



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2.ÜROLOJİ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ : DOÇ.DR.TAHİR KARADENİZ

**LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM
KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.KAYHAN YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER.....	iv
TABLolar.....	v
KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
EMBRİYOLOJİ.....	2
ANATOMİ.....	3
PROSTAT KANSERİ.....	7
İnsidans ve Epidemiyoloji.....	7
Risk Faktörleri.....	7
Sınıflandırma.....	9
Prostat Kanseri Tanı.....	10
Parmakla Rektal Muayene(PRM).....	11
Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	11
Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi.....	17
Prostat Kanseri Evrelemesi.....	18
Prostat Kanseri Histopatolojik Tanı.....	20
Prostat Kanseri Tedavi.....	22
Lokalize Prostat Kanseri Tedavi.....	24
Aktif İzlem.....	24
Radikal Prostatektomi.....	26
Eksternal Radyoterapi.....	27
Brakiterapi.....	28
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
ÖZET.....	53

SUMMARY.....	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	73



TEŞEKKÜR

Uzmanlık Eğitimim süresince değerli bilgi ve becerilerini bizlerden esirgemeyen 2.Üroloji Klinik şefimiz ve aynı zamanda tez danışmanım sayın hocam DOÇ.DR.TAHİR KARADENİZ'e başta olmak üzere,

Klinik Şef Yardımcımız Op.Dr.ERKAN MERDER, kliniğimiz uzmanları, Op.Dr.MEDİH TOPSAKAL, Op.Dr.VAHİT GÜZELBURÇ ve aramıza yeni katılan Başasistanımız Op.Dr.H.ANİL ATALAY'a,

Asistanlığımın uygun bilimsel ortamda geçmesi için yapmış olduğu katkılardan dolayı hastanemiz başhekimisi sayın DOÇ.DR.ADEM AKÇAKAYA'ya,

Her zaman birlikte dayanışma içinde çalıştığım ve çalışmaktan da zevk aldığım asistan arkadaşlarım; Dr.OĞUZ YILANOĞLU, Dr.ORKUNT ÖZKAPTAN, Dr.SÜLEYMAN ŞAHİN ve Dr.HÜSEYİN BEŞİROĞLU'na,

Eğitim sürem boyunca birlikte emek verdiğimiz mesai arkadaşlarım servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Beni sonsuz özveri ile büyüten haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim başta babam HÜSEYİN YILMAZ ve annem FİDAN YILMAZ olmak üzere tüm aileme,

Her konuda desteğini esirgemeyen sevgili eşim FATMA YILMAZ'a ve en büyük mutluluk kaynağım, biricik kızım ZEYNEP YILMAZ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi	6
Şekil 2: Prostat kanserinde Gleason skortama sistemi	21
Grafik 1: Gleason skoruna göre yüksek evre oranlarının dağılım grafiğı	41
Grafik 2 : Yüksek evreye göre nüks oranlarının dağılım grafiğı	42

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Yaş a özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları	14
Tablo 2: Prognostik gruplandırma (Avrupa Üroloji Derneği 2010 KLAVUZU)	20
Tablo 3: Prostat Kanseri nde Tedavi Şeması (Avrupa Üroloji Derneği 2010 KLAVUZU)	22
Tablo 4: Aktif İzlem Protokolleri	31
Tablo 5: Radikal prostatektomi patoloji sonuçları ve yanlış sınıflandırma	32
Tablo 6: Gruplarda Yanlış sınıflandırmaya göre yüksek evre ve gleason skoru dağılımları	33
Tablo 7: Gruplardaki nüks ve ex oranları dağılımı	34
Tablo 8: Takip süreleri ve nükse kadar geçen sürelerin dağılımı	35
Tablo 9: Prostat Ca'lı Soloway Protokolüne Uygun Olgularda Yüksek Evre'ye Göre Değerlendirilmesi	36
Tablo 10: Prostat Ca'lı Klotz'a Uygun Olgularda Yüksek Evre'ye Göre Değerlendirilmesi	38
Tablo 11: Prostat Ca'lı D'Amico'ya Uygun Olgularda Yüksek Evre'ye Göre Değerlendirilmesi	40
Tablo 12: Gruplarda Gleason skoruna göre nüks ve ex değerlendirmeleri	42
Tablo 13: Gruplarda Yanlış sınıflandırmaya göre nüks ve ex değerlendirmeleri	44

KISALTMALAR

BKN: Biyokimyasal Nüks

BPH: Bening Prostat Hiperplazisi

Ca: Karsinom

Gy: Gray

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

KDY: Kapsül Dışı Yayılım

LNT: Lenf Nodu Tutulumu

Mhz: Megahertz

PSA: Prostat Spesifik Antijeni

PSAD: Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi

PSA-DT: PSA İkiye katlama zamanı

PRM: Parmakla Rektal Muayene

RP: Radikal Prostatektomi

SPSA%: Serbest/Total Prostat Spesifik Antijeni oranı

SVT: Seminal Vezikül Tutulumu

TNM: Tümör ,Nod, Metastaz

TRUS: Trans Rektal Ultrasonografi

TURP: Prostatın transüretral rezeksiyonu

TZ: Transizyonel Zon

USG: Ultrasonografi

YE: Yüksek Evre

YG: Yüksek Grade



GİRİŞ

Prostat kanseri, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı çok yönlü bir hastalıktır. Yapılan araştırmalara göre 50 yaş üzerinde erkeklerde en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerin 2.en sık sebebi olarak tespit edilmiştir(1,2,3). Günümüzde Prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi, brakiterapi, external radyoterapi, hormonoterapi ve kemoterapi olmak üzere hastalığın evresi ve klinik seyrine göre çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur.

Son yıllarda prostat kanserinde erken tanı ve tedavilerdeki artışa rağmen mortalitede önemli bir azalmanın izlenmemiş olması klinik açıdan önemsiz hastalığın aşırı tedavi edildiği düşüncesine ve sonuçta bu tip hastaların radikal tedavi yerine aktif izleme alınması fikrinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. İlk kez Coo ve ark.(4,5) tarafından 2001 yılında tanımlanan aktif izlem hastanın radikal tedavi şansını kaybetmeksizin tedaviyi erteleyerek gereksiz erken tedaviyi engellemeyi amaçlamaktadır.

Prostat kanserinde aktif izlem son dekada popülarite kazanmış(6,7) olup; bu grupta değerlendirilecek olan hastalar için seçim kriterleri; uygun serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, klinik evre ve biopside ki gleason skoru olarak tanımlanmıştır(8). Fakat bu kriterlerin uygunluğuna dair günümüzde yeterli bilgi desteği sağlayacak randomize veriler yoktur. Bu nedenle prostat kanserinde aktif izlem halen kuşkulu bir yaklaşım şeklidir. Çalışmamızda prostat kanseri (PCa) tanısıyla radikal retropubik prostatektomi (RRP) uygulanmış hastalar, literatürde önerilen farklı aktif izlem protokollerine göre retrospektif olarak incelendi. Bu hastalara yapılmış olan radikal prostatektomi spesmenlerinden elde edilen patoloji sonuçlarının aktif izlem kriterleri ile korele olup olmadığı değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Prostat, embriyolojik hayatın on ikinci haftasında fetal testisten salgılanan testosterondan oluşan dihidrotestosteronun etkisiyle ürogenital sinüsten gelişmeye başlar(9). Bu dönemde müllerian tüberkülü ve komşu ejakülatör duktusların bulunduğu seviyenin hem altında hem de üstünde üretradan birçok epitelyal çıkıntılar oluşur(10). Bu solid tübüler çıkıntılar devamlı dallanarak karmaşık bir duktus sistemi oluştururlar. Bu yapı ürogenital sinüs çevresindeki farklılaşmakta olan mezankimal hücreler ile karşılaşır. Bu karşılaşma sonucu mezankimal hücreler on altıncı haftadan itibaren tübüller çevresinde çoğalmaya başlar ve periferde sıklaşarak daha sonra kapsül yapısını oluştururlar. Yirmi ikinci haftada müsküler stroma oldukça gelişmiş bir hal alır ve doğuma kadar gelişmeye devam eder(11) . Otuzuncu haftada daha önce solid yapıda olan tübüller lümenli hale gelirler ve asiner yapılar oluşmaya başlar. Tübüler yapılar mezenkim dokusunun içine doğru ilerlemeye devam ettikçe lobüler kümeler halinde asinotübüler yapılar oluşur. Prostatın glandüler epiteli envajina olan endodermal hücrelerden farklılaşır, stroma ve düz kas lifleri ise mezenkimal kaynaklıdır. Ejakülatör kanallar ise Wolf kanalı kaynaklıdır. Ancak prostat zonlarından santral zonun da Wolf kanalından kaynaklanmış olabileceği iddia edilmiştir(12,13,14).

Prostat doğumda ise çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Doğumdan 6–7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelyumda squamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklik fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay kadar kısa bir sürede yaklaşık iki kat artar. Bu hızlı doku artışının nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta puberte ile birlikte altı veya yedi yıl içinde stromal elemanların prostattaki oranı azalır, glandüler elemanlar hızla gelişir ve prostat erişkin boyutlarına ulaşır(13).

ANATOMİ

Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır.

Prostat anatomik olarak, küçük pelviste symphysis pubica ve arcus pubisin arkasında, mesanenin altında ve ampulla rectinin üzerinde bulunur (15). Prostatın normal ağırlığı yaklaşık 20 gr. ve uzunluğu yaklaşık 2.5-3 cm'dir (16). Erişkinde prostat fibromüsküler bir stroma içinde 30-50 adet tubuloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır. Bu glandlar, 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır (17). Ters bir piramid biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisindedir(13). Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral olmak üzere dört yüzeyi vardır(17). Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonviller Fasyası ile ayrılır(13). Denonviller fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (10). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfiz pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içerisindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir.

Prostat kollagen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir anatomik kapsül ile çevrilidir. Ayrı bir anatomik yapı olmayıp fibromüsküler stromanın periferde yoğunlaşmasıyla oluşturur ve 2-3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat bezinin bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ

dokusuna uzanan lifler verdiğinden, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içindeki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre dokuları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya cerrahi kapsül denir.

Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5-3 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Epididimislerin devamı olan vas deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarında birleşerek birlikte ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar(16). Verumontanumun tepesindeki bu açılım yeri prostatik utrikul olarak bilinir. Üretra prostat apeksinden çıkar ve apeks anatomik olarak doğrudan pelvik taban üzerinde yerleşmiştir.

Prostatın arteriyel dolaşımı hipogastrik arterden çıkan inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralinden penetre eder ve üretraya dik olarak içe doğru seyrederler. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriorde lokalizedir. Son kısım üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale döner. Bu nedenle bu arterler BPH' taki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezeke ya da enükle edildiklerinde ciddi kanamalar özellikle saat 5 ve 7 pozisyonunda mesane boynunda ortaya çıkabilir. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyreder (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik olarak delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler. Prostat arterlerinin kaynaklandığı diğer yerler internal pudendal, superior vezikal veya obturator arterlerdir. Prostatın venöz drenajı ise esas olarak prostatın anterior ve lateralinde bulunan anterior venöz pleksus (Santorini Pleksusu) yoluyla olur. Bu pleksus penisin dorsal veninden kaynaklanır ve hipogastrik vene drene olur.

Prostatın esas lenfatik drenajı prostatik arterler boyunca devam edip primer olarak obturator lenf nodlarına drene olur. Diğer potansiyel nodal metastaz yerleri eksternal iliak ve presakral nodlardır.

Prostat, Sempatik, parasempatik ve somatik innervasyona sahiptir. Sempatik innervasyon L1 ve L2'den kaynaklanan superior hipogastrik plexus yoluyla gelir. Parasempatik ve somatik innervasyon S2-4'den kaynaklanan inferior hipogastrik plexus ve pudendal sinir yoluyla olur.

Zonal anatomi:

İlk olarak 1968'de McNeal' in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın içyapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir (Şekil 1). Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat glandüler elemanları olan santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, nonglandüler yapıları olan anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki zona ayrılmıştır(18,19).

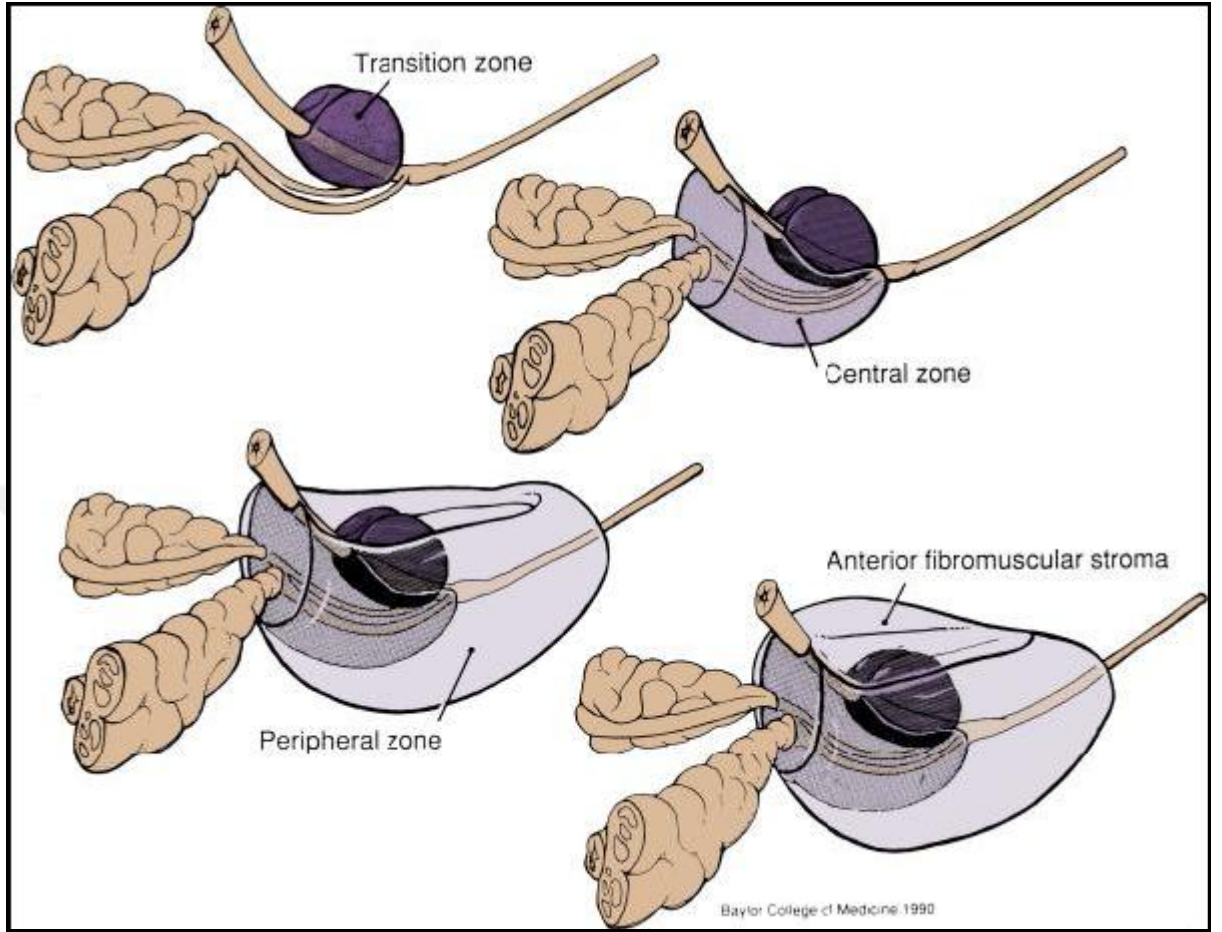
Santral zon: Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Birbirlerine bitişik oldukları için santral alan ile transizyonel alan arasındaki ayrımı yapmak zordur.

