlar ileri evre veya metastatik kanserli hastaların %11.8’inde tespit edilmiştir (66). Aynı çalışmada metastatik prostat kanserli hastalarda sıklık, lokalize prostat kanserli hastalara (%4.6) ve normal popülasyona (%2.7) kıyasla belirgin yüksek saptanmıştır. Başka bir kesitsel çalışmada hastalık evresi ve gleason skorundan bağımsız olarak prostat kanserli hastaların %17.2’sinde (en sık BRCA 2 gen mutasyonu) germline patojenik varyantlar saptanmıştır (67).

IMPACT çalışması uluslararası, çok merkezli prospektif kohort şeklinde dizayn edilmiş bir çalışma olup BRCA 1/2 germline mutasyonu taşıyan ve taşımayan 40-69 yaş arasındaki erkeklerde yıllık PSA testi ve PSA>3 ng/mL ise biyopsi yapılması hedeflenen kanser taraması değerlendirilmiştir (68). 3 yıllık izlemin sonucunda BRCA 2 germline mutasyonu taşıyan erkeklerde kanser insidansı daha yüksek gözlenmiş olup daha genç tanı alma yaşı ve daha fazla klinik önemli kanser saptanmıştır. Bundan dolayı BRCA 2 taşıyıcısı erkeklerde sistematik PSA taraması gerektiği ifade edilmiştir.

Yukarıda bahsedildiği üzere hastalarda germline mutasyonların erken saptanması sonucunda daha sık kanser progresyon takibi, risk altındaki aile üyelerinin taranması, hastalarda metastaz gelişmeden küratif tedavilerin uygulanması ile artmış progresyonsuz sağkalım ve yaşam kalitesi sunulabilir. Ayrıca kılavuzlarda henüz yer almasa da bu patojenik varyantların tespit edilmesi, klinik çalışmalarda yer alması ilerleyen dönemde prostat kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavide sonuçları etkileyecek gelişmelere yol açabilir. Örnek verilecek olursa FDA tarafından onaylanan Poly (ADP-Ribose) Polimeraz inhibitörleri (PARP) olan olaparib ve rucaparib, hormon rezistan metastatik prostat kanserinde genel sağkalıma olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir (69).

Çok çeşitli ekzojen/çevresel faktörlerin prostat kanser gelişimi veya latent kanserin aktifleşmesine sebep olabileceği tartışılmıştır. Günümüzde prostat kanserine karşı koruyucu herhangi bir diyet veya farmakolojik müdahale bulunmamaktadır.

Prostat kanserinde yaş, cinsiyet ve aile öyküsünün bulunması değiştirilemez risk faktörlerdir. Birtakım değiştirilebilir risk faktörleri ve davranış değişiklikleri prostat kanseriyle ilişkili bulunmuştur. Fiziksel egzersiz, bol miktarda domates ve soya içeren ürünlerin tüketiminin prostat kanserine karşı koruyuculuğu kesin olmamakla birlikte bilinmektedir. Ters olarak da kırmızı et ve süt ürünleri tüketimi kanser riskini artırır. Sigara ve obezite ise kanser gelişme riskini hafif düzeyde etkiler ancak kanser ilişkili mortaliteyi artırır (70). Aktif sigara kullanımının prostat kanseri ilişkili mortaliteyi artırdığı ve sigara kullanımı bırakılsa bile agresif tümör davranışı ve kötü prognozla ilişkisi olduğu sistematik derlemede tespit edilmiştir (71).

Prostat kanserinin metabolik sendromla ilişkisi bir metaanalizde incelenmiş ve kanser riskini artırmadığı ve aralarındaki ilişkinin önemsiz düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada metabolik sendromun bileşenlerinden olan hipertansiyon ($p=0.035$) ve artmış bel çevresi (>102 cm) ($p = 0.007$) önemli ölçüde artmış prostat kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur (72). Kandaki total kolesterol, HDL, LDL kolesterolun ilişkili olduğu dislipidemi ile prostat kanseri arasında negatif bir ilişki olduğu metaanalizde gösterilmiştir. Dislipidemi nedeniyle statin kullanan hastalarda genel prostat kanseri riskini (RR: 0.93) özellikle klinik önemli ileri evre prostat kanseri (RR: 0.80) riskini azalttığı metaanalizde raporlanmıştır (73).

Obezite, REDUCE çalışması çok değişkenli regresyon analizi sonucunda düşük dereceli prostat kanseri için azalmış riskle ilişkili (OR: 0.79, $p = 0.01$) iken yüksek dereceli prostat kanseri için artmış riskle (OR: 1.28, $p = 0.042$) ilişkili bulunmuştur (74). Gong Z. ve arkadaşlarının yayınladıkları başka bir çalışmada obezite ile düşük dereceli (gleason skor <7) ve yüksek dereceli (gleason skor ≥ 7) prostat kanseri arasında benzer ilişki saptanmıştır (75).

Alkol ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği sistematik derleme ve metaanalizde günlük alkol tüketim miktarı arttıkça prostat kanseri riskinin arttığı saptanmıştır (76).

Kahve ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği metaanalizde yüksek miktarda kahve tüketen bireylerin düşük miktarda kahve tüketenlere göre kansere yakalanma riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir (RR: 0,91) (77). Geçmiş yıllarda yayınlanmış diğer metaanalizler incelendiğinde de kahve tüketimi ile kanser arasında benzer ilişki olduğu, kahve tüketim miktarı arttıkça ileri evre kanser riskinin daha da azaldığı raporlanmıştır (78).

Likopen maddesi karotenoid türevi olup güçlü bir antioksidandır. Domates ve domates ürünlerinde mevcut olup, prostatik dokuda iyi konsantre olur. Bu antioksidanın prostat kanseri riskini azalttığı ve bu etkinin doz arttıkça daha etkin olduğu kapsamlı bir metaanalizde raporlanmıştır (79).

Diyette kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin kanser üzerine etkisinin incelendiği metaanalizde, az veya çok miktarda kırmızı et tüketimi ile kanser arasında ilişki olmadığı (RR:1.00, %95 G.A: 0.95-1.05), işlenmiş et tüketiminin ise kanser riskinde hafif düzeyde artış (RR: 1.05, %95 G.A: 0.99-1.12) olduğu raporlanmıştır (80).

Vitamin D ile prostat kanseri arasında ilişkinin incelendiği bir çalışmada, vitamin D düzeyinin eksik veya yüksek olması prostat kanserinde risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81).

2.2.3. Tanı ve tarama

Prostat kanser tanısı PSA ölçümü ve/veya şüpheli PRM ile konulur. Kesin tanı prostat biyopsisi sonrasında histopatolojik olarak adenokanser tanısıyla olur. Popülasyon taramasıyla asemptomatik bireylerin sistematik şekilde taranması, riskli bireylerin saptanması sonrasında mortalitenin azaltılması ve yaşam kalitesinin devamlılığının sağlanması hedeflenir. Bu amaçların yeterince karşılanamaması sebebiyle üroloji literatüründe sistematik prostat kanser taraması tartışmalıdır (82). Sistematik tarama ile ilgili literatür verileri yetersiz kalmaktadır.

Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama Araştırması (ERSPC) 16 yıllık PSA tabanlı tarama sonuçlarını yayınlamış ve tarama süresi uzadıkça prostat kanserinde mortalitenin düştüğü saptanmıştır (83). 16 yıllık takibin sonunda prostat kanserine bağlı bir ölümü önlemek için 570 kişinin taranması veya 18 kişiye kanser tanısı konulması gerektiği sonucuna varılmıştır. Tarama zamanı uzadıkça mortalitede azalmanın daha da belirginleşeceği belirtilmiştir.

Prostat-Akciğer-Kolorektal-Ovaryan (PLCO) Randomize Kanser Tarama çalışmasında yaklaşık 17 yıl takip sonucunda belirli aralıklarla takip edilen grupta kontrol grubuna nazaran prostat kanser mortalitesinde anlamlı bir azalma tespit edilmemiş (RR:0,93, %95 G.A: 0.81-1.05; p=0.38) olup sık takip edilen grupta düşük dereceli prostat kanseri tanı insidansında artış varken yüksek dereceli kanser insidansında azalma tespit edilmiştir (84).

MR görüntülemenin kanser taramasındaki rolü de yayınlanan çalışmalarla ortaya çıkmaktadır. Eklund M. ve ark. yayınladığı non-inferiority çalışmasında PSA>3 ng/mL olan 50-74 yaş aralığındaki erkekler standart biyopsi yapılanlar ile MR görüntüsünde şüpheli görünüm saptanan erkeklerde yapılan hedefli ve sistematik biyopsi karşılaştırılmıştır. Sistematik biyopsi yapılan hastaların %21'inde klinik önemli kanser (Gleason skor ≥ 7) saptanmışken bu oran hedefli ve sistematik biyopsi yapılan grupta %18 olarak bulunmuştur. Aksine klinik önemsiz kanser saptanma yüzdesi hedefli ve sistematik biyopsi yapılan grupta daha az bulunmuştur (85). Bu non-inferiority çalışması, MR görüntülemeyle daha az prostat biyopsi sayısı ile yüksek yüzdede klinik önemli kanser ve düşük yüzdede klinik önemsiz kanser saptanması

sonucuyla toplum bazlı kanser taramasında PSA ile birlikte kullanımının avantaj sağlayabileceğini göstermiştir.

PCa için risk faktörleri, 50 yaşın üzerinde olmak (86), 45 yaşın üzerinde olup ailede prostat kanseri öyküsü olması (maternal veya paternal farketmez) (87) veya afrika kökenli olmak (beyaz ırka kıyasla 1.4 kez daha fazla tanı alma riski ve 2-3 kat kansere bağlı ölüm riski) (88) sayılabilir.

Germline mutasyonların varlığı da agresif kanser gelişimi açısından risk faktörü oluşturur. BRCA 1 ve BRCA 2 taşıyıcılarında PSA taraması sonucunda taşıyıcı olmayanlara kıyasla daha erken yaşta yüksek dereceli kanser saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir (68). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları germline mutasyon taraması ve genetik konsültasyonu şu durumlarda önermektedir: Metastatik PCa tanısı olan hastalar; kişide yüksek riskli PCa tanısı olup aile bireylerinden birisinin <60 yaş PCa tanısı almış olması; çok sayıda aile üyesinde <60 yaş klinik önemli PCa tanı konulmuş olması veya PCa ilişkili ölüm görülmesi; ailede yüksek riskli germline mutasyon öyküsü veya ailede aynı tarafta çok sayıda kanser öyküsünün olmasıdır.

40 yaşında bazal PSA değeri <1 ng/mL ve 60 yaşında iken <2 ng/mL ise ilerleyen birkaç dekatta kansere bağlı metastaz veya ölüm riskinin düşük olduğu saptanmıştır (89).

Erken tanı için başvuran erkeklerde PSA testi ve ardından parmakla rektal muayene (PRM) yapılmalıdır. Sadece parmakla rektal muayene ile kanser taraması yapılmamalıdır. Takiplerde PSA bakılması ve PRM için hangi aralıklarla yapılmasına dair bilgiler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Riske dayalı yaklaşım ele alındığında başlangıçta bakılan PSA yol gösterici olabilir. Başlangıçta 2 yıl aralıklı bakılması veya 40 yaşında iken PSA <1 ng/mL, 60 yaşında <2 ng/mL ise kontrol aralığının 8 yıla kadar uzatılabileceği çalışmalarda bahsedilmiştir (90). ERSPC çalışmasının verileri incelendiğinde yaşları 55-65 arasında değişen ve başlangıç PSA düzeyleri <1 ng/mL olan katılımcılarda 4 yıl sonraki kontrol PSA bakıldığında %1'inden azında PSA düzeyinin biyopsi endikasyonu olan >3 ng/mL düzeyine çıktığı, bir 4 yıl sonraki kontrolde ise hastaların %3'ünde biyopsi endikasyonu olduğu tespit edilmiştir (91). Bundan dolayı PSA seviyesinin <1 ng/mL olan bireylerde takip

aralığının 8 yıl olmasının kür sağlanabilir lokal evre kanser tanısı kaçırma riskinin az olması ve daha seyrek aralıkla tarama yapılması sonucunda maliyet ve hasta için stres faktörünün azalmasının bir avantaj olabileceği belirtilmiştir.

ERSPC çalışmasında PCa taraması faydasının 55-69 yaş arası grubunda olduğunu işaret ederken, PLCO çalışması 75 yaşın üzerinde PCa taramasının fayda sağlamayacağını desteklemektedir. USPSTF 2018 yılında yayınladığı beyanda 70 yaş ve üzerinde PSA taramasının getirdiği zorluklar (yanlış pozitiflik sonucunda gereksiz prostat biyopsisi, aşırı tanı ve aşırı tedavi vb.) nedeniyle uygun görmemektedir (92).

Günümüzde PSA taramasının geçerliliği tartışma konusu olmakla birlikte, hastanın fizyolojik yaşı ve kansere bağlı semptomların dikkate alınması daha değerlidir. Hastanın takvim yaşından bağımsız olarak genel sağlık durumu ve komorbiditesi, genel yaşam beklentisi, olası kanser tanısı aldığında tedavi ve tedaviye uyumu hakkında hastayla ortak bir karar alınmalıdır. Yine de uygun hastalarda PSA taramasının devamlılığı ile ileri evre veya metastatik prostat kanser tanısı riskinden uzaklaşılır ve mortalitenin azalmasına katkı sağlar (93).

Amerika Üroloji Derneği (AUA) kılavuzunda, 40 yaş altında klinik saptanabilir PCa prevelansı düşük olduğundan PSA taramasını önermemektedir. 40-54 yaş aralığında ise risk faktörleri yoksa (Afroamerikan kökenli olmak, metastatik veya ailede lethal adenokanser öyküsü olması vb.) rutin tarama önermemektedir. İnsidansın yüksek olduğu 55-69 yaş aralığını ise taramanın en faydalı olduğu grup olarak değerlendirmekte olup metastatik prostat kanser riskinden korunmak ve mortaliteyi düşük tutmak için hasta ile konuşarak PSA taramasını güçlü şekilde önermektedir. Bu yaş grubunda şüpheli PSA sonuçları sonrasında biyopsi kararı öncesinde serum-idrar biyobelirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve risk hesaplama araçları kullanılarak hastalarda olası prostat kanseri varlığı araştırılabilir. Kılavuzda 70 yaşın üzerinde veya beklenen yaşam süresi 10 ila 15 yıldan az olan erkeklerde rutin PSA taramasını önermemektedir. Hastalarda rutin kanser taramasının getirdiği olumsuzluklardan kaçınmak için tarama aralıklarının iki veya daha fazla yıl olması gerektiği ve bunun da hastanın bazal PSA düzeyine göre düzenlenebileceği ifade edilmiştir (94).

EAU kılavuzlarında ise erkeklerde 50 yaşından sonra, 45 yaşında olup ailede PCa öyküsü olanlarda, Afrika kökenli olup 45 yaşında olanlara, 40 yaşında olup BRCA mutasyonu taşıyıcılarına yüksek PCa riskinden dolayı hastaların iyi bilgilendirilmesi koşuluyla erken dönemde PSA testi yapılmasını güçlü düzeyde önermektedir. Yaşam beklentisi <15 yıl olan erkeklerde taramanın faydası olmayacağından dolayı PCa için erken tanı önerilmemektedir (95).

PSA düzeyi ve PRM hangi aralıklarla tekrarlanacağı bazal PSA düzeyine göre belirlenebileceği ifade edilmiştir. Başlangıçta 2 yılda bir tekrar tarama gerekebileceği veya bazal PSA düzeyi 40 yaşında <1 ng/mL ve 60 yaşında <2 ng/mL ve ailede PCa öyküsü yoksa 8 yıla kadar tekrar taramanın ertelenebileceği belirtilmektedir. Gelfond J. ve ark. yayınladıkları çalışmada ortalama 7.5 yıllık takip sonucunda PCa için en düşük risk grubu bazal PSA'sı <1 ng/mL olan grupta saptanmıştır ve bu gruptaki kanserlerin de %90'ı düşük riskli olup bu hastalarda PSA taramasının 10 yıl aralıkla yapılmasının uygun olabileceği ifade edilmiştir (90). Başlangıç PSA düzeyine göre risk belirlenerek tarama aralığının 2 yılda bir yapılabilmesi (örneğin 40 yaşındaki hastada başlangıç PSA düzeyi >1 ng/mL veya 60 yaşındaki hastada >2 ng/mL), risk kriteri taşımayanlarda 8 yıla uzatılabileceği zayıf düzeyde önermektedir (95).

2.2.3.1. Parmakla rektal muayene (PRM)

Bu muayene ile rektum anterior duvarında yer alan prostatın kıvamı, hareketliliği, kapsül ve yüzey düzensizliği, boyutları saptanır. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i periferik zondan geliştiği için rektal muayene ile tespit edilebilir (31). Richie J ve ark. yayınladıkları prospektif çalışmada hastaların %18'inde sadece PRM ile PCa tanısı konulmuşken, %45'inde sadece PSA ile tanı konulmuştur (96). Başka bir çalışmada hastaların %14'üne sadece PRM ile tanı konulmuş, anormal PRM nedeniyle biyopsi yapılan hastaların %18'inde PCa tanısı konulmuştur. Sadece PRM ile tanı alıp radikal prostatektomi olan hastaların yaklaşık yarısında tanı sırasında PSA <2 ng/mL olduğu gözlenmiş ve hastaların %20'sinde nihai patoloji Gleason skor ≥ 7 olarak sonuçlanmıştır (97). Buradan hareketle düşük PSA düzeylerinde de anormal PRM ile PCa tanısı konulabilir. Başka bir retrospektif çalışmada PCa tanısıyla aktif izlemde olan hastalarda anormal PRM bulgusunun, sonrasında konfirmatif biyopsi ile klinik

önemli kanser tespitinde önemli yere sahip olduğu ve düşük PSA düzeylerinde dahi prediktif değerini koruduğu belirtilmiştir (98). Gosselaar C. ve ark. çalışmasında ilk taramada PSA yüksekliğine eşlik eden anormal PRM ile biyopsi negatif olarak raporlanan hastaların 8 yıllık takip sonunda PCa saptanma ihtimali, başlangıçta normal PRM olan hastalara kıyasla yüksek saptanmamıştır (99). Aralıklı hasta takipleri sırasında yükselmiş PSA eşlik eden anormal PRM bulgusunun, PCa tespiti açısından yüksek prediktif değere sahip olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir (100). PRM sonucu klinik olarak lokal ileri evre düşünülen hastalarda (cT3 ve cT4) radikal prostatektomi sonucu nihai patolojide lokal ileri evre PCa (lenf nodu pozitifliği, pT3/pT4) arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (101).

2.2.3.2.Prostat spesifik antijen (PSA) ve diğer belirteçler

PSA ilk defa 1980’li yıllarda klinik kullanıma girmiş olup sonrasında PCa tanı ve tedavi izlemindeki yeri vazgeçilmez olmuştur. Kullanılmaya başlanmasıyla PCa insidansında artış gözlenmiş ve ardından erken tanıya istinaden kanser ilişkili mortalite oranları düşmüştür. PSA’nın kullanılmaya başlanmasıyla ABD’de kanser insidans verileri 20 yıl retrospektif incelendiğinde fazladan bir milyon erkeğe PCa tanı ve tedavi uygulandığı gözlenmiştir (102). Bu durum aşırı tanı ve tedaviye yol açmıştır. PSA bir glikoprotein olup tamamına yakını prostat epitelyal hücrelerinden salgılanır, bundan dolayı kanser spesifik olmayıp organ spesifiktir (103). BPH, akut üriner retansiyon, prostatın enflamatuvar durumları, yaş, ırk, prostat hacmi, prostat masajı ve ejakulasyon durumlarında da yükselebilir. Tek başlarına kıyaslandığında PCa tanısı değeri PRM veya TRUSG’e göre üstün olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (96, 104).

PSA değeri sürekli bir değişken olup üst sınırı bulunmamaktadır ancak yüksek değerler PCa için artmış risk oluşturur. Ancak düşük PSA değerlerinde de PCa tanısı konulabilmektedir. Birçok çalışmada PSA için eşik değer 4 ng/mL olarak kabul edilse de yaşla birlikte artan prostat volümü PSA yüksekliğine sebep olarak gereksiz biyopsilere yol açacaktır. Prospektif bir çalışmada yaş gruplarına göre PSA referans aralıkları 40-49 yaş için 0.0 – 2.5 ng/mL, 50-59 yaş için 0.0 – 3.5 ng/mL, 60-69 yaş için 0.0 – 4.5 ng/mL, 70-79 yaş için 0.0 – 6.5 ng/mL olarak bildirilmiştir (105). Standart bir PSA eşik değerinden ziyade kanser riskinin belirlenmesi için

nomogramların kullanılması daha uygun olacaktır. Tablo 1’de PSA aralıklarına göre klinik önemli kanser riskleri belirtilmiştir (106).

Tablo 1. Düşük PSA aralıklarına göre klinik önemli PCa riski (106).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of ISUP grade $\geq$ 2 PCa (%)
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

PSA yüksekliği saptanan hastalarda biyopsi kararı vermeden önce erken dönemde yeni bir PSA testi görülmesi EAU kılavuzlarında önerilmektedir. STHLM3 prospektif çalışmasında ilk bakılan PSA değeri 3–10 ng/mL aralığındaki hastalara 8 hafta içerisinde tekrar PSA ölçümü yapıp sonuca göre biyopsi kararı alınmıştır. Çalışmanın sonunda ikinci PSA değeri <3 ng/mL olması nedeniyle biyopsi ihtiyacı %16.8 azalmış ve yalnızca %5.4 oranında gleason skoru ≥ 7 PCa atlanmış olarak saptanmıştır (107). Singh ve ark. prospektif çalışmasında semptomatik (AUSY, idrar yolu enfeksiyonu veya hematüri) olan ve PSA değerleri yukarıda bahsedilen yaş gruplarına göre referans aralıklarından yüksek olan 101 hasta çalışmaya dahil edilmiş, biyopsi kararı vermeden önce PSA ölçümü tekrarlanmıştır (108). Tekrar ölçümünde PSA değeri normal aralığa gelen ve PRM normal olan hastalara biyopsi yapılmamış ve 2 yıl takip sonunda hastaların %82’sinde PSA değeri normal aralıkta kalmaya devam ettiği görülmüştür.

PSA dansitesi serum total PSA düzeyinin prostat volümüne bölünmesiyle elde edilir. Yüksek olması durumunda klinik önemli kanser olasılığı yüksektir. Özellikle küçük hacimli prostatlarda (<50 mL) eşik değer 0.15 ng/mL^2 olarak alındığında klinik önemli kanser için sensitivitesi daha yüksek olmaktadır (109). Falagario ve ark. yayınladıkları çalışmada ise mpMRI negatif olan hastalarda PSA dansitesi eşik değeri 0.1 ng/mL^2 olarak alındığında gereksiz biyopsi sayısı azaltılarak yeterli doğrulukta klinik önemli PCa saptanabildiğini saptamışlardır (110). Horiguchi A. ve ark. yayınladıkları çalışmada preoperatif PSA dansitesinin radikal prostatektomi patolojisinde ekstraprostatik hastalık için önemli prediktif değeri olduğunu belirtmişlerdir (111). Sfoungaristos ve ark. yaptıkları çalışmada radikal prostatektomi

yapılmış hastaların postoperatif ortalama 36 ay takip sonuçlarında biyokimyasal nüks gözlenen hastalarda PSA dansitesinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (112).

PSA velositesi, PSA düzeyindeki yıllık artış miktarıdır (ng/mL/yıl). EAU kılavuzunda PSA velositesinin PCa tanısı olup tedavi alan hastalarda prognostik değeri olabileceğini ancak PCa tanısında değerinin olmadığını belirtmiştir. Literatürde kullanımı hakkında sonuçlar çelişkili olup tek başına PSA düzeyinden üstün değildir (113).

PSA- DT (ikilenme zamanı), ilk belirlenen PSA değerinin iki katına kaç ay sonra çıktığına yönelik bir hesaplama değildir. Çok sayıda PSA-DT hesaplama aracı bulunmaktadır. Tanıdan ziyade tedavi sonrası nükslerin değerlendirilmesinde daha elverişlidir.

Serbest/total PSA oranı, serbest PSA düzeyinin total PSA düzeyine oranıdır. Catalona ve ark. yayınladıkları çalışmada PSA 4-10 ng/mL arasında PCa tanısı konulan hastaların %56'sında serbest/total PSA oranı <0.10 iken hastaların %8'inde oranın >0.25 olduğunu saptamışlardır. Eşik değer 0.25 olarak ele alındığında kanserlerin %95'i tespit edilirken, %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılacağı ifade edilmiştir (114). Bu konuda yayınlanan metaanalizde serbest/total PSA oranının sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu ve tek başına kanser tanısında çok anlamlı olmadığı belirtilmiştir (115). PSA düzeyi >10 ng/mL olduğu veya bilinen prostat kanseri tanısı olan durumlarda klinik kullanımı yoktur.

Yeni geliştirilen serum/plazma biyobelirteçleri olarak FDA tarafından onaylanan ve pazarlanan Prostate Health Index (PHI) testi ve 4K (4 Kallikrein) skor testidir. PHI testinde, total PSA ve serbest PSA ve [-2]proPSA (p2PSA) kombinasyonu kullanılır. Yapılan prospektif çalışma sonucunda PHI testi, PSA düzeyi 2-10 ng/mL arasında olanlarda ilk biyopside kanser tanısı için yüksek prediktif değere sahiptir (116). 4K skor testinde total PSA, serbest PSA, intakt PSA ve kallikrein benzeri peptidaz 2 (hK2) ölçümü yapılır. Biyopsi sonuçlarını öngörmeye tek başına PSA'ya kıyasla biyopsi sonuçlarını öngörmeye daha başarılıdır (117).

Kanda bakılan isoPSA, PSA protein izoformlarının yapısını inceler ve yüksek dereceli PCa tespitinde total PSA ve serbest/total PSA oranına kıyasla sensitivitesi daha yüksektir (118).

İdrarda bakılan PCA3 (Prostat Cancer Gene 3), kodlanmayan mRNA olup primer prostat kanserlerinin %95'inde aşırı eksprese olur. Prostat masajı sonrası alınan idrar sedimentinde saptanabilir. PSA'nın aksine prostat kanserine spesifiktir, prostat volümü ve benign süreçlerden etkilenmez. Yapılan çalışmalarda prostat kanseri tanısında sensitivite, spesifitesi total PSA ve serbest/total PSA kıyasla daha yüksektir (119). İlk biyopside PCA3 eşik değeri 35 birim alındığında PSA'a kıyasla (PSA eşik değeri 4 ng/mL) spesifitenin belirgin olarak yüksek olduğu (%79 vs %47), ROC analizinde PSA'dan önemli derecede üstün tanısal özelliği görülmüştür (AUC = 0.772 vs. AUC = 0.552, $p < 0.0001$) (120). Bir metaanalizde rebiyopsi için PCA3 eşik değeri 20 birim kabul edildiğinde PSA kıyasla tanıda sensitivitenin yüksek olduğu, hastaların %75'ine PCa tanısı konulabileceği ve yarıdan fazla gereksiz biyopsiden kaçınılacağı sonucu çıkmıştır (121).