Transizyonel zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemanlardan oluşmuştur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmalarına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Benign prostat hiperplazinin köken aldığı alan olarak tanımlanmıştır.

Periferik zon: Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat karsinomunun sıklıkla periferik alandan geliştiği bilinmektedir (17).

Anterior fibromüsküler stroma: Stroma tüm prostat dokusunun %30' unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur. Glandüler yapılar içermez. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Preprostatik sfinkter: Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.



Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi: J. E. McNeal (Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633). Ejakulatuar kanalların proksimalinde üretrayı transizyonel zon çevreler. Santral zon ejakulatuar kanalları çevreler ve mesane tabanına uzanır. Periferik zon prostatın apikal, posterior ve lateral kenarlarını oluşturur. Anterior fibromuskuler stroma mesane boynundan çizgili sfinktere doğru uzanır.

PROSTAT KANSERİ

İnsidans ve epidemiyoloji:

Prostat kanseri; Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir(20,21,22,23). Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir. 2008 yılında ABD'de 186.320 yeni prostat kanser vakası ve 28.660 hastanın da prostat kanserinden ölmesi beklenmektedir (22). Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin % 9.7' sini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki insidansı ile ilgili net veriler mevcut değildir. ABD'de prostat kanseri insidansı yıllık olarak; 1975- 1985 yılları arasında %2,3, 1985-1989 yılları arasında %6, 1989-1992 yılları arasında %18,4 artış gösterirken; 1992-1995 yılları arasında ise %14 azalma göstermiştir (24). ABD' de yapılan araştırmalarda Afrikalı kökenli Amerikan erkeklerinde prostat kanseri insidansının, beyazlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise sıklık en azdır(25).

Risk faktörleri:

a) Yaş:

Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir(20,25,26). 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada % 0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30' u, 50 yaşındaki erkeklerin %50' si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) prostat kanserine sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %1' in altındadır(22). Japonlarda ve Amerikan beyaz popülasyonunda, prostat kanserinin histolojik formunun yaşla uyumlu insidansı hemen hemen aynı iken, Amerika'ya göçen Japonlarda insidans giderek artmakta ancak Amerika'da doğanların oranına hiçbir zaman yaklaşamamaktadır. Ayrıca Asya'daki diyet batılılaştıkça prostat kanseri insidansı dünyanın bu bölgesinde artma göstermektedir(26).

b) Coğrafi özellikler:

Prostat kanseri insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1.9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek orandadır (yıllık olarak 137/100.000) (21,22,26).

c) Irk:

Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kat daha fazladır(20,26).

d) Heredite ve genetik:

Prostat kanserinin başlangıç ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişme riski etkilenen akrabaların sayısı ve onların teşhis anındaki yaşı ile ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa risk 2 kat, iki-üçünde mevcutsa risk 5-11 kat artmaktadır. Prostat kanseri için güçlü aile hikayesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler(20,22,25). Prostat kanserlerinin %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır (20,25). İsveç ve ABD' de yaşayan, prostat kanseri açısından yüksek riskli 91 ailenin genetik incelemesi, 1. kromozomun uzun kolunda bir major hassasiyet bölgesi (24-25) bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu kişilerde prostat kanseri daha erken yaşta görülmektedir (25,26).

e) Hormonal faktörler:

Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler(20,22,26). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır(22,25) .

f) Diyet:

Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur(25). Yüksek miktarlarda alfa-linolenik asit (poliansatüre yağ asitidir, sebzelerde ve süt ürünlerinde bulunur) ve kalsiyum alımının prostat kanseri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Günlük 600 mg veya daha fazla kalsiyum alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az kalsiyum alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksektir(22). Kırmızı etin fazla tüketimi prostat kanseri ile ilişkilidir. Yüksek ısıda pişirme, heterosiklik aminler gibi çok güçlü karsinogenlerin oluşumu ile sonuçlanır (22).

Asya ülkelerinde prostat kanserinin düşük oranda görülmesi, diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavinoidler) alımıyla açıklanabilir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve prostat kanseri riskini azaltır. Domates bazlı ürünlerin sık alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Domates karotenoid ve potent antioksidan olan lycopene içerir. Lycopene, prostatın oksidatif hasarında bir azalma yapar (22,25). Selenyum tümör oluşumunu; antioksidan etki, immün sistemin uyarılması, apoptozun indüklenmesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle engeller. Bir çalışmada vitamin E (alfatokoferol) alan hasta grubunda, almayanlara göre prostat kanser insidansı ve mortalitesinde azalma saptanmıştır (22,25,26).

Sınıflandırma

Prostat tümörlerini Mostafi ve ark. hücre tipini ve maligniteyi esas alarak sınıflandırmışlardır:

I. Epitelyal tümörler

A. Benign:

1. Papiller adenom

B. Malign:

1. Asiner adenokarsinom (Prostat adenokarsinom)

2. Transizyonel hücreli karsinom

3. Skuamöz hücreli karsinom

4. Periüretral duktal karsinom
5. Papiller duktal karsinom
6. Endometrial karsinom
7. İndiferansiye karsinom
8. Müsinöz adenokarsinom
9. Papiller kistadenokarsinom
10. Adenomatoid kistik adenokarsinom

II. Epitelyal olmayan tümörler

A. Benign:

1. Leiomyom
2. Fibrom

B. Malign:

1. Rabdomyosarkom
2. Leiomyosarkom
3. Fibrosarkom
4. Malign fibröz histiyositom

III. Karışık tümörler

1. Karsinoid
2. Karsinosarkom
3. Malign melanom
4. Nevüs

IV. Metastatik tümörler

Rektum, mesane, prostatik üretra, veziküla seminalis ve periüretral gland tümörleri infiltrasyonu(30).

Prostat Kanserinde Tanı

Genel olarak 5 değişik klinik senaryo ile ortaya çıkar:

1. Toplum taraması: Yapılan kitle tarama çalışmaları sırasında.
2. Manifest prostat kanseri: Herhangi bir üriner şikâyet nedeni ile doktora giden hastalar üzerinde yapılan muayene, tetkik ve biyopsiler neticesinde.
3. İnsidental prostat kanseri (cT1a veya T1b): Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisi için cerrahi girişim uygulanan hastalarda tesadüfî olarak.

4. Tetkik edilen metastatik kanserli hastaların primerinin araştırılması sırasında.
5. Latent ya da otopsi prostat kanseri: Otopside.

Prostat kanseri tanısında kullanılan yöntemler genel olarak; parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS), PSA ve PSA türevleridir. Kesin tanı biyopsi ile konulur. Öncelikle, prostat kanseri tanısı ve taraması için önerilmekte olan genel yaklaşımlardan bahsetmek gerekir. Bu yaklaşımlarda tanı için gerekli test ve muayenelerin zamanlaması belirlenmektedir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü ve Amerikan Üroloji Derneği en az 10 yıl yaşam beklentisi olan erkeklerde 50 yaşından itibaren ve 2 ya da daha çok birinci derece yakınında kanser olanlar veya Afrikalı Amerikalı erkeklerde 45 yaşından itibaren, yılda bir PRM ve PSA testi önermektedir (28).

Parmakla Rektal Muayene(PRM)

PRM, prostat kanseri tanısı ve evrelendirmesi için mutlaka yapılması gereken bir değerlendirmedir. Endürasyon, nodül, yüzey düzensizlikleri, prostatın normal şeklinde bozulma ve muhtemelen de asimetri PRM’de prostat kanseri ile ilgili değişikliklerdir (12). Bununla birlikte PRM ile çoğu kez lokalize olarak tanımlanan vakaların, cerrahi sonrasında %50’sinde daha yüksek evreli tümörlerin olduğu izlenmiştir (29). Jewetz ve arkadaşları PRM’ de saptanan şüpheli lezyonların %50’sinde biyopside prostat kanseri saptandığını bildirmiştir (30). Günümüzde PRM’ nin prostat kanseri için pozitif prediktif değerinin %21 ile %53 oranında olduğu bilinmektedir. Bu yüksek oranlar nedeniyle PRM’ de şüpheli lezyonu bulunan tüm hastalara serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi önerilmektedir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA prostat kanseri tanısında, tedavi planlanmasında ve tedavi sonrası izlemde tümör biliminde bugüne dek eşine az rastlanmış bir başarı ve yaygınlıkla kullanılmış bir belirteçtir. PSA prostat dışında çok az oranda periüretal bezler, endometrium, normal meme dokusundan sentezlenir (31). Hiç şüphesiz hastalığa değil ama organa özgü karakteri ile prostata ait tüm klinik durumlarda da PSA düzeyi yükselebilir. PSA, 19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan, %93’ü aminoasit ve %7’si karbonhidrattan oluşan tek zincirli, 237 aminoasit içeren kallikrein üyesi bir

glikoproteindir(32). Kalikrein nomenklatüründe Hk-3 olarak adlandırılmaktadır. PSA, kimotripsine benzer şekilde proteaz aktivitesi taşımaktadır (33). PSA, prostatik duktal epitelyum ve prostatik asini hücrelerinde sentez edilir. PSA seminal koagulumu likefiye edici etkiye sahiptir. Böylece spermatozoaların hareketi sağlanmış olur (34). PSA, seminal sıvıda yüksek, serumda ise düşük konsantrasyonda bulunur. Serumdaki PSA hem bağlı, hem de serbest formda bulunur. Büyük çoğunluğu alfa-1antikimotripsin(ACT) ve alfa-2 –makroglobulin gibi proteaz inhibitörlerine bağlıdır. İmmunolojik testlerle ölçülebilen; total PSA, proteolitik olarak aktif olan serbest PSA ve alfa -1-antikimotripsine bağlı olan PSA'dır (35). Bağlı PSA serumdan karaciğer yolu ile atılır (36) . Serum total PSA'nın yarı ömrü 3 gündür (37).

Prostat kanseri tanısında PSA

PSA'nın klinik kullanıma girmesinden bu yana lokalize prostat kanseri insidansı giderek artmıştır, çünkü hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Öte yandan PSA'nın prostat kanseri taramasındaki bu önemli etkisi, sonuçta klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıkların da, bir anlamda, gereksiz yere tedavi almasına yol açmıştır. Fakat yine de, PSA testi ile tanı alan klinik önemsiz tümörlerin oranı %20'yi geçmez ve günümüzde tespit edilen prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı lokalize safhada olan ve definitif lokal tedavilerle kür şansı bulunan tümörlerdir(38).

PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur (39). Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4,0 ng/ml alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgüllüğe yaklaştığı gösterilmiştir(40,41). Eşik değer 4,0 ng/ml olarak kabul edildiğinde PSA'nın duyarlılığı %72 ila %90 arasında değişir (42,43,44). Fakat PSA'nın özgüllüğü yeterince yüksek değildir. Bunun sebebi, prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkileyebiliyor olmasıdır. Bu faktörler arasında PSA ölçümleri ile ilgili yöntemsel farklılıklar, hastanın yaşı, prostat hacmi, prostatı etkileyecek manipülasyonlar ve prostatik enflamasyon ilk akla gelenlerdir(41,45,48). Bu nedenle, eşik değer 4,0 ng/ml iken PSA'nın pozitif prediktif değeri %11 ila %45 arasında kalır (42,43,49,50).

Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler:

Serum PSA düzeyleri prostat kanserinden başka, hastaya bağlı çeşitli faktörlerden, ürolojik girişimlerden, kanser dışı prostat hastalıklarından ve bazı farmakolojik tedavilerden etkilenebilmektedir. Ejakülasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir, bu artış toplam, serbest ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler(51-54). Akut prostatit, subakut prostatit ve üriner retansiyonun da serum PSA seviyesini etkilediği bilinmektedir (51,54,56). Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA’da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz (57). Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır(58,59).

PSA’nın güvenilirliğini arttırma amaçlı yöntemler:

PSA testinin, yukarıda değindiğimiz sebeplerle, prostat kanserinin ayırıcı tanısında %100 güvenilirliğe ulaşamaması, araştırmacıları bu testin güvenilirliğini ve özgüllüğünü arttıracak farklı yöntemler bulmaya itmiştir. Normal serum PSA değerinde üst sınır genel olarak 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların yaklaşık %20 kadarında serum PSA düzeyi 4,0 ng/ml’den düşüktür. Diğer bir deyişle, PSA değeri <4,0ng/ml olan her beş erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır(60). Fakat diğer taraftan, serum PSA değeri 4,0-10 ng/ml arasında olan erkelerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık sadece %25 olması da PSA’nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Bu nedenle, özellikle “gri bölge” olarak adlandırılan 4-10 ng/ml aralığında, PSA testinin güvenilirliğini desteklemek için yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artış hızı, serbest PSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ancak unutulmaması gereken nokta şudur ki, PSA’nın özgüllüğü artırılırken kanser gözden kaçırma riski, duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

Yaşa özgü PSA:

Yaşla birlikte prostattaki BPH' lı dokunun çoğalması beraberinde volüm artışını getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4 ng/ml) hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür. Irklara göre önerilen yaşa özgü PSA aralıkları aşağıda görülmektedir (Tablo 1). Beyaz ırkta PSA aralığı 0- 4 ng/ml olarak alınırsa genç erkek popülasyonunun sadece %1'i, yaşlı erkeklerin ise %15'i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise, genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Tablo 1: Yaşa özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları (61-63).

Serum PSA Düzeyleri İçin Yaşa Özgü Referans Aralıkları			
Yaş Aralığı(Yıl)	Asyalı	Afrika Kökenli Amerikalı	Beyaz Irk
40-49	0-2,0	0-2,0	0-2,5
50-59	0-3,0	0-3,0	0-3,5
60-69	0-4,0	0-4,5	0-4,5
70-79	0-5,0	0-5,5	0-6,5

Standart PSA aralığı, PSA'daki yaşla ve prostat hacmi ile birlikte görülen oynamaları göz önünde bulundurmaz. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA'yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgül bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değeri 2,6 ng/ml'nin üzerinde olsa da (sırasıyla) 3,5 ve 4,5 ng/ml'nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların, yaşam beklentilerinin uzun olmasına rağmen tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

PSA Dansitesi

PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30'dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır(64-66). Bu nedenle, serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan Benson ve arkadaşları tarafından PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir(52). PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla beraber, genel kabul gören yaklaşım, saptanan değer 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15'in altında olmasının ise benign hastalığı işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değeri olarak alındığında, toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır(67). Bunun yanında, eşik değeri 0,15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasına yol açacağı da öne sürülmüştür(66). Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır(67). PSAD'nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle, Kalish ve ark. daha detaylı bir yöntem olan "transisyonel zon PSA dansitesi"ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transisyonel(TZ) bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0,35'in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur(68).