SelectMDx testi, idrarda mRNA (HOXC6 ve DLX1) ekspresyonunun değerlendirilmesi ve klinik risk faktörleriyle (yaş, total PSA, PRM, prostat hacmi) kombine edilerek ortaya çıkan biyobelirteç tabanlı risk puanlamasıdır. Amaç biyopside klinik önemli kanser (ISUP Grade >1) saptanma riskini belirlemektir. Klinik önemli kanser saptanmasında negatif prediktif değeri %93 olarak saptanmışken gereksiz biyopsilerde yarı yarıya azalma sağlanmıştır (122). İlk biyopsi öncesi SelectMDx ve mpMR görüntülemenin birlikte değerlendirildiği çok merkezli çalışmada PIRADS <3 lezyonu olup pozitif SelectMDx durumunda biyopsi yapıldığında klinik önemli kanserlerin sadece %3.2'sinin atlandığını ve %40 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılacağı saptanmıştır (123). Buradan hareketle klinik önemli kanseri atlamadan gereksiz biyopsiden kaçınmak için en uygun stratejinin mpMRI da PIRADS ≥ 3 lezyon olması veya mpMRI negatif olup pozitif SelectMDx durumunda biyopsi yapılması olduğu belirtilmiştir.

İlk biyopside PHI testi ile idrarda PCA3 skortlama sisteminin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada genel PCa saptanmasında PCA3 daha üstün gelirken (AUC = 0.71 vs. AUC = 0.65, $p = 0.03$), klinik önemli PCa (patolojik Epstein kriterlerine göre

Gleason skoru ≥ 7 , >3 pozitif kor sayısı veya herhangi bir korda $> \%50$ tutulum) saptanmasında ise PHI daha üstün gelmiştir (AUC = 0.80 vs. AUC = 0.55, p = 0.03) (124).

EAU 2022 kılavuzlarında PSA düzeyi 2–10 ng/mL ve normal PRM olan asemptomatik erkeklerde biyopsi endikasyonu için risk hesaplanması veya prostata yönelik mpMRI yapılması güçlü derecede önerilmektedir. Ek olarak serum, idrar veya doku bazlı biyobelirteç testlerinin kullanılmasını zayıf derecede önermektedir.

2.2.3.3. Transrektal ultrasonografi (TRUS) ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi (TRUS-bx)

Transrektal ultrasonografi (TRUS), prostat anatomisi, boyutları ve prostat kanseri teşhisinde uzun zamandır önemli bir yere sahiptir. Prostat bezi ve çevre yapıların incelenmesinde 7 MHz frekanslı transrektal problar kullanılır. Prostat kanserinin en sık köken aldığı periferik zon homojen yapıda olup izoekoik görünümündedir (125). BPH geliştiği transizyonel zon heterojen yapıda olup hipoeikoik görünümündedir. Santral zon ekojenitesi, corpora amylacea nedenli periferik zona kıyaslandığında ekojenitesi fazladır. Anterior fibromusküler tabaka, glandüler doku içermez ve hipoeikoik görünümde olup prostatın ön yüzünü sarar.

Kanserlerin yalnızca az bir kısmı transrektal ultrasonda görülebilir. Literatürde bu oran $\%11 - 35$ arasındadır (126). Prostat kanseri ultrasonda hipoeikoik görünür şeklinde genel kanı vardır ama spesifik değildir. Tüm hipoeikoik lezyonlar malign değildir veya tüm maligniteler hipoeikoik görünümde değildir. Kanserler $\%12-30$ oranında izoekoik olup TRUS’da görülemeyebilirler (127) ve sadece az bir kısmı hiperekoiktir. Solid tümörler anekoik görülebilirken, infiltratif tümörler hafif hipoeikoik hatta izoekoik görünebilirler. Hatta nekrotik tümör dokuda distrofik kalsifikasyon veya corpora amylacea birikimine bağlı hiperekojen görünüm de olabilir.

Günümüzde ultrason eşliğinde (TRUS-bx veya transperineal biyopsi) ve/veya MR görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi alınması kanser tanısı için standart yöntemdir. İlk olarak 1989 yılında Hodge ve ark. TRUS eşliğinde sekstant (6 kadran) biyopsi ile

PCa tanısı konulduğunu raporlamışlardır (128). Bundan sonra transrektal biyopsi standart haline gelmiştir. Ancak yalancı negatiflik oranının yüksek olması ve işleme bağlı komplikasyonlar nedeniyle yöntemin sorgulanmasına ve yeni arayışlara (görüntüleme yöntemlerindeki değişiklikler, biyopsi kor sayısının artırılması, tanıda yeni teknolojik gelişmeler vb.) girilmesine yol açmıştır.

Prostat biyopsisi PSA yüksekliği durumunda, şüpheli PRM bulgusu varlığında ve mpMR görüntülemeye PIRADS ≥ 3 lezyon durumunda uygulanır. Hastanın yaşı, komorbiditeleri, olası kanser tanısı durumunda tedavilerin sonuçları düşünülmeli ve biyopsi kararı alırken hastayla paylaşılmalıdır.

Tek başına PSA düzeyinin sınırlı yükselmesi olduğu durumda acele biyopsi kararı verilmemeli, birkaç hafta sonra tekrar kontrol edilmelidir. Asemptomatik hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı ile PSA'nın düşmesini beklemek fayda sağlamamaktadır (129).

Prostat biyopsisi transrektal veya transperineal yolla yapılmaktadır. Öncesinde MR görüntülemesi olmayan hastalarda her iki yöntem de uygulanabilir. Ancak transperineal biyopsi de transrektal biyopsiye kıyasla sepsis ve bakteriyemi gibi enfektif komplikasyonlar daha az görülmektedir (130).

EAU 2022 kılavuzuna göre enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transperineal yaklaşım kullanılarak prostat biyopsisi yapılması güçlü öneri düzeyindedir. Prostat biyopsisi için florokinolonların kullanımını önermemektedir. Transrektal biyopsi için profilaksi olarak rektal sürüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedefli profilaksi kullanımını; pekiştirilmiş profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı); veya alternatif antibiyotikler (örn., fosfomisin trometamol, sefalosporin, aminoglikozit) önermektedir. Yine güçlü kanıt düzeyinde TRUS-bx'den önce povidon-iyot ile rektal temizleme veya transperineal biyopsi öncesi perineal cilt temizliği önerilmektedir. Transperineal biyopsi öncesi ise tek doz sefuroksim veya sefazolin veya sefalekssin kullanımı önerilmektedir.

Ultrason eşliğinde biyopside transperineal veya transrektal prosedür farketmeksizin mümkün oldukça prostatın periferik bölgesinden, posterior ve lateral

bölgeleri de içerecek şekilde her iki lobda apekten bazale doğru örnekleme yapılmalıdır. Hodge ve ark. 1989'da tanımladığı sekstant biyopsi (6 odak) yetersiz kaldığından günümüzde kullanılmamaktadır. Prostat volümü yaklaşık 30 mL olduğunda en az 8 odak sistematik biyopsi önerilmektedir. Daha büyük prostatlarda 10 ile 12 odak biyopsi alınması önerilir. Odak sayısı arttıkça PCa saptanma oranları artmaktadır ancak komplikasyon oranları da artmaktadır. Hu ve ark. yaptıkları çalışmada 6, 8, 10 ve 12 odak biyopsi karşılaştırıldığında toplam kanser ve klinik önemli kanser saptanması açısından 10 ve 12 odağın diğerlerine kıyasla daha üstün olduğu saptanmış, kendi aralarında kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.56$ ve $p=0.57$) (131). Ancak 12 odak yerine 10 odak biyopsi yapılmış olsaydı toplam kanser olarak %9, klinik önemli kanser olarak %10 hastada tanı atlanmış olacağı saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda ilk biyopside 12 odak alınmasının daha uygun olduğu söylenmiştir. Aynı çalışmada PSA ≥ 20 ng/mL olduğunda ise 12 odak biyopsi ile diğerleri arasında kanser saptama oranları arasında fark saptanmamıştır.

TRUS-bx işleminin komplikasyonları hematospermi (en sık), 1 günden fazla süren hematüri, 2 günden az süren rektal kanama, prostatit, febril ateş $>38,5$ °C, epididimit, girişim gerektiren rektal kanama ve üriner retansiyon olarak bildirilmiştir (132). Giannarini ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada düşük doz aspirin kullanan ve TRUS-bx planlanan hastaları üç gruba ayırmışlardır (133). Birinci grupta düşük doz aspirine devam edilmiş, ikinci grupta aspirin kesilerek düşük molekül ağırlıklı heparin verilmiş, üçüncü grupta ise sadece aspirin kesilmiştir. Biyopsi sonrası gözlemlerde genel kanama oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir (aspirin alan grup %78.5, heparin alan grup %69.7, sadece aspirin kesilen grup %81.5, $p=0.26$). Çalışmada hastalarda ciddi kanama gözlenmemiş ancak antikoagülan kullanan grupta kullanmayanlara kıyasla hematüri ve rektal kanama ortanca süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun saptanmıştır ($p < 0.001$). Sistematik derleme ve metaanalizlerde aspirin kullanımı sırasında biyopsi yapılması sonucunda orta/şiddetli hemorajik komplikasyon riskinin artmadığı bundan dolayı biyopsi öncesi aspirin kesilmesinin gerekliliği olmadığı ifade edilmiştir (134). Avrupa genelinde çok geniş katılımlı ESRPC randomize çalışmasında TRUS-bx sonrasında febril enfeksiyon oranı %4,2, hastaneye yeniden başvuru oranı %0.8 ve

bunlarında %81'inin enfeksiyon nedenli olduğu gösterilmiştir (135). Biyopsi sonrası mortalite oranı çok düşük olup sebebi sepsis ve septik şoktur (132). İleri yaş, eşlik eden komorbiditelerin kötüleşmesi, sepsisin neden olduğu ciddi olaylar biyopsi sonrası ölüm için en önemli risk faktörleridir.

Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada transperineal biyopsi, transrektal biyopsiye kıyasla ortalama VAS (Vizüel Analog Skala) skoru istatistiksel olarak anlamlı derece fazla gözlenmişken daha sık ek lokal anestezi uygulaması gerektirmiştir (136). Kanser saptanma oranı her iki yöntemde benzer bulunmuştur (%35.3 vs. %31.9, $p = 0.566$). Her iki yöntem arasında minor komplikasyonlar (hafif hematüri, hafif rektal kanama, hafif ateş, hafif ağrı) açısından genel toplamda istatistiksel fark gözlenmemiştir (%44.9 vs. %41, $p = 0.504$). Yüksek ateş, sepsis, şiddetli rektal kanama ve vazovagal olaylar gibi major komplikasyonlar transrektal biyopside istatistiksel olarak daha fazla gözlenmektedir (%0.6'e karşın %4.3, $p = 0.034$). Transperineal veya transrektal biyopsi sonrası radikal prostatektomi histopatolojilerinin retrospektif incelendiği çalışmada, transperineal biyopsi ile prostat anterior yerleşimli kanserlerin daha fazla oranda tespit edildiği gözlenmiştir (137).

2.2.3.4. Tekrarlanan prostat biyopsisi (Prostat rebiyopsisi)

Kişide önceki negatif sistematik biyopsi sonrasında prostat mpMRI çekilmeli ve PIRADS 3 ve üzeri lezyon varlığında MRG-US füzyon hedefli + sistematik biyopsi yapılmalıdır.

Tekrar biyopsi için endikasyonlar şunlardır:

- yükselen ve/veya sürekli yükselmiş PSA
- şüpheli PRM bulgusu, %5-30 PCa riski (96)
- tek bulgu olarak intraduktal karsinom, >%90 ilişkili yüksek dereceli PCa riski

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ve yaygın yüksek dereceli PIN (HGPIN) tanısı konulduktan sonra tekrar biyopsi yapılması önerisi, yeni görüntüleme

yöntemleri ve biyopsi protokollerinin olmadığı dönemdeki çalışmalara dayanmaktadır. Güncel biyopsi serilerinde, atipik küçük asiner proliferasyon tanısından sonra rebiyopside klinik önemli kanser (csPCa) saptanma olasılığı %6 ile %12 arasında değişmektedir (138-140). İlk biyopside HGPin olarak sonuçlanan hastaların takip edildiği prospektif kohort çalışmada rebiyopside klinik önemli PCa saptanma ihtimalinin ilk biyopsideki HGPin tarafından etkilenmediği gösterilmiştir (OR = 1.369 (%95 G.A. 0.89-2.09; p = 0.149) (141). Bu nedenle HGPin sonrası rebiyopsi kararı verirken PSA, PRM ve mpMRI sonuçlarına göre alınmalıdır.

Önceki biyopsinin negatif gelmesi PCa tanısını dışlamamakta ve hastada devam eden prostat kanser ihtimali bulunmaktadır. İlk biyopsi negatif sonuçlanan hastalarda PSA yüksekliğinin devam etmesi, PRM bulgusu olması gibi PCa riskinin devam ettiği durumlarda mpMRI eşliğinde hedefli ve sistematik biyopsi yapılması yönünde tutum vardır. Sathianathen ve ark. yayınladıkları metaanalizde önceki biyopsisi negatif olan hastalarda mpMRI'nin negatif prediktif değeri %87.4 olarak saptanmıştır ve buradan çıkacak sonuç 10 hastadan birinde mpMRI ile PCa tanısı atlanabilmektedir (142).

2.2.3.5.Saturasyon prostat biyopsisi (SB)

Geçmiş yıllarda, önceki prostat biyopsisi negatif olarak sonuçlanan hastalarda PSA yüksekliğinin devam etmesi durumunda nasıl bir yol izlenip tanıya gidileceği konusunda arayışlar vardı. Biyopsi kor sayısının artılmasıyla kanser tespit oranlarının artacağı düşünüldü. Saturasyon biyopsi tanımı ilk defa Borboroglu ve ark. tarafından tanımlanmış olup transrektal yoldan hasta başına ortalama 22.5 odak saturasyon biyopsi sonrasında kanser saptanma oranı %30 olarak raporlanmıştır (143). Walz ve ark. ise 24 odak biyopside %41 kanser saptama oranlarını raporlamışlardır (144). İlk biyopside saturasyon biyopsi ile 10 odak biyopsinin kanser saptanma oranları karşılaştırıldığında ise saturasyon biyopsinin avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (145). Saturasyon biyopsinin dezavantajı ise klinik önemsiz kanserlerin de tanı alması ve aşırı tedaviye yol açabilmesidir.

2.2.3.6. Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) ve manyetik rezonans görüntüleme-ultrason füzyon biyopsi (MRG-US FB)

Yumuşak doku kontrastının yüksek olması, yüksek rezolusyona sahip olması, fonksiyonel parametrelerin görüntülenmesine olanak sağladığı için MRG prostat için daha iyi görüntüleme sağlamaktadır (146). 1.5 Tesla veya 3 Tesla cihazlar ile görüntü alınabilmektedir. Multiparametrik MRI, anatomik detayları iyi gösteren sekanslar (T1 ağırlıklı (T1W) ve T2 ağırlıklı (T2W) görüntüler ile fonksiyonel sekansları (diffüzyon ağırlıklı (DWI) görüntüler ile dinamik kontrastlı perfüzyon (DCE), MR spektroskopik görüntüler) içerir (147). Prostat kanserinin değerlendirilmesi için minimum gereken sekanslar T1W ve T2W görüntüler ile DCE ve DWI dir. MR spektroskopinin yorumlanma zorluğu ve işlem süresinin uzunluğu nedeni klinik kullanımı kısıtlıdır.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) tarafından 2012 yılında prostat kanserinde MR görüntülemenin yeri, klinik endikasyonlar, gerekli olan minimal ve optimal görüntüleme protokolleri ve prostat MRI değerlendirme ve raporlamada standardizasyon için Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) skorlamasını içeren kılavuz yayınlamıştır (148). En güncel form olan PI-RADS v2.1 ise 2019 yılında yayınlanmış ve radyologlar arasındaki yorum farklılıkların azaltılması ve prostat MR görüntülemesinde PIRADS değerlendirilmesinin basitleştirileceği tahmin edilmiştir (149).

Bu skorlama sisteminde amaç mpMRG ile klinik olarak anlamlı kanseri (Gleason skoru ≥ 7 ve/veya hacmi $\geq 0.5 \text{ cm}^3$ ve/veya ekstraprostatik yayılım) yakalamak için kullanılacak kriterleri belirlemek ve standartize etmektir. Beşli skorlama sistemi kullanılmıştır ve skor arttıkça klinik önemli kanser olasılığı da artmaktadır.

PI-RADS 1: çok düşük (klinik olarak önemli kanser bulunma olasılığı çok düşük)

PI-RADS 2: düşük (klinik olarak anlamlı kanser bulunması olası değildir)

PI-RADS 3: orta (klinik olarak anlamlı kanserin varlığı şüphelidir)

PI-RADS 4: yüksek (klinik olarak anlamlı kanser mevcut olması muhtemeldir)

PI-RADS 5: çok yüksek (klinik olarak anlamlı kanser bulunma olasılığı yüksek)

PI-RADS X: tetkiğin bileşeni teknik olarak yetersiz veya gerçekleştirilmemiş

PROMIS çalışmasında mpMRI ile TRUS-Bx ile kıyaslandığında, mpMRI ile klinik önemli kanser için sensitivite (%93'e karşı %48, $p<0.001$) ve negatif prediktif değer (%89'e karşı %74, $p<0.001$) olarak üstün gelmiştir (150). Bu sayede gereksiz biyopsiden uzaklaşılır, klinik önemsiz kanser için aşırı tanıdan kaçınılırken yüksek sensitivite ile TRUS-Bx'e kıyasla daha iyi klinik önemli kanser tanısı konulur.

Futterer ve ark. yayınladıkları derlemede, çalışmalar arasında mpMRI ile klinik önemli kanser saptanma oranı %44 – 87 arasında değişmekte olup körlemesine yapılan TRUS-Bx'den daha yüksek olduğu belirtilmiştir (146). Böylece ilk biyopsi öncesi veya öncesinde negatif biyopsisi olanlarda mpMR görüntülemenin kanser araştırması için kullanılabileceği belirtilmiştir. İncelenen çalışmalarda mpMR görüntülemenin negatif prediktif değeri %63-98 aralığında olup gereksiz biyopsiden kaçınılabileceği belirtilmektedir.

Daha öncesinde biyopsi yapılmamış olan hastalarda mpMRI-USG füzyon hedefe yönelik biyopsi ile TRUS-sistematik biyopsinin karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli PRECISION çalışmasında hedefe yönelik biyopsi yapılan grupta daha fazla klinik önemli kanser tanısı konulmuştur (%38 vs. %26, $p=0.005$) (151). Ancak bu çalışmada sistematik biyopsi ile hedefli biyopsi kombine edildiğinde klinik önemli kanser saptanmasındaki değeri araştırılmamıştır. MRI-FIRST çalışmasında ise daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda sistematik biyopsi ile MRG-USG füzyon hedefli biyopsi karşılaştırılmış olup her iki yöntem arasında klinik önemli kanser tespiti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (%32.3 vs. %29.9, $p=0.38$). Hedefli biyopsi ile sistematik biyopsi kombine edildiğinde bu oranın daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%37.5). Yine de hedefe yönelik biyopsi yapılan grupta ISUP grade ≥ 3 kanser daha yüksek oranda tespit edilmiştir (%19.9 vs. %15.1, $p=0.0095$) (152). Leest ve ark. yayınladıkları prospektif, çok merkezli 4M çalışmasında da benzer şekilde öncesinde biyopsi yapılmamış hastalara önce mpMRI yapılmış, PIRADS ≥ 3 lezyon durumunda önce hedefli biyopsi yapılmış ardından sistematik biyopsi yapılmıştır. Hedefli ve sistematik biyopsi kombine edildiğinde sadece hedefli

biyopsiye kıyasla klinik önemli kanser saptanma oranında %7'lik katkı sağladığı gözlenmiştir (%57 vs. %50) (153). PRECISION çalışması ve 4M çalışmalarında gösterildiği üzere MR görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi ile sistematik biyopsi kıyaslandığında klinik önemsiz kanser (ISUP-GG 1) aşırı tanı oranlarında önemli derecede azalma gösterilmiştir.

EAU 2022 kılavuzunda, öncesinde prostat biyopsi yapılmamış hastalarda mpMRI çekilmesi ve PIRADS ≥ 3 lezyon varlığında hedefli ve sistematik biyopsi kombinasyonu uygulanması güçlü düzeyde önerilmektedir. Bu hastalarda mpMRI negatif sonuçlanması durumunda (PIRADS ≤ 2 lezyon) ve PCa şüphesi düşükse (örneğin PSA dansitesi $< 0.15 \text{ ng/mL}^2$) hastayla konuşularak biyopsinin atlanabileceği düşük öneri düzeyindedir.

Öncesinde negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise yine biyopsi öncesi mpMRI çekilmesi ve mpMRI negatif (PIRADS ≤ 2 lezyon) ve PCa'nın klinik şüphesi yüksek ise hastayla ortak karar alınarak sistematik biyopsi yapılması güçlü öneri düzeyindedir. Yine bu hasta grubunda mpMRI da PIRADS ≥ 3 lezyon varlığında sadece hedefli biyopsinin yapılması düşük öneri düzeyindedir.

2.2.4. Patoloji ve evreleme

Prostat kanseri tanısı biyopsi sonrası histopatolojik olarak konulur. Histolojik incelemede asiner adenokarsinom (olguların $>95\%$ 'i), duktal adenokarsinom ($<5\%$), kötü diferansiye küçük hücreli veya büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar ($<1\%$) görülür. Duktal adenokarsinom ve nöroendokrin karsinomlar belirgin olarak agresif davranışlıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni bir kavram olan kribriform pattern, biyokimyasal nüks, metastatik hastalık ve kanser spesifik ölüm açısından artmış riskle ilişkili bulunmuştur (154-156).

Gleason skorum sistemi, Donald Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır ve geçtiğimiz uzun yıllar boyunca prostat kanserinin yönetiminde köşetaşı olarak kullanıldı (157). Bu skorum sistemi tümörün yapısal özelliklerine dayanmakla birlikte klinik sonuçlarla da korele olduğu gözlemlendi. Ancak kanserin morfolojik dağılımını ve bunun hastalık sonuçlarına etkisini daha iyi anlayabilmek için bu

evrelemede yeni iyileştirmelerin yapılması gerekliliğini açığa çıkardı. En önemli değişiklikler 2005 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) konferansında tanıtılmış ve 2014 ISUP konferansında son zamanlardaki çalışmaların prognostik sonuçlarına dayanarak yeni modifikasyonlar yapılmıştır (158, 159). Yeni skorelama sistemi ‘‘Modifiye ISUP Gleason Evreleme Sistemi’’ olarak adlandırılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Modifiye ISUP Gleason Grade Grupları.

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

2017 yılında PCa evrelemesi için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırması (160) (Tablo 3) ve lokalize PCa için radikal prostatektomi veya eksternal RT alan hastalarda biyokimyasal nüksü öngörmeye kullanılan D'Amico sınıflandırmasını temel alan EAU risk grupları kullanılmaktadır (161) (Tablo 4).

Tablo 3. Prostat Kanseri TNM evrelemesi (160).

T- Primer tümör (Sadece PRM ile değerlendirilir)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümöre dair kanıt yok.
T1	Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen ve görüntülemeyle gösterilemeyen tümör.
T1a	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun <%5'inde tespit edilmiş.
T1b	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun >%5'inde tespit edilmiş.
T1c	Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilmiş (ör; PSA yüksekliği nedeniyle).
T2	Tümör palpable ve prostata sınırlı
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş.
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok.
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş.
T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış.

T3a	Ekstrakapsüler tutulum mevcut (bir veya iki taraflı).
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş.
T4	Tümör fikse veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş (ör; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı).
N- Bölgesel (Pelvik) lenf nodları ¹	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş.
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var.
M- Uzak metastaz ²	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Diğer bölge(ler)
¹ 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz pNmi olarak adlandırılabilir.	

²Birden fazla metastaz yeri mevcut olduğunda, en ileri kategori kullanılır.
(p)M1c en gelişmiş kategoridir.

TNM sınıflandırması olarak klinik T evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinin yeri yoktur, sadece PRM bulgularına dayanır. Patolojik TNM sınıflandırması ise histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve büyük ölçüde klinik TNM (klinik evre T1 ve T2 alt grupları hariç) ile paralellik gösterir. Patolojik evreler T1a/b/c yoktur ve radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış organa sınırlı PCa'lar patolojik evre T2'dir.

NCCN tarafından orta risk grubu olumlu ve olumsuz orta risk grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Olumsuz orta risk grubu, orta risk faktörlerinden iki veya üçünün olması (cT2b-cT2c, ISUP grade 2-3 ve PSA 10-20 ng/mL) ve/veya ISUP grade 3 ve/veya >%50 biyopsi kor pozitifliğini içerir (162). AUA kılavuzlarında da orta risk grubu ikiye ayrılmıştır. Olumlu orta risk grubunda ISUP grade 1 (PSA 10-20 ng/mL olacak) veya ISUP grade 2 (PSA <10 ng/mL olacak) olarak tanımlanmıştır. Olumsuz orta risk grubu ise ISUP grade 2 (PSA 10-20 ng/mL veya klinik evre T2b-T2c olacak) veya ISUP grade 3 (PSA <20 ng/mL olacak) olarak tanımlanmıştır (163).

Tablo 4. EAU lokal ve lokal ileri hastalık için biyokimyasal rekürrens risk grupları.

Düşük-risk	Orta-risk	Yüksek –risk	
PSA < 10ng/mL ve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP grade) cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Bekle gör (Watchful waiting)

Küratif tedavilere elverişli olmayan hastaların konservatif takip yönetimidir. Hastalarda klinik progresyon (lokal veya sistemik) gözlenmesi halinde semptomatik tedaviyle hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını esas alan yaklaşımdır. Genelde yaşam beklentisi <10 yıl olan hastalarda tercih edilmekle birlikte herhangi bir prostat kanseri evresinde uygulanabilir. Organa sınırlı hastalıkta radikal prostatektomi ile bekle gör protokolünün karşılaştırıldığı SPCG-4 çalışmasında 10 yıllık dönemde küratif tedavinin sağkalıma etkisinin olmadığı gözlenmiştir (164). 23 yıllık takip sonucunda radikal prostatektomi grubunda ortalama 2.9 yıl sağkalım avantajı gösterilmiştir. Benzer şekilde lokalize prostat kanser hastalarında konservatif izlemle 10 yıllık sağkalım oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir (165). Bir başka randomize kontrollü PIVOT çalışmasında gözlem ile radikal prostatektomi karşılaştırılmış, ortanca takip süresi 18.6 yıl sonunda tüm nedenlere bağlı ölümlerde radikal prostatektomi yapılan grupta az bir fayda (kümülatif insidans radikal prostatektomi grubunda %73, gözlem grubunda %68, RR:0.92, %95 GA 0.84-1.01) görülmüştür

(166). Cochrane derlemesinde, radikal prostatektomi ile bekle gör protokolü karşılaştırıldığında 29 yıllık takip sonucunda herhangi bir nedene bağlı ölümlerde (HR:0.79, %95 G.A. 0.70-0.90) ve kanser ilişkili ölümlerde (HR 0.57, %95 G.A. 0.44-0.73) radikal prostatektominin daha avantajlı olduğu gözlenmiştir (167). Organa sınırlı hastalığa sahip, asemptomatik, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalarda küratif tedavinin onkolojik avantajı yapılan çalışmalarda görülmemiş olup bu hastalarda bekle gör protokolü tercih edilmelidir.