PSA Velositesi:

PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazide olduğundan daha hızlı yükselir. Bu nedenle, PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir. İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72

duyarlılık ve %95 özgünlükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir(69,70). Hesaplanmasının zor olması, PSA'nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, PSA velositesinde yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşamamıştır.

Serbest PSA:

Serumda PSA'nın yaklaşık %5'i serbest formda bulunur ve serbest PSA'nın serum toplam PSA'sı içindeki yüzdelik oranı prostat kanserli olgularda düşüktür. Serbest PSA ölçümü toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgünlüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinin saptanmasında serbest PSA'nın kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda farklı "serbest/toplam PSA" oranları (SPSA%) kullanılmış olmasına karşın, %19-64 arasında negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir(71). Yaş ve prostat hacmi SPSA% değerini bağımsız olarak etkileyebilir. Serbest PSA'nın yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyen bir parametredir.

Kompleks PSA:

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgünlük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür(26,71).

Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi

1950'lerde sadece rektum hastalıkları için geliştirilen TRUS cihazları 1975'den sonra bir seri teknolojik gelişmelerle prostat kanserinin tanısında kullanılır hale gelmiştir. Shinohara ve ark. TRUS ile saptadıkları kanserlerin değerlendirilmesinde %60'ının hipoekoik, %39'unun izoekoik, %1'inin de hiperekoik olduğunu saptamışlardır (73).

TRUS' un en önemli özelliği PRM ile tanımlanamayan birçok kanser odağını tanımlamasıdır. PRM' ye göre %4 oranla daha fazla kanser olgusunu yakalamaktadır. TRUS ile tanımlanan şüpheli alanlardan veya rastgele yapılan sistemik biyopsiler ile kanser yakalanma insidansı daha da artmıştır. TRUS ile prostatın zonal anatomisi ortaya konabilir ve prostat dokusunun özellikleri incelenebilir. TRUS' un prostat kanserini tanımlayabilmesini değerlendirmek amacıyla Carter'in radikal prostatektomi uygulananlarda yaptığı çalışmalarda TRUS' un yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğunu ve klinik olarak kanser şüphesi olmayan olgularda kanserin ortaya konmasında iyi bir metot olmadığı saptanmıştır. TRUS' un pozitif prediktif değerinin düşük olduğu (yaklaşık %30) ve bunun sonucunda birçok hastaya gereksiz biyopsilerin yapıldığı belirtilmektedir. Özetle TRUS tek başına prostat kanseri tanısında yetersiz kalmıştır(74).

TRUS, prostat kanserinin erken tanısında yeterince güvenilir değildir (75,76). Bu nedenle prostat kanseri erken tanısında serum PSA düzeyi yüksek veya PRM' de kanser şüphesi olan bir hastadan TRUS bulgularına bakılmaksızın biyopsi alınmalıdır. TRUS' un asıl işlevi prostat biyopsilerinin alınması sırasında biyopsilerin alınacağı bölgelerin doğru olarak seçilmesidir. Sistemik biyopsiler sağ ve sol prostat loblarının periferik zonlarından apeks, median ve bazis bölgelerinden alınır. Sistemik biyopsilere ek olarak TRUS' da saptanan lezyonlardan da biyopsi alınabilir (77-79).

Prostat Kanseri Evrelemesi

Prostat kanseri evrelendirmesi için TNM (tümör, nod, metastaz) sisteminde ilke olarak, klinik evrelendirmede tümör kategorisinde parmakla rektal muayene (PRM) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) bulgularından yararlanılır. İğne biyopsilerinin sonucu dikkate alınmaz. Sadece tek lobun yarısından azında şüpheli rektal muayene bulgusu varken (PRM veya TRUS’da) her iki lobda iğne biyopsilerinin pozitif gelmesi klinik evreyi T2a’dan T2c’ye atlatmaz. PRM tamamiyle doğru sonuç vermemesine ve kişiden kişiye farklılıklar gösterebilmesine rağmen, patolojik evre ve prognoz ile iyi korelasyon gösterdiği çalışmalarda bildirilmiştir (81). Bazı çalışmalarda ise PRM’nin patolojik evre ile korelasyonunun %50’den düşük olduğu belirtilmiştir(80,81). TRUS, prostat dışına makroskopik yayılım ve seminal vezikül invazyonu varlığında evrelendirmede doğru sonuçlar öngörmüştür (80,83).

Lokal evrelendirmede bilgisayarlı tomografi verileri tek başına yeterli olmamaktadır. Çünkü prostat içindeki kanser lokalizasyonunu ve kapsül dışına taşmayı gösteremediği belirtilmektedir (84). Bunun için, endorektal helezon kullanılan manyetik rezonans görüntüleme tekniği, T2-ağırlıklı görüntüleriyle prostatın incelenmesi için uygundur. Prostat kanseri genel olarak, parlak-beyaz periferik bölge içinde düşük sinyal şiddetinde siyah adacıklar şeklinde görüntülenir (85).

Prostat kanseri için bölgesel lenf bezleri pelvik, obturator, internal iliyak ve eksternal iliyak lenf bezleridir. Lenf bezlerinin sağ ya da sol tarafa lokalize olması N kategorisinde değişikliğe neden olmaz. Bölgesel lenf bezleri dışındaki paraaortik lenf bezleri gibi diğer lenf bezlerine metastaz N değil, M1a kategorisinde değerlendirilir. PCa metastaz yaptığı primer lenf bezleri internal iliyak/hipogastrik ve sekonder olarak obturator lenf bezleridir (86).

Prostat kanseri metastazları en sık kemik dokuya olduğu için kemik metastazı değerlendirmesi önemlidir. Kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisi (Tc-99m-MDP) son derece duyarlı bulunmuştur (87). T, N, M kategorileri belirlendikten sonra klinik evrelendirme gruplandırması yapılır.

2002 TNM Sınıflandırması

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: Klinik olarak görülebilen veya palpe edilebilen tümör yok

T1a: Tümör incelenen dokunun %5 veya daha azında, insidental olarak tespit edilir

T1b: Tümör incelenen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak tespit edilir

T1c: Tümör iğne biopsisi ile tespit edilir (Yükselmiş PSA nedeniyle)

T2: Tümör prostat içinde sınırlı

T2a: Bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş

T2b: Bir lobun yarısından daha fazlasını tutmuş

T2c: Her iki lobu tutmuş

T3: Tümör prostatik kapsül dışına yayılmış

T3a: Ekstrakapsüler yayılım (unilateral veya bilateral), mikroskopik mesane boynu tutulumu dahildir.

T3b: Seminal vezikül yayılımı

T4: Tümör seminal vezikülden başka diğer komşu organlara; eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvara invaze veya fiske

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor

N0: Lenf nodu metastazı yok

N1: Lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz

M1b: Kemik metastazı var

M1c: Diğer alan (lar), beraberinde kemik metastazı olur veya olmaz.

Histopatolojik Grade

Gx: Grade değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye (Gleason 2-4)

G2: Orta derecede diferansiye (Gleason 5-6)

G3-4: Az differansiye/ indifferansiye (Gleason 7-10)

Tablo 2: Prognostik gruplandırma (Avrupa Üroloji Derneği 2010 KLAVUZU)

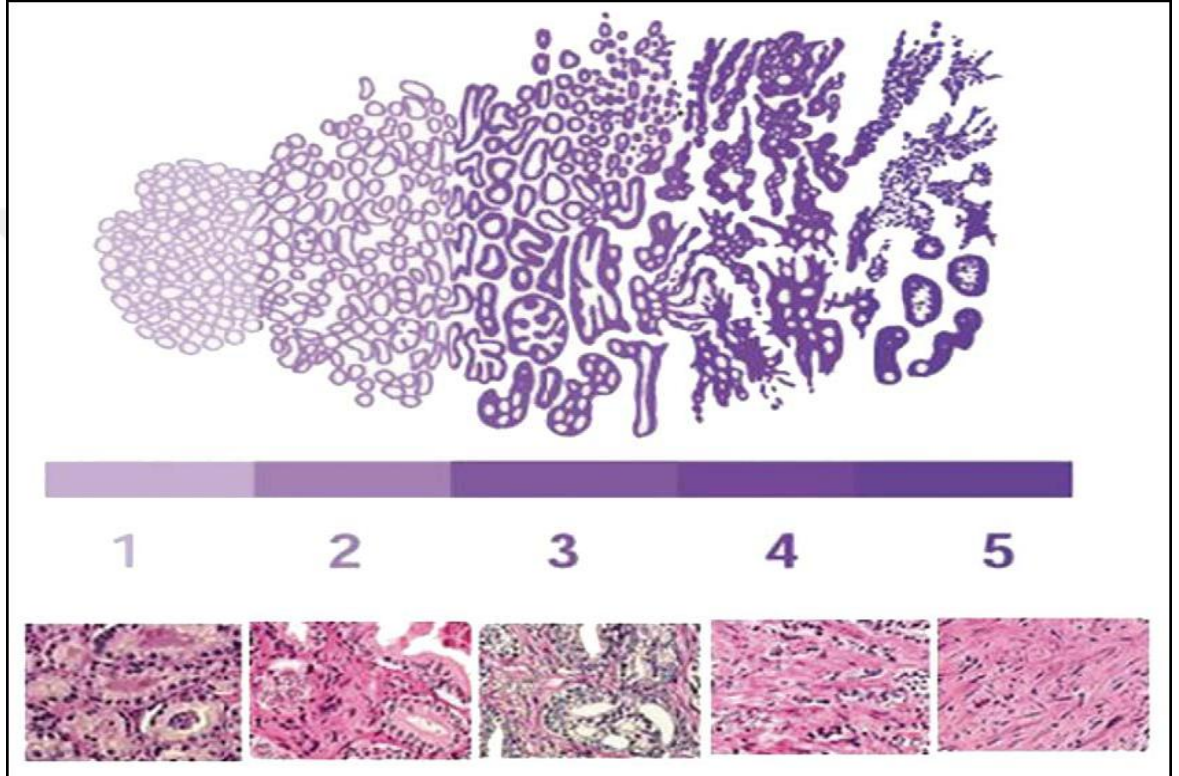
Grup I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
Grup IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0 PSA $\geq 10 < 20$	Gleason ≤ 6
	T2a, b	N0	M0 PSA < 20	Gleason ≤ 7
Grup IIb	T2c	N0	M0 Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason
	T1-2	N0	M0 PSA ≥ 20	Herhangi bir Gleason
	T1-2	N0	M0 Herhangi bir PSA	Gleason ≥ 8
Grup III	T3a, b	N0	M0 Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason
Grup IV	T4	N0	M0 Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason
	Herhangi bir T	N1	M0 Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0 Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason

Prostat Karsinomlarında Histopatolojik Tanı

Gleason metodu, prostat karsinomu histopatolojik tanısında diğer dereceleme sistemlerine göre en çok kabul gören metottur(88). Gleason grade'leme sistemi, "Veterans Administration Cooperative Urological Research Group" isimli çalışma grubu tarafından 1960 ile 1975 yılları arasında 4000' den fazla hastanın incelenmesi ile oluşturulmuştur. Bu grade' leme sisteminde mikroskop altında küçük büyütmede glandüler diferansiasyonun derecesini tayin etme yöntemine dayanmakta olup sitolojik özellikler rol oynamaz (89,90).

Gleason Grade Sistemi Grade 1 en iyi diferansiye, grade 5 en az diferansiye olanı göstermek üzere 1'den 5'e kadar sıralanan derecelerden ibarettir(Şekil1). En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bunlara 1'den 5'e dek birer derece

verilir. Hem birincil hem de ikincil dereceler prognozda anlamlıdır. Bu nedenle her ikisi toplanır ve “Gleason skor”u elde edilir. Eğer bir tumor kitlesinde tek bir histolojik patern mevcutsa, primer ve sekonder paternlere aynı grade verilir. Bununla birlikte eğer tümörde primer ve sekonder paternler dışında % 5’ten az oranda daha yüksek dereceli patern mevcut ise bu vakalarda Gleason skoruyla birlikte tersiyer yüksek dereceli patern de belirtilmelidir.



Şekil 2: Prostat kanserinde Gleason dereceleme sistemi.

Prostat Kanserinde Tedavi

Tablo 3: Prostat Kanserinde Tedavi Şeması (Avrupa Üroloji Derneği 2010 KLAVUZU)

EVRE	TEDAVİ	YORUM
T1a	Aktif İzlem	İyi ve orta düzeyde farklılaşmış tümörler ve 10 yıldan az yaşam beklentisi için standart tedavi. Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan hastalarda TUR-P (Prostatın transüretral rezeksiyonu) ve biyopsiyle tekrar evrelendirme önerilir.
	Radikal Prostatektomi	Yaşam beklentisi uzun olan daha genç hastalarda, özellikle yetersiz şekilde farklılaşmış tümörler için, isteğe bağlı.
	Radyoterapi	Yaşam beklentisi uzun olan daha genç hastalarda, özellikle yetersiz şekilde farklılaşmış tümörler için, isteğe bağlı. TUR-P sonrası özellikle interstisyel radyasyonla ilgili komplikasyon riski yüksektir.
	Hormonal	Bir seçenek değildir.
	Kombinasyon	Bir seçenek değildir.
T1b-T2b	Aktif İzlem	Evresi cT1c-cT2a olan, PSA < 10 ng/ml, biyopside gleason skoru ≤ 6 , ≤ 2 biyopsi pozitif, $\%50 \leq$ her biyopsideki kanser tutulumu olan hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalar. Tedaviye bağlı komplikasyonları kabul etmeyen hastalar.
	Radikal Prostatektomi	Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan ve tedaviye bağlı komplikasyonları kabul eden hastalarda standart tedavi.
	Radyoterapi	Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan ve tedaviye bağlı komplikasyonları kabul eden hastalar. Cerrahiyle ilgili kontrendikasyonları bulunan hastalar. Yaşam beklentisi 5-10 yıl olan ve yetersiz şekilde farklılaşmış tümörleri bulunan, uygun olmayan hastalar (kombinasyon tedavisi önerilir.)
	Brakiterapi	Prostat volümü ≤ 50 ml ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru ≤ 12 olan düşük riskli PCa'lı hastalarda LDR Brakiterapi önerilebilir.
	Kombinasyon	Yüksek riskli hastalar için, neoadjuvan hormonal tedavi ve hormonoterapi + radyoterapi kombinasyonu sağkalımda artışa sebep olur.