2.2.5.2. Aktif izlem (Active surveillance)

Aktif izlem, erken zamanda tedavinin gerekmediği lokalize kanserli hastalarda tedavilerin yan etkilerinden kaçınırken aynı zamanda küratif tedavi fırsatını da doğru zamanda yapabilmeyi amaçlamaktadır. Tosoian ve ark. yayınladıkları prospektif çalışmada, düşük riskli lokalize kanserli hastalarda aktif izlem sırasında 10. yılda genel sağkalım %93, kanser spesifik sağkalım %99.9, metastazsız sağkalım %99.4 iken bu oranlar 15. yılda sırasıyla %69, %99.9 ve %99.4 olarak bildirilmiştir (168). Klotz ve ark. yayınladıkları prospektif çalışmada aktif izlem yapılan düşük-orta riskli prostat kanserli hastalarda ortalama 6.4 yıl takip sonunda genel sağkalım %85, 10 yıl ve 15 yıl kanser spesifik sağkalım sırasıyla %98 ve %94 olarak saptanmıştır (169). Buradan hareketle lokalize düşük riskli hastalarda aktif izlem de önemli bir seçenektir. Randomize prospektif kontrollü çalışmaların eksikliğinden dolayı aktif izleme dahil olma kriterleri kesinlik kazanmamıştır. Aktif izlem için en sık kabul gören kriterler PSA < 10 ng/mL, klinik evre T1c-T2a, Gleason skoru 6 (ISUP Grade Grup 1), PSA dansitesi ≤ 0.15 ng/mL², ≤ 2 pozitif kor ve bu korların %50'sinden azında tümör olması şeklindedir (170).

2.2.5.3. Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomide hedef, kanseri eradike ederken eş zamanlı üriner kontinans ve mümkünse potensin korunmasıdır. Prostatik kapsül ve seminal veziküllerin intakt olarak prostatın tamamıyla çıkartılmasının ardından vezikoüretal anostomozun yapılmasını kapsayan prosedürdür. Geçmişte açık retropubik ve perineal

yaklaşımlar varken günümüzde laparoskopik ve robot yardımcı yaklaşımlar eklenmiştir.

Hangi cerrahi tekniğin diğerlerine kıyasla üstünlüğüne dair yeterli kanıt sistematik derlemelerde gösterilememiştir. Sistematik derlemelerde gösterildiği üzere robot yardımcı radikal prostatektomide, laparoskopik yaklaşıma kıyasla perioperatif morbiditelerin daha az görüldüğü ve pozitif cerrahi sınır riskinin daha az olduğu saptanmıştır (171). Coughlin ve ark. yayınladıkları robot yardımcı laparoskopik prostatektomi ile açık retropubik radikal prostatektominin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada cerrahi sonrası 24. ayda kontinans ve potens açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (172). Laparoskopik veya robot yardımcı radikal prostatektominin açık retropubik radikal prostatektomiyle kıyaslandığı Cochrane derlemesinde onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından fark olmadığı ancak hastanede kalış süresi ve transfüzyon ihtiyacı açısından laparoskopik veya robot yardımcı yaklaşımın avantajlı olduğu belirtilmiştir (173).

2.2.5.4. Radyoterapi

Kılavuzlarda eksternal radyoterapi, lokalize düşük riskli grupta tek başına, lokalize orta-yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanser olgularında androjen baskılama tedavileriyle birlikte kullanımı önerilmektedir. Doz artırımı Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), normal dokularda yüksek dozları daha iyi sınırlayarak daha az toksisiteye sahip olduğu için standard haline gelmiştir. Eksternal radyoterapi sırasında veya sonrasında gastrointestinal ve üriner sistem yan etkiler sık görülmektedir. Sık görülen yan etkiler dizüri, sık idrara çıkma, hematüri, üriner retansiyon, diyare, proktit ve rektal kanamadır (174).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan 07.03.2022 tarih ve 2022/40 sayılı karar ile onay alındı.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji kliniğinde Ocak 2012 – Mart 2022 tarihleri arasında yapılan muayene ve tetkikler sonrasında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi (12 odak sistematik biyopsi veya MR füzyon hedefli+sistematik biyopsi) yapıp prostat kanseri tanısı alan, sonrasında küratif radikal prostatektomi cerrahisi (retropubik veya laparoskopik) geçirmiş olan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Bilinen karaciğer hastalığına bağlı olarak (hepatit, hepatosteatoz, hepatosellüler karsinom, karaciğer sirozu vb.) karaciğer enzim yüksekliği olan, karaciğer enzim yüksekliğine sebep olabilecek ilaç kullanan, klinik-patolojik ve laboratuvar verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak uygunluk kriterlerini karşılayan 152 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, prostat biyopside tümör karakteristikleri (biyopsi öncesi PSA, prostat volümü, biyopsi tümör volümü, biyopsi ISUP grade grup), ameliyat sonrası tümör karakteristikleri (prostatektomi ISUP grade grup skoru, patolojik tümör evresi, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır durumu) bakıldı. Laboratuvar tetkikleri (AST/ALT değerlerini de içeren tetkikler) operasyondan önce bir aylık süre içerisinde toplandı. De Ritis oranı, serum AST değerinin serum ALT değerine oranı alınarak hesaplandı.

Biyopsi kararı verilirken PSA yüksekliği ve/veya parmakla rektal muayene bulgusu olması endikasyonu oluşturdu. Ardından uygun olan hastalara mpMRI çekildi, radyoloji tarafından yorumlatıldı. PIRADS ≥ 3 lezyonu olan hastalardan hedefli+sistematik biyopsi olacak şekilde füzyon biyopsi uygulandı. MR görüntülerinde lezyon olmayan hastalara standart 12 odak biyopsi uygulandı. Hastalara biyopsi işlemi hakkında bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı. Hastanın koagülasyon parametreleri, idrar kültürünün sterilliği kontrol edilip biyopsiye engel durum olup olmadığı kontrol edildi. Biyopsi yapılacak olan hastalar

işlem öncesi ve sonrası kılavuzlara uygun şekilde profilaktik antibiyoterapisi uygulandı. Biyopsi öncesi sabah rektal temizlik için lavman yapıldı.

Hastalar işlem sırasında lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde yatırıldı. İşlem sırasında oluşacak ağrıyı azaltmak için önce rektum içerisine lidokain içeren kayganlaştırıcı jel ve ilaveten prob yerleştirildikten sonra US eşliğinde 20G Chiba iğnesi ile periprostatik alanlara lokal anestezi ile sinir blokajı yapıldı.

Görüntüleme kılavuzluğunda alınan tüm biyopsi işlemleri, ultrasonografi cihazı (Logiq S8; GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) ile 8-10 Mhz endorektal konveks prob kullanılarak yapıldı. Endorektal prob üzerine steril biyopsi ataçmanı yerleştirildi. Tüm biyopsi işlemleri sırasında otomatik tabanca ve 18G “Tru-cut” iğne kullanıldı. MR eşliğinde füzyon biyopsi yapılan hastalarda hastanemizde bulunan 3 Tesla MR cihazından (Siemens AG Magnetom® Skyra (Münih, Almanya)) elde edilmiş görüntüler eşliğinde biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Bu füzyon biyopside PIRADSv2.1’e göre skor 3 ve üzeri olan lezyonlardan hedefli biyopsi ve 12 odak sistematik kombine biyopsi yapıldı.

3.1.İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için Istatistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov) kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum değerler) olarak, kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenleri analiz etmek için Student's t-test ve varyans analizi (ANOVA) testi, gruplar arası normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Testi uygulandı. Kategorik değişkenleri test etmek için Fisher's exact testi veya ki-kare testi kullanıldı. Upgrade öngörmede De Ritis oranının kullanım etkinliğini görebilmek için ROC eğrisi ile analiz yapıldı, eşik değer bulundu. Bu eşik değere göre hastalar düşük veya yüksek De Ritis oranı olarak iki gruba ayrıldı. Upgrade durumunu ve olumsuz patolojik özellikleri öngören değişkenleri saptamak için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastalar radikal prostatektomi sonrası nihai patolojide ISUP upgrade olmayan 95 (%53.7), upgrading olan 82 (%46.3) hasta içerecek şekilde iki gruba ayrıldı.

Tablo 5. Upgrade durumuna göre gruplar arasında klinik özellikler.

	Upgrade saptanmayan grup (n=82)		Upgrade saptanan grup (n=70)		p
	Ortalama±SD	Ortanca (Aralık)	Ortalama±SD	Ortanca (Aralık)	
Yaş (yıl)	61.07±7.58	61 (45-83)	63.04±6,37	63.5 (46-76)	0.08
PSA (ng/mL)	7.91±7.01	5.84(2.4-52)	8.21±5.08	6.06(2.40-28.81)	0.263
PV (cm3)	56.23±31,30	48.50(16-220)	45.31±20.21	41(13-127)	0.01
PSAD (ng/mL²)	0.16±0.17	0.12(0.03-0.95)	0.20±0.14	0.17(0.04-0.77)	0.01
Biyopsi Tümör Volümü (%)	22.44±21.43	20(1-100)	30.07±23.15	25.02(1-100)	0.01
De Ritis Oranı	1.14±0.28	1.14(0.53-1.88)	1.10±0.27	1,09(0.64-1.92)	0.38

AST (IU/L)	20.19±4.44	19.95(11.30-33)	21.54±5.37	22(11.50-32.44)	0.09
ALT (IU/L)	19.03±7.20	18(8.40-40.60)	20.59±7.20	20.40(9.10-40.70)	0.18

De Ritis oranı upgrade olmayan grupta ortalaması 1.14 ± 0.28 iken upgrade olan grupta ortalama 1.10 ± 0.27 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.38$). Upgrade olmayan grupta hastaların prostat volümleri ortalamaları $56,84 \pm 30,94$ iken upgrade olan grupta 47.88 ± 21.36 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.045$). PSA dansitesi incelendiğinde upgrade olmayan grupta ortalama 0.16 ± 0.17 iken, upgrade olan grupta ortalama 0.20 ± 0.14 olarak saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$). Upgrade olmayan grupta biyopside maksimum tümör volüm yüzdesi ortalaması 22.44 ± 21.43 iken upgrade olan grupta ortalama 30.07 ± 23.15 saptanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$).

Tablo 6. Biyopsi ISUP gruplarının prostatektomi sonrası upgrade oranlarının karşılaştırılması

		Biyopsi ISUP Grupları					Toplam n (%)	p=0.05
		Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)	Grade 5 n(%)		
Upgrade Görülme Oranı	var	49 (52.1)	16 (38.1)	2 (28.6)	3 (75)	0 (0)	70 (46.1)	
	yok	45 (47.9)	26 (61.9)	5 (71.4)	1 (25)	5 (100)	82 (53.9)	
Toplam n(%)		94 (100)	42 (100)	7 (100)	4 (100)	5 (100)	152 (100)	

Biyopsi ISUP grupları incelendiğinde grade 1 olan hastalarda upgrade görülme oranı %52.1 iken aynı oran grade 4 grubunda %75 saptanmıştır. Gruplar arasında upgrade görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0.05).

Tablo 7. Biyopsi gleason grupları arasında upgrade durumlarının karşılaştırılması.

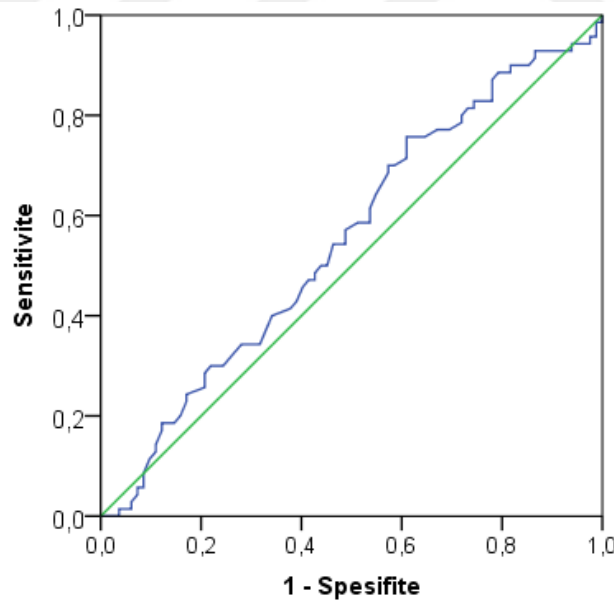
		Biyopsi Gleason Grupları				
		Gleason 6 n(%)	Gleason 7 n(%)	Gleason ≥8 n(%)	Toplam n(%)	P=0.18
Upgrade Durumu	Var	49 (52.1)	18 (36.7)	3 (%33.3)	70 (46.1)	
	Yok	45 (47.9)	31 (63.3)	6 (66.7)	82 (53.9)	
Toplam		94 (100)	49 (100)	9 (100)	152 (100)	

Biyopsi gleason 6 olanlarda upgrade saptananların oranı (%52.1), gleason 7 olanlarda %36.7 ve gleason ≥ 8 olanlara (%33.3) kıyasla daha yüksektir. Gruplar arasında upgrade görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.18).

Tablo 8. Radikal prostatektomi patoloji bileşenlerinin De Ritis oranı ortalamalarının karşılaştırılması.

Değişkenler		De Ritis Oranı Ortalama±SD	
Patolojik ISUP Grade Grup	Grade 1 (gleason 6)	1.11 ± 0.28	p=0.63
	Grade 2-3 (gleason 7)	1.14 ± 0.30	
	Grade 4-5 (gleason ≥8)	1.09 ± 0.20	
Patolojik T evresi	pT2	1.14±0.29	p=0.33
	pT3	1.08±0.24	
Patolojik Seminal Vezikül İnvazyonu	Negatif	1.13±0.02	p=0.46
	Pozitif	1.05±0.06	
Patolojik Lenf Nodu Tutulumu	Negatif	1.13±0.02	p=0.63
	Pozitif	1.03±0.05	
Patolojik Cerrahi Sınır Durumu	Negatif	1.11±0.02	p=0.25
	Pozitif	1.16±0.04	

Prostatektomi sonrası ISUP grade 1 olan hastaların De Ritis oranı ortalaması 1.11 ± 0.28 , grade 2-3 olan hastaların 1.14 ± 0.30 ve grade 4 ve üzeri olan hastaların ise 1.09 ± 0.20 olarak sonuçlanmış olup gruplar arası ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.63$). Patolojik T3 evresi olan hastaların De Ritis oranı ortalaması 1.08 ± 0.24 iken T2 grubunda 1.14 ± 0.29 olarak sonuçlanmıştır, iki grup arasındaki ortalamalar farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.33$). Prostatektomi sonrası seminal vezikül invazyonu pozitif olan hasta grubunda De Ritis oranı ortalaması 1.05 ± 0.06 iken negatif olan grupta 1.13 ± 0.02 olarak saptanmış olup iki grup arasındaki ortalamalar farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.46$). Prostatektomi sonrası lenf nodu pozitifliği olan grupta De Ritis oranı ortalaması 1.03 ± 0.05 iken negatif olan grupta 1.13 ± 0.02 olarak sonuçlanmıştır, iki grup arasında ortalamalar farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.63$). Cerrahi sınır pozitif olarak raporlanan grupta De Ritis oranı ortalaması 1.16 ± 0.04 iken cerrahi sınır negatif olan grupta 1.11 ± 0.02 olarak sonuçlanmıştır, iki grup arasında ortalamalar farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.25$).