T3-T4	Gözleyerek Bekleme	İyi ve orta düzeyde farklılaşmış tümörleri bulunan, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan ve lokal tedaviye uygun olmayan asemptomatik T3'lü hastalar için seçenek.
	Radikal Prostatektomi	Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde, PSA< 20 ng/ml, biyopsi gleason skoru ≤ 8 olan T3'lü hastalar için isteğe bağlı
	Rayoterapi	Yaşam beklentisi >5-10 yıl olan T3'lü hastalar. Doz eskalasyonunu > 74 Gy(Gray) olması yararlı görülmektedir. Hormonal terapi ile kombinasyon önerilir.
	Hormonal	Semptomatik T3-T4'lü, PSA düzeyi yüksek (>25-50ng/ml), PSA-DT(PSA İkiye katlama zamanı)<1 yıl olan hastalar. Hastaya bağlı, uygun olmayan hastalar.
	Kombinasyon	Ekxternal radyoterapiyle birlikte verilen ve sonrasında adjuvan olarak devam edilen hormonoterapi(3 yıl) genel sağkalımı artırır.
N+,M0	Gözleyerek Bekleme	Asemptomatik hastalar. Hastaya bağlı (PSA<20-50ng/ml), PSA-DT>12 ay. Çok yakın takip gerekir.
	Radikal Prostatektomi	Multimodal tedavinin bir bölümü olarak yaşam beklentisi 10 yıldan fazla seçilmiş hastalar için bir seçenektir.
	Radyoterapi	Üç yıl süreyle Adjuvan antiandrojen tedavisi ile kombine etmek şartıyla yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan seçilmiş hastalarda seçenektir.
	Hormonal	N>N1 için standart tedavi.
	Kombinasyon	Standart seçenek değildir, hastaya bağlıdır.
M+	Gözleyerek Bekleme	Standart tedavi değildir.
	Radikal Prostatektomi	Bir seçenek değildir.
	Radyoterapi	Küratif tedavi için bir seçenek değildir. Androjen baskılama ile kombine edilerek kanser kaynaklı semptomların lokal tedavisi için seçenektir.
	Hormonal	Standart tedavi. Semptomatik hastalar için zorunlu.
	Gözleyerek Bekleme	Standart tedavi değildir.

Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Tedavi seçenekleri arasında karar vermek için hastanın, yaşı, beklenen ömrü, prostat kanseri dışındaki başka hastalıkları, prostat kanserinin progresyona uğrama ihtimali, her tedavinin başarı oranları ile yan etki profilleri ve kişinin özel olarak önemsendiği sağlık problemleri bilinmelidir. Tüm bu parametreler ışığında lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri Aktif İzlem, Radikal Prostatektomi, Radyoterapi ve Brakiterapi olarak sıralanabilir.

Aktif izlem

PSA'nın kullanılmaya başlanmasından sonra prostat kanseri tanısı ve tedavisinde belirgin derecede artış meydana gelmiştir. PSA'dan sonra yaşam boyu prostat kanserine yakalanma oranı 2 kat artmış ve %17'ye yükselmiştir (91). Ayrıca son 10 yılda düşük riskli prostat kanseri tanısı %75'lere çıkmıştır (98). Erken tanı oranlarındaki ciddi artışa rağmen mortalitedeki azalmanın yalnızca %6,7 (24) olması klinik açıdan önemsiz hastalığın aşırı tedavi edildiği düşüncesine ve sonuçta bu tip hastaların radikal tedavi yerine aktif izleme alınması fikrinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. İlk kez Coe ve ark.(4,5) tarafından 2001 yılında tanımlanan aktif izlem, hastanın radikal tedavi şansını kaybetmeksizin tedaviyi erteleyerek gereksiz erken tedaviyi engellemeyi amaçlamaktadır. Yani aktif izlem radikal tedavi yöntemlerine bir alternatiften ziyade, onlarla yardımlaşması planlanmış aktif bir tedavi politikasıdır.

Prostat kanseri tedavisinin ilk amacı şüphesiz hastayı kanserden kurtarmaktır. Bununla birlikte hekimlerin mutlaka göz önünde bulundurması gereken konulardan biri de, hastaların yaşam kalitesidir. Tüm kökten tedavi metodları belli derecelerde hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar. Bu konudaki önemli çalışmaların biri olan CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) çalışması göstermiştir ki tedavi sonrası birinci yılda kontinans %63, erektil fonksiyon %20, fiziksel sağlık %80, zihinsel sağlık %86 oranında tedavi öncesi duruma göre korunabilmiştir (93). ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) çalışmasında yıllık taramalarla 55 ile 67 yaş arası

hastalardan %46-57'sine gereksiz tanı konduğu belirtilmiştir(94). Bu hastaların çok büyük bir bölümünün kökten tedavi yöntemleri ile tedavi edileceği düşünülürse, karşılaşılabilecek gereksiz mortalite ve morbiditenin ne kadar yüksek olduğu anlaşılabilir.

Uygun hastalarda gerçekten uygulanabilir bir yaklaşım olarak gözüktüğü de aktif izlemle ilgili iki temel sorun vardır. Bu sorunlardan ilki uygun hasta seçimidir. Temel kural hastanın yaşa özgü yaşam beklentisinin hastalığa özgü yaşam beklentisinden uzun olması gerekliliğidir. Yaşla özgü yaşam beklentisinin belirlenmesi için hastanın yaşı ve eş hastalık skoru, hastalığa özgü yaşam beklentisinin belirlenmesi için de hastalığın doğal seyrini belirleyen parametreler değerlendirilmelidir. Eş hastalık skoru toplam 14 sistemik hastalık arasında hastada var olanların ve var olan hastalıkların kontrol altında olup olmamasına göre puan verilerek hesaplanır. Hastalığa özgü yaşam beklentisinin belirlenmesi için kullanılan parametreler ise tümörün klinik evresi, Gleason skoru ve PSA'dır. Bu parametrelerin kullanıldığı çok farklı yaklaşımlar bulunmakla beraber ortak bir yaklaşım hastanın yaşı ne kadar gençse seçim ölçütlerinin de o kadar sıkı tutulmasıdır. Aktif izleme uygun hasta seçimi için en yaygın kullanılan kriterler D'Amico ve arkadaşları tarafından belirlenmiş olup, Gleason skoru 6 ve altında olan, klinik evresi $\leq T2a$ olan ve serum PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında olan hastaları tanımlar (95). Bu ve buna benzer birçok farklı hasta seçim kriterleri olup bu kriterlerin güvenilirliği de halen araştırma ve tartışma konusudur.

Prostat kanserinin agresifliğini öngörmeye bugün için sahip olduğumuz parametrelerin yetersizliği, sadece hasta seçiminde değil izlem parametrelerinin belirlenmesinde de sorunlara neden olmaktadır. Bir başka deyişle, izlem sırasında hangi kanserin tehlikeli hale geldiğini ya da geleceğini gecikmeden anlama, aktif izlem politikasındaki en önemli sorunu teşkil etmektedir. Toronto'dan bildirilen prospektif aktif izlem çalışmasında 8 yıl süreyle izlenen 299 hastanın 66'sında (%22) ortalama 64 ayda progresyon saptanmış ve bunların 24'üne radikal prostatektomi yapılmıştır. Bu hastaların 14'ü (%58) pT3 evresinde bulunmuştur (96). Yani progresyon saptanan hastaların yarısından fazlası şifa şansını kaçırmıştır. Hasta seçim kriterleri daha sıkı tutulan bir başka çalışmada ise 81 hastanın ortalama 23 aylık izleminde 25 hastada (%31) progresyon bildirilmiştir (97). Bu hastalarda 13

tanesine radikal prostatektomi uygulanmış ve 12'sinde hastalığın lokalize olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ise öncekinin aksine şifa şansı kaçırılmamış ancak olasılıkla gereksiz tedavi uygulanmıştır. Takip kriterleri klinisyenlerin tecrübesine göre fark gösterse de sıklıkla kullanılan yöntemler şunlardır: PRM ve PSA'nın ilk 2 yıl süresince 3 ayda bir değerlendirilmesi, buraya kadar sonuçlar normalse 6 aylık aralarla devam edilmesi ve prostat biyopsisinin yılda bir ya da iki yılda bir tekrarlanması. PSA seviyesi yükseliyorsa, PRM bulguları tümörde ilerlemeye işaret ediyorsa veya biyopsi spesimeni tümörün ilerlediğini gösteriyorsa radikal tedaviye geçiş değerlendirilmelidir. Yeni molekül belirteçler ve bazı genetik ekspresyon profillerinin daha rafine hala gelmesi, bu sorunun çözmesine önemli katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Radikal prostatektomi

Lokalize prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Bu ameliyat (RP) ilk kez 1867 yılında Billroth tarafından gerçekleştirilmiştir. 1940'lı yıllarda BPH tedavisinde kullanılmaya başlayan retropubik girişimle beraber tekrar gündeme gelmiş ve bu yöntem kanser için modifiye edilmiştir (98). 1970'lerden sonra Walsh'un teknikle ilgili katkıları ile daha da gelişmiş, böylece lokalize prostat kanserinin tedavisinde çok önemli bir yer tutar hale gelmiştir. Teknik olarak zor bir ameliyat olduğu için ameliyata göre daha basit yöntemler erken hastalığın tedavisi amacı ile araştırılmıştır. Ancak, bugüne kadar hiçbir tedavi radikal prostatektomiden daha üstün olduğunu ispat edememiştir. Bu nedenle de radikal prostatektomi bugün için altın standart olma özelliğini korumaktadır(99,100,101).

Radikal prostatektomi için cerrahi yaklaşımın birkaç çeşidi vardır. Bunlardan perineal prostatektomi bu türden yaklaşımda tecrübesi olan bir hekim tarafından yapıldığında etkin bir tedavidir. Genel olarak daha az kan kaybı ve daha kısa bir operasyon süresi olduğu söylenebilir ama gerekli hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu için doğrudan bir yaklaşım sağlayamamaktadır. Retropubik prostatektomi bir başka operasyon yöntemidir ve genel olarak bu operasyonu yapan ürologların çoğu tarafından tercih edilen yaklaşım türüdür. Rektal hasar olasılığı daha azdır ve postoperatif fekal inkontinans hemen hiç yoktur. Pelvik

lenfadenektomi için geniş ve kolay uzanım alanı sağlar. Ayrıca nörovasküler demetlerin korunması ve prostatın güvenli biçimde eksizyonu için uygun bir yaklaşım sağlamaktadır. Bu nedenle de cerrahi sınır pozitifliği riski daha düşüktür. Laparoskopik Radikal Prostatektomi son yıllarda giderek popülerlik kazanan bir yöntem olmuştur. Daha az kanamaya sebep olduğu, daha iyi görüntü sağladığı, postoperatif dönemde ağrının daha az olduğu, nekahat evresinin daha kısa olduğu söylenmektedir. Son zamanlarda uzaktan kontrol edilebilen robotik kollar ile laparoskopik cerrahi oldukça büyük popularite kazanmıştır. Çünkü bu teknikle suture bağlanması ve vezikoüretal anastomozun yapılması epeyce kolaylaşmaktadır. Laparoskopik prostatektomi ile elde edilen sonuçlar açık radikal prostatektomi kadar iyi gözükmeyle beraber, bu konuya netlik kazandıracak yeterli karşılaştırmalı çalışmalar henüz yoktur (102).

Eksternal radyoterapi

Radyoterapi 1960'lı yıllardan beri prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve radyoterapinin belirli noktalara verilebilir hale gelmesi rektum ve ince barsak toksisitesilerini büyük oranda azaltmıştır. Radyoterapi planlanan hastalarda tedavi öncesi PRM, PSA düzeyi, Gleason skoru, biyopsideki pozitif odak sayısı ve perinöral invazyonun olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Uygulanacak dozun en az 72 Gy olması gerekmektedir. Verilen radyasyon dozu 72 Gy ve üzeri olan hastalarda, verilen radyasyon dozu 72 Gy'in altında olan hastalara göre hastalıksız sağ kalım süresinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (103). Orta riskli prostat kanserinde ve T1c-T3 sınıftaki hastalarda 76-81 Gy arası verilen dozun 5 yıllık yaşam süresine belirgin katkısı birçok çalışmada gösterilmiştir (104). Günümüzde üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi teknikler sayesinde morbidite azaltılmış ve radikal prostatektomiye benzer kanser kontrol oranları sağlanmıştır. Ancak cerrahi tedavi ile radyoterapinin sonuçlarını doğru bir şekilde karşılaştırmak hemen hemen imkânsızdır. Bunun sebebi cerrahi tedavi uygulanan hastaların patolojik evrelendirmeleri yapılmışken, radyoterapi uygulanan hastaların gerçek patolojik evrelerinin bilinmemesidir.

Brakiterapi

Brakiterapi, hastalıklı bir organa (prostata) radyoaktif materyal içeren çekirdeklerin geçici veya kalıcı olarak yerleştirilmesiyle uygulanan tedavi amaçlı radyasyon verilmesidir. Prostat brakiterapisi ilk kez 20. yüzyılın başında radyum tüplerinin üretradan yerleştirilmesi ile yapılmıştır. Zaman içinde açık cerrahi dahil pek çok yöntemin kullanılmasını takiben 1980’li yıllarda ilk kez transperineal yöntem tanımlanmıştır (105). TRUS eşliğinde ‘template’ kullanılarak uygulanan bu yöntemde çekirdeklerin yerleştirilmesinde optimal bir dağılım tanımlanmamıştır. Klasik uygulama olan homojen yüklemde çekirdekler merkezden merkeze 1 cm aralıkla yerleştirilir. Burada prostat merkezine yoğun uygulama sağlanır. Modifiye periferik yükleme tanımlanmış bir diğer yöntemdir. Merkezi dozu artıran çekirdekler kaldırılarak perifere ağırlık verilir ve üretra üzerindeki baskı azaltılır. Üçüncü bir yöntemse periferik yüklemedir; burada çekirdekler prostatın periferine yerleştirilerek üretranın alacağı doz minimuma indirilir. Üretranın yanı sıra prostatın posterior kısmı ile komşu olan rektumun etkilenmesini en aza indirmek amacıyla bu kısma yerleştirme yapılırken dikkat edilmelidir. Radyoaktif madde olarak Pallidyum-103 veya İyot 125 kullanılmaktadır. Transperineal düşük doz brakiterapi Evre T1b-T2a NO MO, Gleason skoru ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml, biyopside tümör yüzdesi $\leq 50\%$, prostat hacmi ≤ 50 cc ve uluslararası prostat semptom skoru iyi olan hastalarda güvenli ve etkili bir tekniktir (106). Bazı yazarlar brakiterapiyi sadece düşük risk grubundaki hastalarda tercih ederken bazıları ise hem orta hem düşük risk grubunda tedavi olarak kullanmaktadırlar (107). Yapılan çalışmalarda düşük doz transperineal brakiterapiye neoadjuvan veya adjuvan antiandrojen tedavisi eklemenin bir yararı olmadığı gösterilmiştir (108).

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği'nde 2000 -2009 yılları arasında lokalize prostat kanseri tanısı ile radikal retropubik prostatektomi operasyonu yapılan 211 hasta retrospektif olarak incelendi. Daha önce herhangi bir hormonal tedavi ve/veya 5-alfa redüktaz inhibitörü alan veya pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Transrektal prostat biyopsi endikasyonları, şüpheli rektal muayene bulgusu ve/veya yüksek serum PSA düzeyi olması idi. TRUS eşliğinde biyopsi işlemi 2009 yılına kadar hastanemiz Radyoloji Kliniğinde 6-10 kor, 2009 yılından itibaren ise Kliniğimizde 12-14 kor örnekleme şeklinde yapıldı. Kliniğimizde yapılan biyopsilerde biyopsi işleminden yaklaşık 10 dakika kadar önce; hastalara lokal anestezi amacıyla, intrarektal % 2'lik lidokainli 10 cc jel uygulandı ve 18 gauge 20 cm chiba iğnesi yardımıyla, sagittal planda, 10 cc %2 Prilokain (citanest®) kullanılarak prostat tabanı ve seminal vezikül arasına her iki nörovasküler demetin olduğu bölgeye ayrı ayrı 5 cc enjekte edildi. TRUS eşliğinde biyopsi işlemi kliniğimizde bulunan Siemens Soneline A cihazı, 6,5 Mhz rektal prob ile uygulandı. Bard tam otomatik biyopsi tabancası ve 18 gauge 20-25 cm biyopsi iğnesi kullanıldı. Alınan örnekler Holland Solüsyonu içeren tüplere ayrı ayrı konularak numaralandırıldı. Örnekler patolojik inceleme için hastanemiz Patoloji Kliniğine gönderildi. Biyopsi örneklerinden elde edilen parafin bloklar 5 mikron kesitler halinde lamlara alınarak hemotoksilen-eozin ile boyanarak mikroskopta incelenip gleason skorumu sistemine göre derecelendirildi.

Preoperatif Total PSA, dijital rektal muayene ve transrektal ultrasonografi yapıp, gereklilik halinde tüm vücut kemik sintigrafisi ve/veya abdomen bilgisayarlı tomografi çekilerek klinik olarak organ sınırlı prostat kanseri tespit edilen hastalara tek ürolog tarafından radikal retropubik prostatektomi operasyonu yapıldı. Radikal prostatektomi spesmenleri %10'luk formolin solüsyonu içeren kaplarda patoloji kliniğine gönderildi. Gönderilen materyalin tamamı 5 mm'lik kesitler halinde kasetlere alındı. Bu kasetlerden elde edilen parafin bloklar 5 mikron kesitler halinde lamlara alınarak hemotoksilen-eozin ile boyandı ve mikroskopta

incelendi. İncelenen materyallerde Gleason skoru, her iki prostat lobundaki kanser lokalizasyonu ve yaygınlığı, kapsül invazyonu, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonunun varlığı, lenf nodu invazyonu, perinöral ve vasküler invazyonun varlığı değerlendirildi, mevcut ise lokalizasyonu ile birlikte cerrahi sınır pozitifliği belirtildi.

Çalışmamızda hastaların klinik evreleri 2002 TNM sınıflandırma sistemine göre belirlendi. Değerlendirilmeye alınan 2000-2002 yılları arasındaki hastalar 2002 TNM sınıflandırma sistemine göre tekrar evrelendirildi. Hastalar preoperatif serum PSA değerleri, klinik evreleri ve biyopsi gleason skorlarına göre retrospektif olarak incelenerek üç farklı aktif izlem protokolü için uygun hastalar ayrı ayrı tespit edildi. Biyopsi patoloji raporlarının büyük bir kısmında pozitif biyopsi kor sayısı ve tümör yüzdesi belirtilmediği için bu aktif izlem kriterleri çalışma kapsamı dışı bırakıldı. Bu hastaların postoperatif patolojik evreleri ve gleason grade'inin aktif izlem protokollerine uyumluluğu, yanlış sınıflandırma oranları, yanlış sınıflandırılan hastaların biyokimyasal nüks ve prostat kanserine bağlı ölüm açısından özellikleri incelendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Radikal retropubik prostatektomi yapılmış 211 hasta aktif izlem kriterleri olarak preoperatif total PSA, klinik evre ve biopsi gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde 137(%64,9)'si Soloway ve ark.'nın kriterlerine(110), 118(%55,9)'i Klotz'un kriterlerine(7) ve 108(%51,1)'i D'Amico ve ark.'nın(109) kriterlerine uygun olarak tesbit edildi (Tablo 3).

Tablo 4: Aktif izlem protokolleri

Seçim Kriterleri	Tüm Hastalar	Soloway	Klotz	D'Amico Ve Coleman
Klinik Evre	-	≤T2	T1c-T2a	T1c-T2a
PSA	-	≤15	Yaş ≥70 ise ≤15 Yaş <70 ise ≤10	≤10
Biopsi Gleason skoru	-	≤6	Yaş ≥70 ise ≤7(3+4) Yaş <70 ise ≤6	≤6
Kritere Uyan Hasta sayısı	211(%100)	137(%64,9)	118(%55,9)	108(%51,1)

Aktif izlem protokollerine uygun bulunan hastaların klinik özellikleri, patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Patoloji sonuçlarına göre yüksek grade prostat ca (gleason skor toplamı ≥ 7) (17), kapsül dışı yayılım (KDY), seminal vezikül(SVT) ve /veya Lenf Nodu Tutulumu (LNT) araştırılarak protokollerin yanlış sınıflandırma oranları tespit edildi(Tablo 4).

Tablo 5: Radikal prostatektomi patoloji sonuçları ve yanlış sınıflandırma

		Tüm Olgular (n=211)	Soloway (n=137)	Klotz (n=118)	D'Amico (n=108)
		Min-Max (Ort±SS)	Min-Max (Ort±SS)	Min-Max (Ort±SS)	Min-Max (Ort±SS)
Tanı Yaşı		44-79 (63,10±64)	44-79 (62,87±7,24)	44-79 (63,43±64)	44-79 (62,61±7,19)
Preop PSA		1,20-93 (14,12±14,68)	1,20-15 (7,19±2,92)	1,20-14 (6,59±6,17)	10-1,20 (6,15±2,05)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Klinik Evre	T1c	89 (%42,2)	74 (%54)	65 (%55,1)	61 (%56,5)
	T2a	89 (%42,2)	55 (%40,1)	51 (%43,2)	47 (%43,5)
	T2b	33 (%15,6)	8 (%5,8)	2 (%1,7)	-
Preop Gleason Skor	2-6	171 (%81)	137 (%100)	117(%99,2)	108 (%100)
	7 (3+4)	28 (%13,3)	-	1 (%0,8)	-
	7 (4+3)	5 (%2,4)	-	-	-
	8-10	7 (%3,3)	-	-	-
KDY		76 (%36)	32 (%23,4)	26 (%22)	22 (%20,3)
SVT		33 (%15,6)	7 (%5,1)	5 (%4,2)	5 (%4,6)
LNT		9(%4,3)	1(%0,7)	1(%0,8)	-
Patolojik Gleason Skor	2-6	105 (%49,8)	82 (%59,9)	72 (%61)	69 (%63,9)
	7 (3+4)	68 (%32,2)	43 (%31,4)	36 (%30,5)	32 (%29,6)
	7 (4+3)	25 (%11,8)	9 (%6,6)	9 (%7,6)	6 (%5,6)
	8-10	13 (%6,2)	3 (%2,2)	1 (%0,8)	1 (%0,9)
Patolojik Evre	pT0	1 (%0,5)	1 (%0,7)	1 (%0,8)	1 (%0,9)
	pT2a	47 (%22,3)	36 (%26,3)	35(%29,7)	33 (%30,6)
	pT2b	73 (%34,6)	57 (%41,6)	46 (%39)	42 (%38,9)
	pT2c	13 (%6,2)	12 (%8,8)	10 (%8,5)	10 (%9,3)
	pT3a	44 (%20,9)	25 (%18,2)	21 (%17,8)	17 (%15,7)
	pT3b	30 (%14,2)	7 (%5,1)	5 (%4,2)	5 (%4,6)
	pT4a	3 (%1,4)	-	-	-
Yanlış Sınıflama(*)					
Sayı (%)		-	65(%47,4)	54 (%45,7)	46(%42,5)
%95 CI		-	40.4-54.4	38.9-54.1	34.6-50.2

(*) Yanlış sınıflandırma kriterleri; KDY, SVT, LNT ve yüksek grade prostat kanseri (patolojik gleason skoru= 7-10 (klotz grubuna göre yaş≥70 ise gleason skoru7(3+4) olanlar yanlış sınıflamaya dahil değildir.)) olarak tanımlandı.

Soloway, Klotz ve D'Amico aktif izlem protokollerine göre gruplandırılan hastaların histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde yüksek evre (KDY, SVT ve LNT) prostat ca oranları sırasıyla % 29,2 - %27 - %24,3, yüksek grade prostat ca oranları ise sırasıyla %41,1 - %38,9 - %36,1 olarak tespit edildi. Buna göre aktif izlem protokollerinin yanlış sınıflandırma oranları sırasıyla %47,4 - % 45,7 - % 42,5 olarak bulunmuş olup, hasta seçim kriterleri en sıkı olan D'Amico aktif izlem protokolünün yanlış sınıflandırma oranı diğerlerine göre daha düşük olarak saptandı.(Tablo 4.)

Tablo 6: Gruplarda Yanlış sınıflandırmaya göre yüksek evre ve gleason skoru dağılımları

	Yanlış Sınıflandırma	
	Var	Yok
	n (%)	n (%)
Sloway Grubu		
SadeceYG	33 (%50,8)	72 (%100)
Sadece YE	10 (%15,4)	0 (%0)
YE ve YG	22 (%33,8)	0 (%0)
Klotz Grubu		
SadeceYG	27 (%50,0)	64 (%100)
Sadece YE	8 (%14,8)	0 (%0)
YE ve YG	19 (%35,2)	0 (%0)
D'Amico Grubu		
SadeceYG	23 (%50,0)	62 (%100)
Sadece YE	7 (%15,2)	0 (%0)
YE ve YG	16 (%34,8)	0 (%0)

(YG: yüksek grade, YE: yüksek evre(KDY,SVT,LNT))

Soloway grubu olgularda; yanlış sınıflandırma olan olguların %15,4'ünde sadece yüksek evre iken, %50,8 i sadece yüksek grade, %33,8 i ise hem yüksek grade hem de yüksek evreye sahip olgular olarak tespit edilmiştir.

Klotz grubu olgularda; yanlış sınıflandırma olan olguların %14,8'ünde sadece yüksek evre iken, %50 si sadece yüksek grade, %35,2 si ise hem yüksek grade hem de yüksek evreye sahip olgular olarak tespit edilmiştir.

D'Amico grubu olgularda; yanlış sınıflandırma olan olguların %15,2'sinde yüksek evre iken, %50 si sadece yüksek grade, %34,8 i ise hem yüksek grade hem de yüksek evreye sahip olgular olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7 : Gruplardaki nüks ve ex oranları dağılımı

		Soloway	Klotz	D'Amico
		n (%)	n (%)	n (%)
Nüks	Sayı (%)	16 (%11,6)	13 (%11,0)	11 (%10,2)
	%95 CI	7.1-16.1	6,3-15.9	5,4-15,0
Ölüm	Sayı (%)	10 (%7,3)	8 (%6,8)	7 (%6,5)
	%95 CI	3.7-10.9	3.0-10.6	2.6-10.4
Ölüm	Prostat	2 (%1,4)	2 (%1,6)	1 (%0,9)
Sebebi	Diğer	8 (%5,9)	6 (%5,2)	6 (%5,6)

Soloway, Klotz ve D'Amico gruplarında nüks oranları benzer oranlarda olup aralarında anlamlı farklılık görülmemektedir. Nüks oranları Soloway grubunda %11,6 (%95 CI 7.1-16.1); Klotz grubunda %11,0 (%95 CI 6.3-15.9); D'Amico grubunda %10.2 (%95 CI 5.4-15) şeklinde dağılmaktadır.

Soloway, Klotz ve D'Amico gruplarında ölüm oranları benzer oranlardadır, aralarında anlamlı farklılık görülmemektedir. Ölüm oranları Soloway grubunda %7,3

(%95 CI 3.7-10.9); Klotz grubunda %6,8(%95 CI 3.0-10.6); D'Amico grubunda %6,5 (%95 CI 2.6-10.4) şeklinde dağılmaktadır.

Soloway, Klotz ve D'Amico gruplarında prostata bağlı ölüm oranları benzer oranlardadır. Prostata bağlı ölüm oranları Soloway grubunda %1,4; Klotz grubunda %1,6; D'Amico grubunda %0,9 şeklinde dağılmaktadır.

Tablo 8: Takip süreleri ve nükse kadar geçen sürelerin dağılımı

	Soloway	Klotz	D'Amico
Takip Süresi (ay)			
Min-Max	13-120	13-118	13-118
Ort±SS	63,93±32,26	63,93±31,68	61,75±31,92
Medyan	68	68,50	62
Range	107	105	105
Nükse Kadar Geçen Süre			
Min-Max	9-48	9-48	9-48
Ort±SS	21,87±12,19	24,17±12,87	25,10±13,79
Medyan	17	19	19
Range	39	39	39

Soloway grubu olguların;

Takip süreleri 13 ile 120 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 63,93±32,26 aydır..

Nükse kadar geçen süre 19 ile 48 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 21,87±12,19 aydır.

Klotz grubu olguların; Takip süreleri 13 ile 118 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 63,93±31,68 aydır.

Nükse kadar geçen süre 19 ile 39 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 24,17±12,87 aydır.

D'Amico grubu olguların;

Takip süreleri 13 ile 118 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 61,75±31,92 aydır.

Nükse kadar geçen süre 19 ile 39 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 25,10±13,79 aydır.

Tablo 9: Prostat Ca'lı Soloway Protokolüne Uygun Olgularda Yüksek Evre'ye Göre Değerlendirmeler

Prostat Soloway (uygun)	Ca	Yüksek Evre		p
		Yok n (%)	Var n (%)	
Klinik Evre	T1c	61 (%58,1)	13 (%40,6)	0,081
	T2a	40 (%38,1)	15 (%46,9)	
	T2b	4 (%3,8)	4 (%12,5)	
Gleason Skor	Düşük Gleason(≤6)	72 (%68,6)	10 (%31,3)	0,001**
	Yüksek Gleason(>6)	33 (%31,4)	22 (%68,8)	
Yaş	50-59	32 (%32)	10 (%31,3)	0,493
	60-69	52 (%52)	14 (%43,8)	
	≥ 70	16 (%16)	8 (%25)	
Nüks	Yok	96 (%91,4)	25 (%78,1)	0,040*
	Var	9 (%8,6)	7 (%21,9)	
Ölüm Sebebi	Prostat	1 (%14,3)	1 (%33,3)	-
	Diğer	6 (%85,7)	2 (%66,7)	
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
+Preop PSA		7,15±2,94 (6,80)	7,30±2,91 (6,45)	0,776

Ki-Kare test kullanıldı

+Mann-Whitney U test

**p<0,01

*p<0,05

Soloway grubu olgularda;

Yüksek evreye göre klinik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yüksek evreye göre patolojik gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$); Yüksek evre olmayan olguların gleason skoru düşük oranda saptanırken; yüksek evre olgularının gleason skorları da yüksek oranda görülmektedir.

Yüksek evreye göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yüksek evreye göre preop PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yüksek evreye göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Yüksek evre görülen olgularda nüks oranı anlamlı düzeyde yüksektir.

Prostata bağlı ölüm görülen yalnızca 2 olgu bulunduğundan dolayı yüksek evreye göre ölüm sebebi değerlendirmesi yapılamamıştır.