Şekil 7. Upgrade tahmin etmek için ROC-eğrisi. De Ritis cut-off ≤ 1.22 , Sensitivite 0.75, Spesifite 0.39, AUC=0.552 (0.461-0.644)

ROC eğri analizine göre upgrade öngörmek için De Ritis oranı cut-off değeri 1.22 olarak hesaplandı. De Ritis oranı ≤ 1.22 olan hastalar düşük, >1.22 olanlar ise yüksek De Ritis oranı olarak belirlendi.

Tablo 9. Prostatektomi Patolojik Özellikleri ve ISUP Upgrade Durumunun De Ritis Grupları Arasında Karşılaştırılması.

	De Ritis Oranı		p
	Düşük (≤ 1.22)	Yüksek (>1.22)	
ISUP Upgrade n(%)			0.05
yok	50 (48.5)	32 (65.3)	
var	53 (51.5)	17 (34.7)	
Patolojik T Evresi n(%)			0.68
T2	79 (76.7)	39 (79.6)	
T3	24 (23.3)	10 (20.4)	
Prostatektomi ISUP Grade			0.58
Grup 1 (Gleason 6)	29(28.2)	17 (34.7)	
Grup 2-3 (Gleason 7)	53 (51.5)	25 (51)	
Grup 4-5 (Gleason ≥ 8)	21(20.4)	7 (14.3)	
Prostatektomi Seminal Vezikül İnvazyonu n(%)			0.50
Negatif	95 (92.2)	47 (95.9)	
Pozitif	8 (7.8)	2 (4.1)	

	De Ritis Oranı		p
	Düşük (≤ 1.22)	Yüksek (> 1.22)	
Lenf Nodu Tutulumu n(%)			0.393
N-	72 (69.9)	35 (71.4)	
N+	8 (7.8)	1 (2.0)	
Nx	23 (22.3)	13 (26.5)	
Prostatektomi Cerrahi Sınır n(%)			0.32
Negatif	83 (80.6)	36 (73.5)	
Pozitif	20 (19.4)	13 (26.5)	

De Ritis oranı ≤ 1.22 olan grupta hastaların %51.5'inde upgrade gözlenirken De Ritis oranı > 1.22 olan grupta upgrade oranı %34.7 olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.05$).

De Ritis oranı ≤ 1.22 olan grupta radikal prostatektomi sonrası pT3 saptanma oranı %23.3 iken > 1.22 olan grupta pT3 saptanma oranı %20.4 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.60$).

De Ritis oranı ≤ 1.22 olan grupta radikal prostatektomi patolojisinde ISUP grade grup 4-5 (gleason ≥ 8) olanların oranı %20.4 iken De Ritis oranı > 1.22 olan grupta %14.3 olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.58$).

De Ritis oranı düşük (≤ 1.22) olan grupta prostatektomi sonrasında seminal vezikül invazyon pozitiflik oranı %7.8 iken De Ritis oranı yüksek (> 1.22) olan grupta bu oran

%4.1 olarak gözlenmiş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.50$).

De Ritis oranı düşük (≤ 1.22) olan grupta prostatektomi sonrası lenf nodu pozitifliği %7.8 olarak gözlenirken De Ritis oranı yüksek (>1.22) olan grupta %2 olarak gözlenmiş olup gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.393$).

De Ritis oranı düşük (≤ 1.22) olan grupta prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitiflik oranı %19.4 iken De Ritis oranı yüksek (>1.22) olan grupta cerrahi sınır pozitiflik oranı %26.5 olarak saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.32$).

Tablo 10. Prostatektomi ISUP upgrade ile ilişkili olabilecek risk faktörleri için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 GA)	P-değeri	OR (%95 GA)	P-değeri
De Ritis Oranı (referans ≤ 1.22)	0.501 (0.248-1.013)	0.054	0.472 (0.213-1.046)	0.065
Yaş (yıl)	1.041 (0.994-1.090)	0.09	1.099 (1.036-1.167)	0.02
PSA (ng/ml) (referans <10 ng/mL)	1.681 (0.766-3.691)	0.195	1.316 (0.424-4.083)	0.634
PSA Dansitesi (referans <0.15 ng/mL ²)	2.872 (1.479-5.577)	0.002	2.534 (0.47-6.779)	0.064

Prostat Volümü (cm3)	0.982 (0.968- 0.997)	0.018	0.979 (0.958- 1.000)	0.048
Biyopsi ISUP Grade (referans grade 1)		0.161		0.001
Grade 2-3	0.533(0.263- 1.082)	0.082	0.208 (0.084- 0.518)	0.001
Grade 4-5	0.459 (0.108- 1.945)	0.291	0.158 (0.032- 0.788)	0.024
Biyopsi Tümör Volümü (%)	1.016 (1,001- 1.031)	0.040	1.011 (0.993- 1.030)	0.226

Prostatektomi sonrası ISUP upgrade ile ilişkili faktörlerin tespit edilmesi için tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. De Ritis oranının >1.22 olanlarda, De Ritis oranı ≤ 1.22 olanlara kıyasla ISUP upgrade olma riski %50 daha azdır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.054$). PSA değeri ≥ 10 ng/mL olan hastalarda <10 ng/mL olan hastalara kıyasla ISUP upgrade riski 1.681 (%95 GA 0.766-3.691) kat fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.195$). Yaşın her 1 yıl artışıyla ISUP upgrade olma riski 1.041 kat artmaktadır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.09$). PSA dansitesi > 0.15 ng/mL² olan hastalarda upgrade olma riski PSA dansitesi < 0.15 ng/mL² olanlara kıyasla 2.872 kat artmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). Prostat volümündeki her 1 cm³ artış upgrade olma riskini %1.8 azaltmaktadır, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.018$). Biyopsi tümör volümü her %1’lik artış durumunda upgrade olma riski 1.016 kat artmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.04$). Biyopside ISUP grade 2-3 (gleason 7) olması, ISUP grade 1 olmasına kıyasla prostatektomi sonrası ISUP upgrade riskini %47 oranında azalmakta olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.082$). Biyopside ISUP grade 4-5 (gleason ≥ 8) olması, ISUP grade 1 olmasına kıyasla prostatektomi sonrası ISUP upgrade riskini %55 azalmakta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.291$).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre prostatektomi sonrası ISUP upgrade ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, p değeri <0.25 bulunan yaş, De Ritis oranı, PSA, PSA dansitesi, prostat volümü, biyopsi ISUP grade grup, biyopsi tümör volümü değişkenlerinin çok değişkenli lojistik regresyon modeline alınmasına karar verilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda yaş ve prostat volümü ve biyopsi ISUP grade grup değişkenleri, prostatektomi sonrası ISUP upgrade ile ilişkili olabilecek bağımsız prediktif değişkenler olarak bulundu. (p değerleri sırasıyla 0.02, 0.048 ve 0.001).

Tablo 11. Prostatektomi ISUP grade grup ≥ 4 (gleason ≥ 8) ilişkili olabilecek risk faktörleri için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 GA)	P-değeri	OR (%95 GA)	P-değeri
De Ritis Oranı (referans ≤ 1.22)	0.395 (0.140-1.112)	0.079	0.359 (0.119-1.078)	0.068
Yaş (yıl)	1.063 (0.999-1.130)	0.052	1.063 (0.992-1.139)	0.083
PSA (ng/ml) (referans <10 ng/mL)	3.900 (1.604-9.482)	0.003	3.170 (1.036-9.700)	0.043
PSA Dansitesi (referans <0.15 ng/mL ²)	1.973 (0.860-4.526)	0.108	0.979 (0.328-2.922)	0.969
Prostat Volümü (cm ³)	1.001 (0.987-1.016)	0.846		

Biyopsi ISUP Grade (referans grade 1)		0.037		0.212
Grade 2-3	2.216 (0.911- 5.393)	0.079	1.707 (0.640- 4.554)	0.286
Grade 4-5	5.467 (1.285- 23.250)	0.021	4.017 (0.780- 20.678)	0.096
Biyopsi Tümör Volümü (%)	1.015 (0.998- 1.032)	0.089	1.003 (0.983- 1.23)	0.804

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda prostatektomi sonrası ISUP grade grup ≥ 4 (gleason ≥ 8) açısından PSA'nın bağımsız prediktif değeri mevcuttur (p=0.043).

Tablo 12. Prostatektomi patolojik T3 ilişkili olabilecek risk faktörleri için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 GA)	P- değeri	OR (%95 GA)	P- değeri
De Ritis Oranı (referans ≤ 1.22)	0.469 (0.188- 1.169)	0.104	0.387 (0.121- 1.237)	0.109
Yaş (yıl)	1.066 (1.006- 1.129)	0.029	1.106 (1.017- 1.203)	0.019
PSA (ng/ml) (referans <10 ng/mL)	19.800 (7.610- 51.519)	<0.001	13.216 (4.167- 41.916)	<0.001

PSA Dansitesi (referans <0.15 ng/mL ²)	7.813 (3.128- 19.518)	<0.001	3.992 (1.199- 13.285)	0.024
Prostat Volümü (cm3)	1.000 (0.986- 1.014)	0.960		
Biyopsi ISUP Grade (referans grade 1)		0.018		0.117
Grade 2-3	2.107 (0.919- 4.831)	0.078	1.129 (0.371- 3.436)	0.831
Grade 4-5	6.583 (1.582- 27.399)	0.010	7.502 (1.094- 51.459)	0.040
Biyopsi Tümör Volümü (%)	1.0019 (1.003- 1.036)	0.020	0.999 (0.976- 1.022)	0.904

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda prostatektomi sonrası patolojik tümör evresi ($\geq$ pT3) açısından yaş, PSA, PSA dansitesi değişkenlerinin bağımsız prediktif değeri mevcuttur (p değerleri sırasıyla 0.019, <0.001 ve 0.024).

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser olup, erkeklerde kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (1). PSA yüksekliği ve/veya PRM anormal bulgu olması sebebiyle yapılan biyopsiyle kanser tanısı konulur. Prostat kanseri tanısında transrektal veya transperineal prostat biyopsisi altın standarttır.

PSA'nın 1980'li yıllarda keşfedilmesiyle PCa insidansında artış gözlenmiş ve ardından erken evrede tanı konulup tedavi edilmesi sonucunda kansere bağlı ölüm azalmıştır. Bu durum beraberinde aşırı tanı ve tedaviye yol açmıştır. PCa tanı araçlarında son yıllarda önemli gelişmeler mevcut olup gereksiz biyopsi yapılmasının önlenmesi ve klinik önemsiz kanser tanısından kaçınarak aşırı tanı-tedaviden kaçınılması amaçlanmıştır.

De Ritis oranı ilk olarak 1957 yılında Fernando De Ritis tarafından tanımlanmış olup serum AST'nin ALT'e oranı olarak tanımlanır (175). AST ve ALT enzimleri karaciğer fonksiyon testleri olarak bilinmesine rağmen kan dolaşımına salınımı hepatosit ölümü veya hasarı ile gerçekleşir. Sağlıklı insanda normal hepatosit apoptoz döngüsü ve enzimlerin plazmadan temizlenmesiyle plazma düzeyleri dengede tutulur (11). ALT sadece hepatosit sitoplazmasında bulunurken, AST hepatosit sitoplazmasında ve mitokondrisinde bulunur. Bu iki enzimin serumdaki yüksekliği karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde değerlidir. ALT esas olarak hepatik bozukluklarla ilişkili iken AST başka çeşitli organ bozukluklarıyla ilişkilidir. Bunun nedeni muhtemelen AST farklı doku türlerinde mevcut iken, ALT ise karaciğere daha spesifik olmasından kaynaklı olabilir. Fazla miktarda proliferasyon, kanser hücre döngüsü ve doku hasarının olduğu patolojik süreçlerde AST miktarının ALT'e kıyasla nispeten fazla salınımı ve böylece De Ritis oranında (AST/ALT) artış gözlenmesi bu oranın potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmasına katkı sağlar.

Bu iki biyokimyasal biyobelirtecın karsinogeneziadaki patofizyolojik rolü net şekilde ortaya konulmamıştır. Aktif proliferasyonun olduğu kanser hücrelerinde enerji ihtiyacını karşılamak için ortamda oksijen bulunmasına rağmen glukozda bulunan karbonlar aerobik glikoliz ile laktat üretiminde kullanır (Warburg etkisi) (176).

Glikoliz ile kanser hücresinin enerji ihtiyacı oksidatif fosforilasyona kıyasla hızlı şekilde sağlanır. Ayrıca kanser hücrelerinde gerekli olan nükleotid biyosentezi, aminoasit ve yağ asidi sentezi için glutaminin metabolize edilerek kullanılmasını gerektirir ve bu durum AST ve ALT tarafından katalizlenir (177, 178). AST, aerobik glikoliz sırasında sitoplazmadaki NADH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid) substratının malat-aspartat yolağı vasıtasıyla mitokondri içerisine taşınmasında önemli bir rolü bulunmaktadır (11). Glutaminin metabolizması sırasında açığa çıkan glutamatın alfa ketoglutarata dönüşümü sırasında ALT enzimatik olarak gereklidir. Conde ve ark. düşük ve yüksek derece invaziv mesane kanseri hücreleri üzerindeki deneysel çalışmada, invazyon derecesi arttıkça aerobik glikoliz ile elde edilen pirüvat'ın alanine dönüşümünde artış ve bu dönüşümde rol alan ALT miktarının azaldığı gösterilmiştir (179). Buradan çıkarılacak sonuç ile De Ritis oranındaki artışın kanser progresyonunu göstermesi açıklanabilir.