Tablo 10: Prostat Ca'lı Klotz'a Uygun Olgularda Yüksek Evre'ye Göre Değerlendirmeler

Prostat Ca Klotz (uygun)		Yüksek Evre		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Klinik Evre	T1c	54 (%59,3)	11 (%40,7)	0,130
	T2a	37 (%40,7)	14 (%51,9)	
	T2b	0 (%0)	2 (%7,4)	
Gleason Skor	Düşük Gleason(≤ 6)	64 (%70,3)	8 (%29,6)	0,001**
	Yüksek Gleason(>6)	27 (%29,7)	19 (%70,4)	
Yaş	50-59	25 (%29,1)	8 (%29,6)	0,506
	60-69	44 (%51,2)	11 (%40,7)	
	≥ 70	17 (%19,8)	8 (%29,6)	
Nüks	Yok	83 (%91,2)	22 (%81,5)	0,156
	Var	8 (%8,8)	5 (%18,5)	
Ölüm Sebebi	Prostat	1 (%20)	1(%33,3)	-
	Diğer	4 (%80)	2 (%66,7)	
		Ort $\pm$ SS (Medyan)	Ort $\pm$ SS (Medyan)	
+Preop PSA		6,53 $\pm$ 2,43 (6,40)	6,78 $\pm$ 2,80 (5,90)	0,843

Ki-Kare test kullanıldı

+Mann-Whitney U test

**p<0,01

Klotz grubu olgularda;

Yüksek evreye göre klinik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Yüksek evreye göre patolojik gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,01); Yüksek evre olmayan olguların gleason skoru düşük oranda saptanırken; yüksek evre olgularının gleason skorları da yüksek oranda görülmektedir.

Yüksek evreye göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yüksek evreye göre preop PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yüksek evreye göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla beraber ($p>0,05$); yüksek evre görülen olgularda ki nüks oranının yüksekliği dikkat çekicidir. Nüks 13 olguda görüldüğünden dolayı anlamlı bulunmadığı daha geniş serilerde anlamlı olabileceği tahmin edilmektedir.

Prostata bağlı ölüm görülen yalnızca 2 olgu bulunduğundan dolayı yüksek evreye göre ölüm sebebi değerlendirmesi yapılamamıştır.

Tablo 11: Prostat Ca'lı D'Amico'ya Uygun Olgularda Yüksek Evre'ye Göre Değerlendirmeler

Prostat Ca D'Amico (uygun)		Yüksek Evre		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Klinik Evre	T1c	50 (%58,8)	11 (%47,8)	0,345
	T2a	35 (%41,2)	12 (%52,2)	
Gleason Skor	Düşük Gleason(≤6)	62 (%72,9)	7 (%30,4)	0,001**
	Yüksek Gleason(>6)	23 (%27,1)	16 (%69,6)	
Yaş	50-59	25 (%31,3)	8 (%34,8)	0,817
	60-69	44 (%55)	11 (%47,8)	
	≥ 70	11 (%13,8)	4 (%17,4)	
Nüks	Yok	78 (%91,8)	19 (%82,6)	0,198
	Var	7 (%8,2)	4 (%17,4)	
Ölüm Sebebi	Prostat	0 (%0)	1 (%33,3)	-
	Diğer	4 (%100)	2 (%66,6)	
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Preop PSA		6,16±2,03 (6,15)	6,11±2,16 (5,60)	0,848
Ki-Kare test kullanıldı		+Mann-Whitney U test		**p<0,01

D'Amico grubu olgularda;

Yüksek evreye göre klinik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

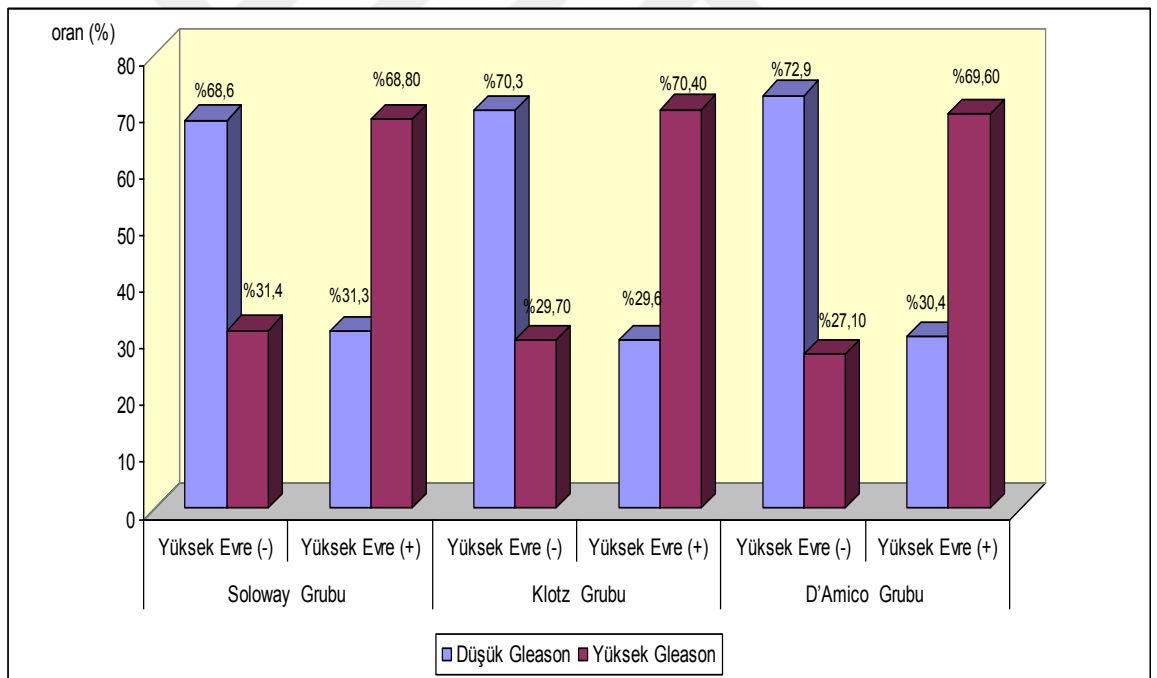
Yüksek evreye göre patolojik gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p<0,01); Yüksek evre olmayan olguların gleason skoru düşük oranda saptanırken; yüksek evre olgularının gleason skorları da yüksek oranda görülmektedir.

Yüksek evreye göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

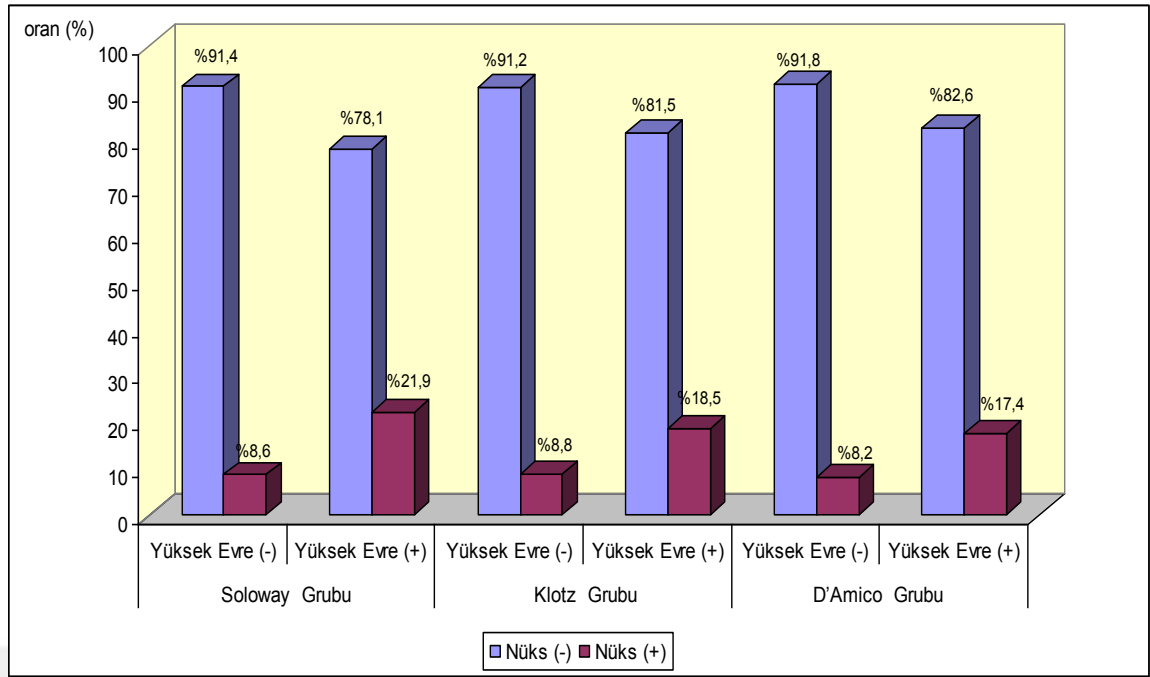
Yüksek evreye göre preop PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Yüksek evreye göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakla beraber ($p>0,05$); yüksek evre görülen olgularda ki nüks oranının yüksekliği dikkat çekicidir. Nüks 11 olguda görüldüğünden dolayı anlamlı bulunmadığı daha geniş serilerde anlamlı olabileceği tahmin edilmektedir.

Prostata bağlı ölüm görülen yalnızca 1 olgu bulunduğundan dolayı yüksek evreye göre ölüm sebebi değerlendirmesi yapılamamıştır.



Grafik 1: Gleason skoruna göre yüksek evre oranlarının dağılım grafiği



Grafik 2 : Yüksek evreye göre nüks oranlarının dağılım grafiği

Tablo 12: Gruplarda Gleason skoruna göre nüks ve ex değerlendirmeleri

		Gleason Skoru		P	
		Düşük Skor	Gleason Yüksek Skor		Gleason
		n (%)	n (%)		
Prostat Ca Sloway Grubu					
Nüks		8 (%9,8)	8 (%14,5)	0,392	
Ölüm		5 (%6,1)	5 (%9,1)	0,509	
Ölüm Sebebi	Prostat	0 (%0)	2 (%40,0)	-	
	Diğer	5 (%100)	3 (%60,0)		
Prostat Ca Klotz Grubu					
Nüks		6 (%8,3)	7 (%15,2)	0,244	
Ölüm		4 (%5,6)	4 (%8,7)	0,710	
Ölüm Sebebi	Prostat	0 (%0)	2 (%50,0)	-	
	Diğer	4 (%100)	2 (%50,0)		
Prostat Ca D'Amico Grubu					
Nüks		5 (%7,2)	6 (%15,4)	0,179	
Ölüm		4 (%5,8)	3 (%7,7)	0,701	
Ölüm Sebebi	Prostat	0 (%0)	1 (%33,3)	-	
	Diğer	4 (%100)	2 (%66,7)		

Ki kare test ve Fisher's exact test kullanıldı

Soloway grubu olgularda;

Gleason skoruna göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); düşük gleason skoru olan olguların %9,8'inde; yüksek gleason skoruna sahip olguların ise %14,5'inde nüks tespit edilmiştir.

Gleason skoruna göre ölüm görülme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); düşük gleason skoru olan olguların %6,1'inde; yüksek gleason skoruna sahip olguların ise %9,1'inde ölüm tespit edilmiştir.

Prostat bağlı ölüm görülen 2 olguda yüksek gleason skoruna sahiptir.

Klotz grubu olgularda;

Gleason skoruna göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); düşük gleason skoru olan olguların %8,3'ünde; yüksek gleason skoruna sahip olguların ise %15,2'sinde nüks tespit edilmiştir.

Gleason skoruna göre ölüm görülme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); düşük gleason skoru olan olguların %5,6'sında; yüksek gleason skoruna sahip olguların ise %8,7'sinde ölüm tespit edilmiştir.

Prostat bağlı ölüm görülen 2 olguda yüksek gleason skoruna sahiptir.

D'Amico grubu olgularda;

Gleason skoruna göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); düşük gleason skoru olan olguların %7,2'sinde; yüksek gleason skoruna sahip olguların ise %15,4'ünde nüks tespit edilmiştir.

Gleason skoruna göre ex görülme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); düşük gleason skoru olan olguların

%5,8'inde; yüksek gleason skoruna sahip olguların ise %7,7'sinde ölüm tespit edilmiştir.

Bu grupta Prostat bağlı ölüm görülen 1 olgu bulunmakta bu olguda yüksek gleason skoruna sahiptir.

Tablo 13: Gruplarda Yanlış sınıflandırmaya göre nüks ve ölüm değerlendirmeleri

		Yanlış Sınıflandırma		P
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Prostat Ca Sloway Grubu				
Nüks		10 (%15,4)	6 (%8,3)	0,199
Ölüm		6 (%9,2)	4 (%5,6)	0,409
Ölüm Sebebi	Prostat	2 (%33,3)	0 (%0)	-
	Diğer	4 (%66,7)	4 (%100)	
Prostat Ca Klotz Grubu				
Nüks		9 (%16,7)	4 (%6,3)	0,072
Ölüm		5 (%9,3)	3 (%4,7)	0,467
Ölüm Sebebi	Prostat	2 (%40,0)	0 (%0)	-
	Diğer	3 (%60,0)	3 (%100)	
Prostat Ca D’Amico Grubu				
Nüks		7 (%15,2)	4 (%6,5)	0,136
Ölüm		4 (%8,7)	3 (%4,8)	0,456
Ölüm Sebebi	Prostat	1 (%25,0)	0 (%0)	-
	Diğer	3 (%75,0)	3 (%100)	

Ki kare test ve Fisher's exact test kullanıldı

Soloway grubu olgularda;

Yanlış sınıflandırmaya göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yanlış sınıflandırılan olguların %15,4'ünde; yanlış sınıflandırılmayan olguların ise %8,3'ünde nüks görülmektedir.

Yanlış sınıflandırmaya göre ölüm oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yanlış sınıflandırılan olguların %9,2'sinde; yanlış sınıflandırılmayan olguların ise %5,6'sında nüks görülmektedir.

Prostata bağlı ölüm görülen 2 olgu yanlış sınıflandırma olan gruptadır.

Klotz grubu olgularda;

Yanlış sınıflandırmaya göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yanlış sınıflandırılan olguların %16,7'sinde; yanlış sınıflandırılmayan olguların ise %6,3'ünde nüks görülmektedir.

Yanlış sınıflandırmaya göre ölüm oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yanlış sınıflandırılan olguların %9,3'ünde; yanlış sınıflandırılmayan olguların ise %4,7'sinde nüks görülmektedir.

Prostata bağlı ölüm görülen 2 olgu yanlış sınıflandırma olan gruptadır.

D'Amico grubu olgularda;

Yanlış sınıflandırmaya göre nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yanlış sınıflandırılan olguların %15,2'sinde; yanlış sınıflandırılmayan olguların ise %6,5'inde nüks görülmektedir.

Yanlış sınıflandırmaya göre ölüm oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yanlış sınıflandırılan olguların %8,7'sinde; yanlış sınıflandırılmayan olguların ise %4,8'inde nüks görülmektedir.

Prostata bağlı ölüm görülen 1 olgu yanlış sınıflandırma olan gruptadır.



TARTIŞMA VE SONUÇ

Erkeklerde en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerde 2. sırada olmasına rağmen prostat kanserinin en uygun tedavisinin ne olduğu konusu hala tartışmalıdır. PSA'nın 1980'li yıllarda prostat kanseri tanısında kullanıma başlanması ve prostat biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle prostat kanseri daha sık, daha erken yaşta ve daha erken evrede tanınmaya başlamıştır. PSA'nın kullanılmaya başladığı dönemden önce lokal hastalığın sıklığı %20'lerde iken, bu oran günümüzde %70'i aşmıştır (111).

Prostat kanseri tedavisinde farklı tedavi ve izlem yöntemleri mevcuttur. Genel olarak lokalize hastalığın tedavisinde radikal prostatektomi standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca eksternal radyoterapi, brakiterapi gibi farklı radyasyon tedavileri de radikal prostatektomi kadar olmasa da yüksek kür başarısı oranlarıyla son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte organa sınırlı hastalıkta bu tedavi alternatiflerine bağlı gelişen morbiditeler ve hayat kalitesinin bozulması, belki de mortal seyretmeyecek bir hastalık için oluşan “fazladan tanı” ve “fazladan tedavi” kavramlarını sonuç olarak “aktif izlem”in haklı gerekçelerle gündeme gelmesine sebep olmuştur. Günümüzde prostat kanserinde aktif izlem oldukça popüler bir yaklaşım şekli olmakla birlikte, uygun hastaların seçiminde ve seçilen hastaların takibinde kullanılacak kriterlerle ilgili ciddi tereddütler mevcuttur.

Marc C. ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada radikal prostatektomi yapılmış 2837 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İki farklı aktif izlem protokolüne göre klinik özellikleri uygun olduğu tespit edilen hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında yanlış sınıflandırılan hasta oranları %26-35 arasında olduğu saptanmıştır(113). Roemeling S. ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise aktif izlem kriterlerine uygun bulunan fakat tanı konulduğunda RP uygulanan 136 hastanın patolojik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların %6,2 sinde yüksek evre, %17,5'inde ise yüksek gleason skoru tespit edilmiştir(114). Jeldres ve arkadaşları

klirik olarak anlamlı olmayan hastalık için Epstein lutn karşılayan erkeklerde %24 yüksek grade ve %8 yüksek evre oranı bildirmiştir(115).

Nazareno ve ark. nın yapmış olduğu bir diğer çalışmada retrospektif olarak D'Amico ve Klotz'unda olduğu 5 farklı aktif izlem protokolüne göre RRP yapılmış 4308 hasta değerlendirilmiştir. Aktif izleme uygun olduğu öngörülen hasta gruplarının operasyon sonrası patoloji raporları değerlendirildiğinde yüksek evre ve/veya yüksek gleason skoruna sahip olma oranları %56-%39 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu alışma grubunun önerdiği aktif izlem kriterleri(PSA<4ng/ml, cT1 ve gleason skoru<7) baz alındığında ise yanlış sınıflama oranı(%7,2) anlamlı derecede azalmıştır. Ancak bununla birlikte aktif izleme uygun hasta oranı ise %6,9 'a dşmştir.(112).

Çalışmamızda ise D'Amico, Koltz ve Soloway aktif izlem kriterlerine göre oluşturulan gruplarda yanlış sınıflandırma oranları sırasıyla %42,4-%45,7-%47,4 olarak tespit edildi. Yanlış sınıflamanın en önemli sebebi biyopsi sonuçlarındaki prostat kanseri grade' si ile ilgili olup radikal prostatektomi patoloji gleason skorlarına göre sırasıyla %36,1-%38,9-%40,1'inde düşük grade rapor edildiği saptandı. TRUS biyopsi materyali prostat kanserinin heterojen ve multifokal olması nedeniyle tümörün prostat dokusundaki yaygınlığını veya gerçek Gleason grade'i ile ilgili kesin bilgiyi veremeyebilir. Kanser nodülünün kendi içerisinde, örneğin merkez ve periferinin farklı grade kanserden oluşuyor olması nedeniyle biyopsi iğnesi her iki paterni de ihtiva edebileceği gibi sadece perifer ya da merkez tarafındaki düşük veya yüksek grade elemanları ihtiva edebilir(116). Bu nedenle biyopsiye bağlı olarak hem düşük, hem de yüksek derecelendirme mümkün olabilir (117).

Prostat kanserinin infiltratif özellikli olması ya da glandların şekil ve boyutlarının önemli varyasyonlar göstermesi biyopsi rneklemelelerinin yanlış derecelendirilmesinin diğer bir sebebidir (118). Bu nedenle patolog için kesin sonuç açısından radikal prostatektomi spesimenlerinin incelenmesi altın standarttır.

Bir çok çalışmada biyopsi ve prostatektomi spesimenleri arasındaki Gleason skorlarının korelasyonu araştırılmıştır (118,119). alışmalar göstermiştir ki, biyopsideki Gleason grade'i ile radikal prostatektomi spesimenleri arasındaki

Gleason grade'i karşılaştırıldığında biyopside yaklaşık %27-57 oranında düşük Gleason grade'i rapor edildiği sonucuna varılmıştır (120,121).

Dall'Era MA. ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada aktif izlemten tedaviye geçişteki en önemli sebebin belirli aralıklarla tekrarlanan prostat biyopsilerindeki gleason grade'lerinde ki artış olduğu saptanmış olup aktif izlemten tedaviye geçişteki bu oran %38 olarak rapor edilmiştir(122). Benzer şekilde Carter ve ark. (97) yapmış oldukları başka bir çalışmada da bu oran %30 olarak tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında, tümör grade' i eğer başlangıçta daha doğru tespit edilirse aktif izleme alınması düşünülen hastaların yaklaşık %30'unun aktif izlem yerine tedavi edilerek kür şansını kaybetme riski önlenebileceği kanısındayız.

PRM ve serum PSA düzeyleri prostat kanseri taramasında ilk başvuru tanı yöntemleridir. Prostat kanserinin teşhis ve evrelendirilmesinde subjektif bir yöntem olan PRM'nin sensitivitesinin düşük olduğu bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır (80,118,123). PRM'nin düşük hassasiyetine sebep olan birçok faktör mevcuttur: bu faktörlerden birtanesi birçok kanser odağının küçük olmasıdır. Prostatın ön ya da orta bölgelerinde bulunan lezyonların PMR ile tespiti her zaman mümkün olmayabilir.(118). Prostatektomi spesmenlerindeki tümör lokalizasyonları ile PRM bulgularını karşılaştıran çalışmalar(80,118)yapılmış olup Öbek ve arkadaşları (118) tek taraflı PRM bulgusu prostat kanseri şüphesi olan hastalarının; %96'sında aynı tarafta, %4'ünde ise karşı tarafta da biyopsiyle tümör saptarken, radikal prostatektomi spesimeninde sadece %27'sinde aynı tarafa sınırlı, bununla birlikte %63'ünde ise iki taraflı tümör olduğunu bildirmişlerdir. Öbek ve arkadaşları çalışmalarında tek taraflı normal dışı PRM bulgusu olan hastalarının %42'sinde radikal prostatektomi patoloji raporunun ekstrakapsüler tümör yayılımı gösterdiğini ve bunların %36'sında ekstrakapsüler tümör yayılımının PRM'nin benign olarak yorumladığı prostat tarafında olduğunu ifade etmişlerdir(118). Partin ve ark.'nın (133) yapmış olduğu bir çalışmada ise prostat kanserinde organa sınırlı olma durumunu tayin etmede PRM'nin sensitivite ve spesifitesi araştırılmıştır. Tüm PRM ve radikal prostatektomiler tek bir ürolog tarafından, patolojik değerlendirme de tek bir patolog tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada PRM'nin prostat kanserinin organa sınırlı olduğunu düşündürdüğü, 565 olgunun %52'sinde organa sınırlı hastalık

saptanırken %31’inde kapsül dışı tutulum ve %17’sinde seminal vezikül ya da lenf nodu tutulumu bulunmuştur. Aynı çalışmada PRM’de ekstrakapsüler tutulumdan şüphelenilen 36 erkeğin %19’unda organa sınırlı hastalık, %36’sında kapsül dışı tutulum ve %45’inde seminal vezikül ya da lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Bu durum yalnız PRM ile organa sınırlı hastalığı öngörebilmek için %52’lik bir sensitivite ve %82’lik bir spesifiteyi göstermektedir. Bizim çalışmamızda PRM ile hastalığın organ sınırlı olup olmadığını değerlendirdiğimizde PRM’de lokalize prostat kanseri olduğu öngörülen hastaların radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre Soloway, Klotz ve D’Amico kriter grubunda sırasıyla %21,3-%22,8-%23,3’ünde lokal ileri hastalık tespit edilmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alınarak hastaların aktif izleme uygun olma olasılığı incelendiğinde: PRM ile %21,3 ile %23,3 arasında , gleason grade’ine göre ise %36,1 ile %40,1 arasında yanlış sınıflandırıldığı tespit edilmiş olup, aktif izlem kriterlerinden PRM ile hastalığın organa sınırlı olma olasılığının, hastalığın grade’ine göre daha iyi tahmin edilebildiği söylenebilmekle birlikte yine de bu yanlış tahmin oranları oldukça yüksektir.

Aktif izlemde nihai nokta elbette patolojik evre olmayıp, bu protokole alınan hastalarda biyokimyasal nüks, metastaz ve kansere bağlı ölüm nihai noktadır. Radikal prostatektomi tecrübeli klinisyenlerce yapıldığı takdirde hastanın yaşam kalitesini hemen hemen hiç bozmadan hastalığı tam olarak tedavi edebilmekteyken(124), hastayı aktif izleme olarak tam kür şansını riske atmak günümüzde halen tartışma konusudur. Warlick C. ve ark. nın yapmış olduğu bir çalışmada düşük riskli prostat kanseri olan ve ortalama takip süresi 26,5 ay olan aktif izlem sonrası radikal prostatektomi olmuş 38 hasta ile tanı konulduğu anda radikal prostatektomi yapılmış benzer özelliklerdeki 150 hastanın sonuçlarını karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada prostat kanseri cerrahisinin ertelenmesinin iyileşme olasılığını riske atmadığı kanısına varılmakla birlikte çalışma grupları arasındaki belirgin hasta sayısı farkı elde edilen sonucun güvenilirliğini azaltmaktadır(125). Toronto aktif izlem çalışmasında ise aktif izleme alınan 299 hastadan progresyon belirtisi olduğu saptanan ve radikal prostatektomi uygulanan 24 hastanın 14(%58)’ünde pT3 ve ikisinin (%8) N1 hastalığı olduğu tespit edilmiş olup bu oranlar oldukça yüksektir(96). Bu durum biyokimyasal nüks ve hastaların şifa şansını kaybetme riski altında olduğunu göstermektedir (126,127,128). Van As N.J.

ve ark. nın yapmış olduğu 326 hastadan oluşan bir aktif izlem çalışmasında ise ortalama 22 aylık takip sonucunda 65 hasta (%20) radikal tedavi görmüştür. Bu hastalardan 18'i(%6) radikal prostatektomi, 45'i(%14) RT ve ikisi(%0,6) brakiterapi ile tedavi edilmiştir. Radikal prostatektomi yapılmış hastaların tümünde gleason skoru ≤ 7 olup, 6 hastada cerrahi sınır pozitif ve 2 hastada da SVT tespit edilmiştir. Takip süreleri kısa olmasına rağmen hastaların %5'inde biyokimyasal nüks gelişmiş olup hastalığa bağlı ölüm olmamıştır(129). Marc C. ve ark.' nın yapmış olduğu bir araştırmada ise radikal prostatektomi yapılmış 2837 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş olup San Francisco ve Johns Hopkins Üniversitesi aktif izlem kriterlerine göre incelenmiştir. Kriterleri karşılayan sırasıyla 1375 ve 125 hastanın radikal prostatektomi patolojilerinde yüksek evre ve yüksek gleason skoru olanlar ile biyokimyasal nüks arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ortalama 36 aylık takip yapılan bu çalışmada San Francisco ve Johns Hopkins kriterlerini karşılayan grup ile sadece San Francisco ölçütünü karşılayan gruptabiyokimyasal nüks olmayan hastaların oranları benzerdi (sırasıyla %92 ve %90). Aktif izlem kriterini karşılamayan hastaların 5 yıllık biyokimyasal nüks (BKN) oranı %25 olup 2 kriteri karşılayan hastalardan anlamlı ölçüde daha yüksekti. Ayrıca San Francisco grubunda yüksek evre ve yüksek gleason skoru ile biyokimyasal nüks arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Johns Hopkins grubunda ise bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değilken, eğilimler tek değerlikenli analizde anlamlılığa yaklaşmıştır ve bu, araştırmacılara göre yüksek ihtimalle küçük örnek büyüklüğünün bir yansıması olduğu belirtilmiştir (113).

Bizim alışmamızda hastaların ortalama takip süreleri Soloway grubunda olan hastalarda 63 ay, Klotz grubunda olan hastalarda 63 ay ve D'Amico grubunda olan hastalarda 61 ay olup BKN tespit edilen hasta sayıları sırasıyla 16(%11,6), 13(%11), 11(%10,2) ve nükse kadar geçen sürelerin dağılımı ise sırasıyla ortalama 21, 24 ve 25 ay idi. BKN oranları açısından Soloway, Klotz ve D'Amico grupları arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiş olup, yüksek evreyle BKN arasındaki ilişkiye bakıldığında Soloway grubunda yüksek evre tespit edilenlerde BKN oranı %21,9 olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Klotz ve D'Amico gruplarında ise yüksek evreye göre BKN oranları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamakla beraber ($p>0,05$); yüksek evre olgularda ki BKN oranının yüksekliği dikkat çekicidir. Radikal prostatektomi patolojilerindeki gleason grade'i ile BKN arasındaki ilişkiye bakıldığında ise

Soloway, Klotz ve D'Amico gruplarında yüksek gleason grade'i olan hastalarda BKN oranı, düşük gleason grade'i olan hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Üç aktif izlem grubunda da yanlış sınıflandırılan hastalardaki BKN oranları ile aktif izlem kriterlerini karşılayan hastalardaki BKN oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte ($p>0,05$), yanlış sınıflandırılan hastalarda bu oranlar daha yüksek bulunmuştur. Prostat kanserine bağlı ölümlere bakıldığında ise: Soloway ve Klotz grubunda 2, D'Amico grubunda ise 1 hastada prostat kanserine bağlı ölüm meydana gelmiş olup bu hastaların hepsi de yanlış sınıflandırılan grupta yer almaktadır.