Hepatobiliyer sistem dışında De Ritis oranının gastrik kanserlerde (17), oral ve orofarengeal kanserlerde (180), pankreatik kanserlerde (181) prognostik önemi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. De Ritis oranının üriner sistem kanserlerindeki prognostik rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Nonmetastatik renal hücreli karsinomda preoperatif De Ritis oranı yüksek olması metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım için prognostik risk faktörü olduğu saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada cerrahi yapılan üst üriner sistem ürotelyal kanserli hastalar retrospektif olarak taranmış ve preoperatif De Ritis oranı yüksek olan hastalarda sağkalımın kötü olduğu saptanmıştır (182). Bezan ve ark. tarafından nonmetastatik renal hücreli karsinom (RCC) hastalarında preoperatif bakılan De Ritis oranının yüksek olması genel sağ kalım ve metastazsız sağ kalım açısından kötü sonuçlarla ilişkili bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (12). Fukui-Kawaura ve ark. yakın dönemde yayınladıkları çalışmada yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserli hastalarda yüksek De Ritis oranının kanser progresyonu için bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır (183).

Üriner sistem kanserlerinde De Ritis oranının genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisinin incelendiği yakın zamanda yayınlanmış sistematik derleme ve metaanalizde preoperatif artmış De Ritis oranının mesane, renal hücreli karsinom ve üst üriner sistem ürotelyal kanserinde düşük sağ kalım, kanser spesifik sağ kalım,

progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (184). Prostat kanseri için ise yüksek De Ritis oranının düşük biyokimyasal nüksüz sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Prostat kanseri ile serum aminotransferazları arasındaki ilişki ilk olarak Banez ve ark. tarafından 2010 yılında yayınladıkları çalışmada bahsedilmiştir (185). Çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalar retrospektif değerlendirilmiş ve serum AST düzeyi ile patolojik gleason ≥ 7 (4+3) arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Ancak radikal prostatektomi yapılan hastalarda hepatik fonksiyonlar ile olumlu patolojik ve biyokimyasal sonuçlar arasında ilişki olmadığını, hepatik fonksiyonların kanser ilişkili sonuçlar açısından prediktif değerinin olmadığı belirtilmiştir.

Ha ve ark. yayınladıkları retrospektif çalışmada ilk prostat biyopsi sonucu kanser negatif olan hastaların tekrarlanan biyopside negatif veya klinik önemli kanser tanısı alanlar karşılaştırılmıştır. Tekrarlanan biyopside klinik önemli kanser tanısı alan hasta grubunun De Ritis oranı ortalamaları, negatif olan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (186).

Karamık ve ark. prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan hastalarda biyokimyasal rekürrensi tahmin etmede De Ritis oranının önemini araştırdıkları retrospektif çalışmada, De Ritis oranı biyokimyasal rekürrens için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve De Ritis oranı yüksek olan hastalarda biyokimyasal nüksüz sağ kalımın daha düşük olduğu saptamışlardır (187).

Wang ve ark. prostat kanserinde De Ritis oranının patolojik sonuçları ve prognozu öngörmedeki önemi hakkındaki çalışmasında patolojik tümör evresi, seminal vezikül invazyonu, pozitif cerrahi sınır gibi olumsuz özelliklerin preoperatif De Ritis oranı yüksek olan hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (188). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda De Ritis oranı, prostatektomi sonrası yüksek gleason skoru (gleason ≥ 8) için bağımsız prediktif risk faktörü olduğu ve yüksek De Ritis oranı olan hastalarda biyokimyasal nüksüz sağ kalımın daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Biyopsi ile radikal prostatektomi patolojileri kıyaslandığında ISUP upgrade gözlemlenen hasta grubunda PSA ortalamasının daha yüksek olduğu, PSA dansitesi ve biyopsi maksimum tümör yüzdesi ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Biyopside gleason skoru 6 olan hastalarda prostatektomi sonrası upgrade üzerinde PSA dansitesinin öneminin araştırıldığı prospektif bir çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda PSA dansitesinin prediktif değerini ortaya çıkarmıştır (189).

Çalışmamızda upgrade gözlemlenen grupta prostat volümünün upgrade gözlenmeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Literatürde bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (190, 191). Bunun nedeni yüksek hacimli prostattan alınan standart 12 odak sistematik biyopsi ile yüksek dereceli kanserin atlanması veya düşük hacimli prostat dokusunun biyolojik olarak yüksek dereceli kanser bulundurma potansiyeli yüksek olabilir.

Çalışmamızda patolojik T3 evre, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu pozitif saptanan hasta grubunda De Ritis oranı ortalaması düşük saptanmıştır. De Ritis oranı düşük olan grupta ISUP upgrade daha fazla saptanmıştır. Wang ve ark. yaptıkları çalışmanın aksine De Ritis oranı düşük olan grupta daha fazla patolojik ISUP grade grup 4-5 (gleason ≥ 8), seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu pozitifliği görülmüştür.

Upgrade gözlenen hastaların De Ritis oranı ortalamasının upgrade gözlenmeyen hastalara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Literatürde De Ritis oranının prostatektomi sonrası ISUP upgrade ile ilişkisini ortaya çıkan çalışma henüz yoktur. Biz bu çalışmada upgrade ile ilişkili olabilecek değişkenleri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirdiğimizde biyopsi ISUP grade, prostat volümü ve yaş değişkenlerinin bağımsız prediktif değeri olduğu saptanmıştır.

Olumsuz patolojik sonuçlardan olan tümör evresi (pT3) ilişkili olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda yaş, PSA ve PSA dansitesinin prediktif değeri bulunmuştur. Prostatektomi ISUP grade ≥ 4 ile ilişkili olarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda sadece PSA değişkeninin prediktif değeri mevcut bulunmuştur.

De Ritis oranı günlük pratikte kolayca erişilebilir, non-invaziv ve ucuz olması nedeniyle kanser ile ilişkili değerli bilgiler verebilir. Ekstrakapsüler uzanım, seminal vezikül invazyonu veya radikal prostatektomi sonrasında ISUP upgrade riski olan hastaların belirlenip tedavi stratejisinin belirlenmesine faydası olacaktır. Çalışmamızda yeri olmasa da biyopsi sonucu ISUP grade 1 ve hatta belirli özellikleri sağlayan ISUP grade 2 olan hangi hastaların progresyon veya upgrade riski taşıdığını ve aktif izleme uygunluğuna karar verirken yol gösterebilir. Radikal prostatektomi yapılacak hastalarda yukarıda bahsettiğimiz olumsuz patolojik özellikler ve upgrade riskini belirleyip intraoperatif cerrahi tekniklerin modifiye edilmesine olanak verebilir. Ayrıca önceki yapılan çalışmalarda (187, 188) gösterildiği üzere De Ritis oranının postoperatif dönemde biyokimyasal nüks ve biyokimyasal nüksüz sağkalım ile ilişkisinden dolayı riski olan hastaların takip ve erken tanı-tedavi protokolleri düzenlenebilir.

Bu çalışmanın kısıtlılığı tek merkezli bir çalışma olması ve retrospektif olması nedeniyle hasta seçiminde bias kaçınılmaz olmuştur. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmaya alınan hasta sayısının nispeten düşük olmasıdır. Bu çalışmada, biyopsi ISUP grade grup 1 olan hasta sayısının diğer gruplara göre fazla sayıda olması nedeniyle de gruplar arasında homojenlik tam olarak sağlanamamıştır. De Ritis oranının patolojik sonuçları öngörmedeki başarısı, fazla sayıda hasta ve prospektif dizayn edilerecek olan çalışmalarla daha doğru şekilde ortaya çıkarılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışma, prostat kanseri tanısı olan hastalarda biyopsi patolojisi ile radikal prostatektomi patolojisi kıyaslandığında ISUP upgrade ve olumsuz özellikler (T3-T4, patolojik ISUP-GG ≥ 4) açısından De Ritis oranının prediktif değerinin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışmamız retrospektif olup prostatektomi sonrası ISUP upgrade ve olumsuz patolojik özellikler düşük De Ritis oranına sahip hasta grubunda daha fazla görülmüştür. Lokalize prostat kanseri tanılı hastalarda De Ritis oranının önemini daha iyi anlayabilmemiz için, katılımcı sayısının daha fazla olduğu ve gruplar arası heterojenliğin en aza indirildiği prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*. 2019;9(4):217-22.
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.
3. American Cancer Society. Key Statistics for Prostate Cancer [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html#references>.
4. Whiting D, Bott SRJ. Current Diagnostics for Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications

Copyright: The Authors.; 2021.

5. Sivaraman A, Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian journal of surgical oncology*. 2017;8(2):160-8.
6. Constantinou J, Feneley MR. PSA testing: an evolving relationship with prostate cancer screening. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2006;9(1):6-13.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
8. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *The British journal of radiology*. 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S3-17.
9. Gu X, Gao X, Li X, Qi X, Ma M, Qin S, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Scientific reports*. 2016;6:22089.
10. Guo J, Fang J, Huang X, Liu Y, Yuan Y, Zhang X, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: A meta-analysis of results from multivariate analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;60:216-23.
11. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *The Clinical biochemist Reviews*. 2013;34(3):117-30.
12. Bezan A, Mrcic E, Krieger D, Stojakovic T, Pummer K, Zigeuner R, et al. The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. 2015;194(1):30-5.
13. Nishikawa M, Miyake H, Fujisawa M, editors. De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2016: Elsevier.
14. Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *International Urology and Nephrology*. 2017;49(8):1391-8.
15. Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, et al. Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. 2016;11(10):e0164057.

16. Tan X, Xiao K, Liu W, Chang S, Zhang T, Tang HJH-g. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. 2013;60(128):1892-5.
17. Chen S-L, Li J-P, Li L-F, Zeng T, He XJljoms. Elevated preoperative serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) ratio is associated with better prognosis in patients undergoing curative treatment for gastric adenocarcinoma. 2016;17(6):911.
18. John M. Park. Chapter 122: Embryology of the Genitourinary Tract. Campbell-Walsh Urology 11th edition EAjW, 2016; 2823-2848.
19. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. 4 ed, 2011.
20. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, Coffey DS. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. Am J Pathol. 1998;153(3):911-9.
21. Sasaki T, Franco OE, Hayward SW. Prostate—Overview. In: Skinner MK, editor. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 309-14.
22. Yang XJ, Lecksell K, Gaudin P, Epstein JI. Rare expression of high-molecular-weight cytokeratin in adenocarcinoma of the prostate gland: a study of 100 cases of metastatic and locally advanced prostate cancer. The American journal of surgical pathology. 1999;23(2):147-52.
23. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. Nature reviews Urology. 2016;13(7):379-86.
24. Aumüller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. International review of cytology. 1990;121:127-231.
25. Hayward SW, Cunha GR. THE PROSTATE: DEVELOPMENT AND PHYSIOLOGY. Radiologic Clinics of North America. 2000;38(1):1-14.
26. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2018;8(5).
27. Risbridger GP, Taylor RA. CHAPTER 23 - Physiology of the Male Accessory Sex Structures: The Prostate Gland, Seminal Vesicles, and Bulbourethral Glands. In: Neill JD, editor. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (Third Edition). St Louis: Academic Press; 2006. p. 1149-72.
28. Singh O, Bolla SR. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

29. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. American journal of clinical pathology. 1968;49(3):347-57.
30. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49.
31. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. The American journal of surgical pathology. 1988;12(12):897-906.
32. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. Human pathology. 1992;23(3):258-66.
33. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. The Journal of urology. 2008;179(5):1762-7; discussion 7.
34. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. 2012;60(1):142-52.
35. Mygatt J, Sesterhenn I, Rosner I, Chen Y, Cullen J, Morris-Gore T, et al. Anterior tumors of the prostate: clinicopathological features and outcomes. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2014;17(1):75-80.

36. Koppie TM, Bianco FJ, Jr., Kuroiwa K, Reuter VE, Guillonneau B, Eastham JA, et al. The clinical features of anterior prostate cancers. *BJU international*. 2006;98(6):1167-71.
 37. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
 38. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Pinheiro LC, Furtado A, et al. Prostatic arterial supply: anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2012;23(11):1403-15.
 39. Callearly JG, Smith SR, Feneley MR. Surgical anatomy of the prostate. *Radical Prostatectomy*: CRC Press; 2007. p. 19-28.
 40. Nehikhare O, Kasivisvanathan V, Ellis H, Challacombe B. Anatomy, physiology and pathology of the large prostate. *The big prostate*: Springer; 2018. p. 1-10.
 41. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology*. 2004;64(1):148-51.
 42. Ambrósio JD, De Almeida JS, De Souza A. [Origin of prostatic arteries in man]. *Revista paulista de medicina*. 1980;96(3-4):52-5.
 43. Bilhim T, Tinto HR, Fernandes L, Pisco JM, Tiv, radiology i. Radiological anatomy of prostatic arteries. 2012;15(4):276-85.
 44. Benoit G, Droupy S, Quillard J, Paradis V, Giuliano F. Supra and infralevator neurovascular pathways to the penile corpora cavernosa. *Journal of anatomy*. 1999;195 (Pt 4)(Pt 4):605-15.
 45. Reeves F, Everaerts W, Murphy DG, Costello A. Chapter 29 - The Surgical Anatomy of the Prostate. In: Mydlo JH, Godec CJ, editors. *Prostate Cancer (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2016. p. 253-63.
 46. Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B, Pedersen J, Murphy DG, Bi. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. 2011;107(8):1210-5.
 47. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
 48. 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Available from: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>.
 49. Giona S. The Epidemiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications
- Copyright: The Authors.; 2021.
50. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
 51. Sahin B, Celik S, Tinay İ, Eskicorapci S, Aslan G, Sozen S, et al. Turkey Prostate Cancer Map 2021: Turkish Urooncology Association Prostate Cancer Database Report. 2022;21(1).
 52. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. 1982;29(6):611-6.
 53. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(1):3866-71.
 54. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nature reviews Urology*. 2017;14(1):26-37.

55. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. 2015;137(7):1749-57.
56. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *European urology*. 2012;62(4):656-61.
57. Lindström LS, Hall P, Hartman M, Wiklund F, Grönberg H, Czene K. Familial concordance in cancer survival: a Swedish population-based study. *The Lancet Oncology*. 2007;8(11):1001-6.
58. Hemminki K, Ji J, Försti A, Sundquist J, Lenner P, JöCO. Concordance of survival in family members with prostate cancer. 2008;26(10):1705-9.
59. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):19-23.
60. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU international*. 2016;117(4):576-83.
61. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary Prostate Cancer: Epidemiologic and Clinical Features. 1993;150(3):797-802.
62. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, Smith KR, Cooney KA. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(16):1807-13.
63. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(10).
64. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nature genetics*. 2013;45(4):385-91, 91e1-2.
65. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *The Prostate*. 2019;79(4):333-9.
66. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(5):443-53.
67. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA oncology*. 2019;5(4):523-8.
68. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European urology*. 2019;76(6):831-42.
69. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;383(24):2345-57.
70. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*. 2012;4:1-11.
71. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klatte T, Langenhuijsen JF, Brausi M, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A

Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *European urology focus*. 2019;5(5):756-87.

72. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.

73. Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2012;7(10):e46691.

74. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(12):2936-42.

75. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(10):1977-83.

76. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016;16(1):845.

77. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2021;11(2):e038902.

78. Liu H, Hu GH, Wang XC, Huang TB, Xu L, Lai P, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition and cancer*. 2015;67(3):392-400.

79. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(33):e1260.

80. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutrition Journal*. 2010;9(1):50.

81. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(8):1494-504.

82. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *The New England journal of medicine*. 2012;367(7):595-605.

83. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. 2019;76(1):43-51.

84. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU international*. 2019;123(5):854-60.

85. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *The New England journal of medicine*. 2021;385(10):908-20.

86. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *European urology*. 2017;71(1):46-52.

87. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate*. 2015;75(4):390-8.
88. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *The Prostate*. 2011;71(9):985-97.
89. Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsen A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f2023.
90. Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM, Jr. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *The Journal of urology*. 2015;194(1):46-51.
91. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology*. 2005;65(2):343-6.
92. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2018;319(18):1901-13.
93. Robin TP, Geiger CL, Callihan EB, Kessler ER. Prostate Cancer in Older Adults: Risk of Clinically Meaningful Disease, the Role of Screening and Special Considerations. *Current Oncology Reports*. 2021;23(11):130.
94. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. 2013;190(2):419-26.
95. Diagnostic Evaluation [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>].
96. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
97. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
98. Herrera-Caceres JO, Wettstein MS, Goldberg H, Toi A, Chandrasekar T, Woon DTS, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2020;14(9):E453-e7.
99. Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RC, Wolters T, Schröder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2009;55(1):139-46.
100. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
101. Prebay ZJ, Medeiros R, Doolittle J, Langenstroer P, Jacobsohn K, See WA, et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *The Prostate*. 2021;81(14):1064-70.
102. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(19):1325-9.

103. Barry MJ, NEJM. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. 2001;344(18):1373-7.
104. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
105. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
106. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2239-46.
107. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, Eklund M. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(12).
108. Singh R, Cahill D, Popert R, O'Brien TS. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU international*. 2003;92(9):932-5.
109. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *The Prostate*. 2020;80(16):1444-9.
110. Falagario UG, Martini A, Wajswol E, Treacy PJ, Ratnani P, Jambor I, et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *European urology oncology*. 2020;3(5):700-4.
111. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *The Prostate*. 2003;56(1):23-9.
112. Sfoungaristos S, Perimenis P. Evaluating PSA Density as a Predictor of Biochemical Failure after Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Study after a Median Follow-Up of 36 Months. *ISRN urology*. 2013;2013:984951.
113. Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urologic oncology*. 2014;32(8):1116-25.
114. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
115. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(13):e0249.
116. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *European urology*. 2013;63(6):986-94.
117. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(7).

118. Stovsky M, Klein EA, Chait A, Manickam K, Stephenson AJ, Wagner M, et al. Clinical Validation of IsoPSA™, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2019;201(6):1115-20.
119. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1587-92.
120. Goode RR, Marshall SJ, Duff M, Chevli E, Chevli KK. Use of PCA3 in detecting prostate cancer in initial and repeat prostate biopsy patients. 2013;73(1):48-53.
121. Luo Y, Gou X, Huang P, Mou C. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis. *Asian journal of andrology*. 2014;16(3):487-92.
122. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *European urology*. 2016;70(5):740-8.
123. Maggi M, Del Giudice F, Falagario UG, Cocci A, Russo GI, Di Mauro M, et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers*. 2021;13(9).
124. Seisen T, Rouprêt M, Brault D, Léon P, Cancel-Tassin G, Compérat E, et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *The Prostate*. 2015;75(1):103-11.
125. Lee F. Transrectal ultrasound: diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Urology*. 1989;33(5 Suppl):5-10.
126. Beemsterboer PMM, Kranse R, de Koning HJ, Habbema JDF, Schröder FH. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). 1999;84(4):437-41.
127. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *The Journal of urology*. 1994;152(6 Pt 2):2304-7.
128. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
129. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU international*. 2013;112(7):925-9.
130. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiology and infection*. 2016;144(8):1784-91.
131. Hu Z, Wang J, Sun D, Cui L, Ran W. How Many Cores Does Systematic Prostate Biopsy Need?: A Large-Sample Retrospective Analysis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(6):1491-9.
132. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *European urology*. 2017;71(3):353-65.
133. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007;70(3):501-5.
134. Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, Negri E, Ricci C, Gaeta M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2011;45(3):275-80.

135. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European urology*. 2012;61(6):1110-4.
136. Guo LH, Wu R, Xu HX, Xu JM, Wu J, Wang S, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Scientific reports*. 2015;5:16089.
137. Hossack T, Patel MI, Huo A, Brenner P, Yuen C, Spornat D, et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *The Journal of urology*. 2012;188(3):781-5.
138. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *The Canadian journal of urology*. 2017;24(2):8714-20.
139. Ynalvez LA, Kosarek CD, Kerr PS, Mahmoud AM, Eyzaguirre EJ, Orihuela E, et al. Atypical small acinar proliferation at index prostate biopsy: rethinking the re-biopsy paradigm. *International Urology and Nephrology*. 2018;50(1):1-6.
140. Yazdani M, Samani PR, Mazdak H, Yazdani A. Rate of clinically significant prostate cancer on repeated biopsy after a diagnosis of atypical small acinar proliferation. 2022.
141. Morote J, Schwartzmann I, Celma A, Roche S, de Torres IM, Mast R, et al. The current recommendation for the management of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU international*. 2022;129(5):627-33.
142. Wang Z, Chan MT, Tsang WC, Chiong E. Utility of serum biomarkers for predicting cancer in patients with previous negative prostate biopsy. *World J Urol*. 2022;40(9):2255-60.
143. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CLJTJou. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. 2000;163(1):158-62.
144. Walz J, Graefen M, Chun FKH, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High Incidence of Prostate Cancer Detected by Saturation Biopsy after Previous Negative Biopsy Series. *European urology*. 2006;50(3):498-505.
145. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *The Journal of urology*. 2006;175(2):485-8.
146. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *European urology*. 2015;68(6):1045-53.
147. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. 2011;261(1):46-66.
148. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*. 2012;22(4):746-57.
149. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European urology*. 2019;76(3):340-51.
150. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-22.

151. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1767-77.
152. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):100-9.
153. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology*. 2019;75(4):570-8.
154. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJLH. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Modern Pathology*. 2015;28(3):457-64.
155. Iczkowski KA, Paner GP, Van der Kwast T. The New Realization About Cribriform Prostate Cancer. *Advances in anatomic pathology*. 2018;25(1):31-7.
156. Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, van der Kwast TH, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Modern Pathology*. 2016;29(6):630-6.
157. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*. 1966;50(3):125-8.
158. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
159. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, Committee atIG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. 2005;29(9):1228-42.
160. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
161. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):969-74.
162. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2019;17(5):479-505.
163. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: risk stratification, shared decision making, and care options. 2018;199(3):683-90.
164. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. 2012;367(3):203-13.
165. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.
166. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *European urology*. 2020;77(6):713-24.

167. Vernooij RW, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KK. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2020;6(6):Cd006590.
168. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3379-85.
169. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
170. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nature Reviews Urology*. 2016;13(4):205-15.
171. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(41):1-313.
172. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1051-60.
173. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;9(9):Cd009625.
174. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villà S, Kitsios P, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(16):2825-34.
175. De Ritis F, Coltorti M, Giusti GJCCA. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: the transaminase serum activities. 1957;2(1):70-4.
176. Warburg OJS. On the origin of cancer cells. 1956;123(3191):309-14.
177. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, NY)*. 2009;324(5930):1029-33.
178. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(2):85-95.
179. Conde VR, Oliveira PF, Nunes AR, Rocha CS, Ramalhosa E, Pereira JA, et al. The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. 2015;335(1):91-8.
180. Knittelfelder O, Delago D, Jakse G, Reinisch S, Partl R, Stranzl-Lawatsch H, et al. The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts survival in patients with oral and oropharyngeal cancer. 2020;10(11):973.
181. Riedl JM, Posch F, Prager G, Eisterer W, Oehler L, Sliwa T, et al. The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts clinical outcome in patients with pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine: post hoc analysis of an Austrian multicenter, noninterventional study. 2020;12:1758835919900872.
182. Lee H, Choi YH, Sung HH, Han DH, Jeon HG, Jeong BC, et al. De Ritis ratio (AST/ALT) as a significant prognostic factor in patients with upper tract urothelial cancer treated with surgery. 2017;15(3):e379-e85.

183. Fukui-Kawaura S, Kawahara T, Araki Y, Nishimura R, Uemura K, Namura K, et al. A higher De Ritis ratio (AST/ALT) is a risk factor for progression in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2021;12(9):917-22.
184. Su S, Liu L, Li C, Zhang J, Li S. Prognostic Role of Pretreatment De Ritis Ratio (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase Ratio) in Urological Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020;10.
185. Bañez LL, Loftis RM, Freedland SJ, Presti JC, Aronson WJ, Amling CL, et al. The influence of hepatic function on prostate cancer outcomes after radical prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2010;13(2):173-7.
186. Ha H, Chung J-W, Ha Y-S, Choi SH, Lee JN, Kim BS, et al. Clinical significance of the De Ritis ratio for detecting prostate cancer in a repeat prostate biopsy. 2019;60(6):447-53.
187. Karamik K, Aktaş Y, Yıldız A, Erol İ, İslamoğlu E, Ateş M, et al. Predictive Role of De Ritis Ratio in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. 2020;58(1).
188. Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. 2017;49:1391-8.
189. Oh JJ, Hong SK, Lee JK, Lee BK, Lee S, Kwon OS, et al. Prostate-specific antigen vs prostate-specific antigen density as a predictor of upgrading in men diagnosed with Gleason 6 prostate cancer by contemporary multicore prostate biopsy. 2012;110(11b):E494-E9.
190. Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C, et al., editors. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2011: Elsevier.
191. Turley RS, Hamilton RJ, Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Presti JC, et al. Small transrectal ultrasound volume predicts clinically significant Gleason score upgrading after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. 2008;179(2):523-8.

8. EKLER

8.1.Şekil Listesi

Şekil 1. Prostatta bulunan major hücre tipleri (A). Hematoksilen-eozin ile boyanmış insan prostat dokusu (x1000 büyütme) (B). Prostat dokusundaki başlıca hücre tiplerinin çizimi.....	7
Şekil 2. Prostat bezi anatomisi. Prostat bezi üretrayı saran topaç görünümündedir. Üretra prostat içerisinde düz bir hatta uzanmaz, açılanma yapar. Prostat santral zon, transizyonel zon ve peripheral zon olmak üzere farklı zonlara ayrılır.....	9
Şekil 3. Prostatın zonal anatomisi (37)	11
Şekil 4. Prostat arteryal anatomisi (40).....	12
Şekil 5. Prostat venoz anatomisi (40).....	14
Şekil 6. Periprostatik Otonomik Nöral Sistemin İllustrasyonu (46). DF, Denonviller Fasya; LA, Levator Ani; LPF, Lateral Prostatik Fasya; NVB, Nörovasküler Bundle; P, Prostat; PF, Perirektal Yağ Doku; Rec, Rektum.....	15
Şekil 7. Upgrade tahmin etmek için ROC-eğrisi. De Ritis cut-off $\leq 1,22$, Sensitivite 0.75, Spesifite 0.39, AUC=0.552 (0,461-0,644).....	52

8.2.Tablo Listesi

Tablo 1. Düşük PSA aralıklarına göre klinik önemli PCa riski (105).	26
Tablo 2. Modifiye ISUP Gleason Grade Grupları.	37
Tablo 3. Prostat Kanseri TNM evrelemesi (159).	38
Tablo 4. EAU lokal ve lokal ileri hastalık için biyokimyasal rekürrens risk grupları.	41
Tablo 5. Upgrade durumuna göre gruplar arasında klinik özellikler.	47
Tablo 6. Biyopsi ISUP gruplarının prostatektomi sonrası upgrade oranlarının karşılaştırılması.	49
Tablo 7. Biyopsi gleason grupları arasında upgrade durumlarının karşılaştırılması.	50
Tablo 8. Radikal prostatektomi patoloji bileşenlerinin De Ritis oranı ortalamalarının karşılaştırılması.	51
Tablo 9. Prostatektomi Patolojik Özellikleri ve ISUP Upgrade Durumunun De Ritis Grupları Arasında Karşılaştırılması.	53
Tablo 10. Prostatektomi ISUP upgrade ile ilişkili olabilecek risk faktörleri için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.	55
Tablo 11. Prostatektomi ISUP grade grup ≥ 4 (gleason ≥ 8) ilişkili olabilecek risk faktörleri için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.	57
Tablo 12. Prostatektomi patolojik T3 ilişkili olabilecek risk faktörleri için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.	58