Tüm bu bulguların ışığında aktif izleme uygun hasta seçiminde ciddi sıkıntılar olduğu aşıkardır. Bunun yanında aktif izleme alınan hastaların nasıl takip edileceği ile ilgili de tam bir konsensus olmayıp, bunların hepsi hastalarda psikolojik sıkıntılara yol açabileceği de göz ardı edilmemelidir. Her ne kadar hasta ile iyi iletişim kurulup yeterli bilgi verildiğinde herhangi bir psikolojik sorun olmayacağını savunan çalışmalar olsa da(130,131), Amerika Birleşik Devletleri Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (USA Surveillance Epidemiology and End Results) kayıtlarında klinik açıdan lokalize hastalığı olan 2365 erkekte hastaların kendi kendilerine uyguladıkları bir anket çalışmasında hiç tedavi almayanlara(230 hasta) göre aktif tedavi alan hastalar anlamlı olarak daha fazla memnuniyet bildirmiştir(133).

Sonuç olarak; aktif izlem prostat kanserinde popüler bir yaklaşım olmasına rağmen, mevcut kriterler uygun hasta seçimi için yeterli değildir. Prostat kanseri tanısı konulmuş hastalardan aktif izleme uygun olanları belirlemede kullanılmak üzere mevcut kriterlerin gözden geçirilmesi ve daha güvenilir ayırt edici kriterlerin bulunması gerekmektedir. Henüz yeterli takip süresine sahip randomize çalışmalar olmadığı için bilimsel olarak aktif izlem sadece iyi seçilmiş uygun hasta grubuna önerilmeli, hastalar mevcut belirsizlikler konusunda bilgilendirilerek hastalığıyla ilgili uygulanabilecek tüm tedavi seçenekleri sunulmalı ve karar hastaya bırakılmalıdır.

ÖZET

Amaç

Prostat kanserinde son dekatta popülarite kazanmış olan aktif izlemde amaç hastaların küratif tedavi şansını kaybetmeden aşırı veya gereksiz tedavi edilmiş hasta sayısını azaltmaktır. Çalışmamızda prostat kanseri (PCa) tanısıyla radikal retropubik prostatektomi (RRP) uygulanmış hastalar, literatürde önerilen farklı aktif izlem protokollerine göre retrospektif olarak incelenerek, kriterlerin uygulanabilirliği değerlendirildi.

Yöntem

Kliniğimizde 2000-2009 yılları arasında PCa tanısıyla RRP uygulanmış ve kayıtları yeterli olan 211 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların preoperatif uygun serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, klinik evre ve biopsideki gleason skoru özellikleri dikkate alınarak üç farklı aktif izlem protokolü (D'Amico, Klotz, Soloway) için uygun olanlar ayrı ayrı belirlendi. Patoloji sonuçlarına göre yüksek gleason skoru (gleason skor ≥ 7), extrakapsüller yayılım (EKY), seminal vezikül(SVT) ve/veya Lenf Nodu tutulumu (LNT) araştırılarak protokollerin yanlış sınıflandırma oranları saptandı. Yanlış sınıflandırılan gruplar biyokimyasal nüks(BKN) ve prostata bağlı ölüm açısından değerlendirildi.

Bulgular

Değerlendirmeye alınan RRP yapılmış 211 hastadan sırasıyla 108 (%51,1)'i, 118 (%55,9)'i ve 137 (%64,9)'si D'Amico, Klotz ve Soloway kriterlerine göre uygun olarak tesbit edildi. Aktif izlem protokollerine göre gruplandırılan hastaların histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde D'Amico, Klotz ve Soloway gruplarında sırasıyla EKY %16,9-% 20,3-%23,4, SVT %4,7- %4,2-%5,1, LNT %0-%0,8-%0,7, gleason skoru ≥ 7 %36,1-%37,8-%40 olarak tespit edildi. Yanlış sınıflandırma oranları ise sırasıyla %42,4- %46,5 ve %47,4 olarak saptandı. Yanlış sınıflandırılan gruplarda BKN oranları sırasıyla %15,2, %16,7 ve %15,4 olup, kriterleri karşılayanlara göre bu oranlar yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdı($p>0,05$). Prostata bağlı ölüm oraları ise sırasıyla %0,92, %1,69 ve %1,45 olup olguların tümü yanlış sınıflandırılan gruplardaki hastalardı.

Sonuç

Çalışmamızda prostat kanserinde aktif izleme alınacak hasta seçimi için D'Amico kriterlerinin en az yanlış sınıflandırma oranına sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte gerek protokole uygun hasta sayısının az olması gerekse de tanı konulduğu anda radikal tedavi gerektiren hasta oranının yüksek olması aktif izlemin mevcut kriterlerle uygulanabilirliğini azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, aktif izlem, gleason skoru.



SUMMARY

Introduction And Objectives

The aim of popularized surveillance protocols for prostate cancer in last decade, is to reduce number of patients who were either overtreated or unnecessarily treated without losing chance of curative treatment. We evaluated feasibility of proposed criteria for active surveillance by comparing patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) for prostate cancer with regard to different active surveillance protocols in literature.

Methods

211 patients who underwent RRP for prostate carcinoma with adequate follow-up between 2000-2009 were included in study. Patients were classified in 3 different active surveillance protocols (D Amico, Klotz, Soloway) according to preoperative PSA value, clinical stage and gleason score reported in biopsy specimen. Rates of erroneous classification of protocols were determined with regard to high gleason score ≥ 7 , extracapsular extension (ECE), seminal vesicle (SVI) and/or lymph node involvement (LNI) reported in final pathology. Misclassified groups were evaluated with regard to biochemical relapse (BCR) and prostate caused death.

Results

In the 211 RRP patients, 108 (51,1%) were suitable for D Amico criteria; 118 (55,9%) were suitable for Klotz criteria and 137 (64,9%) were suitable for Soloway criteria. When histopathologic results were evaluated, ECE rates were 16,9%, 20,3% and 23,4%; SVI rates were 4,7%, 4,2%, 5,1%; LNI rates were 0%, 0,8%, 0,7% and gleason score rate ≥ 7 were 36,1%, 37,8%, 40% for D Amico, Klotz and Soloway criteria consecutively. Misclassification rates were as 42,4%, 45,7% and 47,4% respectively. BCR was %15,2, %16,7 and %15,4 in misclassified groups respectively, these scores were higher than the scores of the groups which meet criterias, but was statistically nonsignificant ($p > 0,05$). Prostate caused death percentages were %0,92, %1,69 and %1,45 respectively, all of the cases were in the misclassified groups.

Conclusions

In this study, D Amico criteria have least misclassification rate for determining patients in the active surveillance protocol. However, as the number of patients suitable for the protocol is rather low and the higher rate of patients who necessitate radical treatment at the time of diagnosis, restrict the feasibility of active surveillance with the use of present criteria.

Key Words: Prostate Cancer, Active Surveillance, Gleason Score.



KAYNAKLAR

1. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8(3):439-443.
2. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Mechanisms of the disease: prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:366-381.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005;55(1):10-30
4. Choo R, De Boer G, Klotz L, et al. PSA Doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:615-20.
5. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664-9.
6. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* . 2006; 98: 1521-1527.
7. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* . 2005; 23: 8165-8169.
8. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2005; 48: 546-551.

- 9.** Partin AV, Coffey DS: The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co, vol 2, pp 1381-1428.
- 10.** Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr.(eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp40-69.
- 11.** Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system; in Tanagho TA, McAninch JE(eds): Smith's General Urology, ed 14, Norwalk, Appleton & Lange, 1995, pp17-30.
- 12.** Kirby RS, Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997.
- 13.** Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993.
- 14.** McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pat 1968;49:347-357.
- 15.** Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1991:368-70.
- 16.** Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonwalk, Appleton & Lange, 1995; pp 1-16
- 17.** Göğüş O. Prostat tümörleri. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel üroloji'de. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:726-51.
- 18.** McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study.J Urol 1972;107:1008-1016.

- 19.** Coffey D. The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (Eds): Campbell's Urology Ed 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992; Vol 1, pp 221-226.
- 20.** Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
- 21.** Esteyn JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
- 22.** Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96
- 23.** American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005.
- 24.** Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, et al. Cancer Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. Journal of the National Cancer Institute 1999; 91(12) 1017- 1024.
- 25.** Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
- 26.** Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058.

27. İnci O. Ürogenital tümörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1985:105-34.
28. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer: update 1997. CA Cancer J Clin.1997; 47: 261-264.
29. Gerber GS., Chodak GW.: Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. Urol ClinN Amer, 17: 739, 1990
30. Jewett HJ, Bridge HW, Gray GF Jr, Shelley WM: The palpable nodule of prostate cancer . Results 15 years after radical excision. JAMA 1968; 403: 203-206.
31. Levesque M. PSA expression by various tumors, Journal of clinic laboratuar analysis, 1995, 92: 123-128.
32. Riegman PH, Characterization of the human kallikrein locus, Genomics, 1992, 14-1: 6-11.
33. Schedlich LJ, Primary structure of a human kallikrein gene, DNA, 1987, 6-5: 429-437.
34. Lilja H, Three predominant proteins secreted by the human prostate gland, Prostate, 1998, 12: 29-38.
35. Zhou AM, et all. Seminal vesicle secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen, Journal of clinical invest, 1987, 80: 281-285.
36. Williams PB, Influence of hepatic function on serum levels of prostate spesific antigen, Journal of urology, 1997, 158-5: 1867-1869.
37. Pruthi RS. The Dynamics of PSA in benign and malignant diseases of the prostate. BJU Int. 2000; 86: 652-8.

- 38.** Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *J.A.M.A.*, 1994; 271: 368.
- 39.** Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, Lillian CS, Inaji H, et al.: Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. *Cancer Res.*, 1981; 41: 3874.
- 40.** Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: early detection strategies. *Urology*, 1995; 46: 125.
- 41.** Brawer MK, Benson MC, Djavan B, Lilja H, Semjonow A, Su S, et al: Prostate serum markers. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khouury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., June 1999; 27–29.
- 42.** Powell CS, Fielding AM, Rosser K, Ames AC, Vaughton KC.: Prostate specific antigen—a screening test for prostatic cancer? *Br J Urol.*, 1989; 64: 504.
- 43.** Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al.: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1156.
- 44.** Babaian RJ, Camps JL.: The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer*, 1991; 68: 2060.
- 45.** Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JI, et al.: Serum prostate specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J Urol.*, 1992; part 2, 147: 846.

- 46.** Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.*, 1990; 143: 1146.
- 47.** Stenman UH.: Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol*, suppl., 1997; 79: 53.
- 48.** Nakamura RM, Abrahamsson PA, Chopin D, Elgamal AA, Neels H, Stenman H, et al: Progress in standardization and quality assessment of free PSA (Prostate Specific Antigen), total PSA, and complexed PSA immunoassays. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., 1999; June 27–29.
- 49.** Semjonow A, De Angeles G, Oberpenning F, Schmidt HP, Brandt B, Hertle L.: The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int.*, 2000; 86: 590.
- 50.** Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA.: Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol.*, 1995; 153: 111.
- 51.** Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.*, 1995; 154: 407.
- 52.** Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.*, 1997; 157: 1301.
- 53.** Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al.: Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 47:511-6.

- 54.** Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ.: Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 50: 239-43.
- 55.** Dalton DL.: Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 1989; 33: 465.
- 56.** Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P.: RE: nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and ekstrakorporeal cardiopulmonary by-pass. *J Urol.*,1995; 155: 295.
- 57.** Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of randomized study. *J Urol.*, 1992; 148:83-6.
- 58.** Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int.*,1994; 53: 186-90.
- 59.** Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 1993; 42:276-82.
- 60.** Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of spesificity with free PSA measurements. *JAMA*, 1997; 277: 1452-5.
- 61.** Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate specific antigenin a community-based population of healthy men: establishment of agespecific reference ranges. *JAMA*, 1993; 270:860-4.
- 62.** Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al.: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *New Engl J Med.*, 1996; 335 304.

- 63.** Benson MC, Olsson CA.: Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 1994; 74: 1667.
- 64.** Moul JW, Sesterhenn IA, onnelly RR, et al.: Prostatespecific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA*, 1994, 274: 1277.
- 65.** Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Brit J Urol.*, 1995; 75 347.
- 66.** Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.*, 1994; 152: 2031.
- 67.** Seaman E, Whang IS, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. N.Amer.*, 1993; 20 653.
- 68.** Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr.: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1994; 43: 601.
- 69.** Carter HB, Pearson JD.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.*, 1997; 24: 333.
- 70.** Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 1992; 267: 2215.
- 71.** Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol.*, 1997; part 2, 157: 111, abstract 434.

72. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al.: Is complexed PSA alone clinically useful? J Urol., 1998; part 2, 159. 34, abstract 895.
73. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT.: The appearance of prostate cancer in transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examination. J Urol, 14:76, 1989.
74. Carter HB, Hamper UM, Sheth S. et al: Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. J Urol, 142: 1008, 1989.
75. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994;52,1520–1525.
76. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142: 71-751
77. Brawer MK, Chetner MP: Ultrasonography of the prostate and biopsy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1998, vol 3 pp 2506-2517.
78. Fleming ID, Cooper JS, Hanson DE, et al: Manual for staging of cancer, Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
79. Partin AW, Yoo JK, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI and Walsh PC: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993; 150:110-114.
80. Cevik D, Dillioğlu O, Prostat kanserinde tanı ve evrelendirme. In: Ozen H, Turkeri L (eds), *Üroonkoloji Kitabı*, Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007, 610- 621.

- 81.** Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostate specific antigen after anatomic radical prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin .orth Am.* 1997; 24:395-406.
- 82.** Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136:1228-1230.
- 83.** Ohori M, Shinohara K, Wheeler TM, et al. Ultrasonic detection of non palpable seminal vesicle invasion: a clinico-pathologic study. *Br J Urol.* 1993; 72:799- 808.
- 84.** Lee N, Newhouse JH, Olsson CA et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999, 54:490-494.
- 85.** Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al. Local stage of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2002; 12:2294-2302.
- 86.** Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002; 167(4):1681-6.
- 87.** McGregor B, Tulloch AGS, Quinlan MF et al. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978; 50:178-181.
- 88.** Gleason DF, Mellinger GT, Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging, *Journal of urology*, 1974, 111: 58-64.
- 89.** Kirk D. International handbook of prostate cancer. 2nd ed. Glasgow: Euromed Communications Ltd, 2002:13-93.

- 90.** Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, Kinner BM, Ohori M, Scardino PT. Prostate specific antigen and Gleason grade: An immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* 1994; 151:1558-64.
- 91.** Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with cancer during the era of PSA screening. *J Urol*, 163:503-10, 2000.
- 92.** Galper SL, Chen MH, Catalona MJ, et al. Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol*. 2006; 175:907-912.
- 93.** Litwin MS, Sadetsky N, et al. Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: a longitudinal quality of life analysis from CaPSURE. *J Urol*. 2004; 172:515-519
- 94.** Draisma G, Boer R, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-878.
- 95.** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
- 96.** Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006;24:46-50.
- 97.** Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol*. 2002;167:1231-1234.
- 98.** Campbell EW. Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicles. *J.Urol*. 1959;81:464

- 99.** Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4:473-485.
- 100.** Walsh PC, Anatomic radicalretropubic prostatectomy. In Walsh PC, Retic AB, Vaughn de Jr, Wein AJ eds, *Campbell's Urology*, Vol.4, Chapt. 90, 8th edn. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002;3107-29.
- 101.** Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomic radicalretropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 1994;152:1831-6.
- 102.** Özen H. Retropubik radikal prostatektomi, Prostat kanserinin patolojisi, Üroonkoloji derneği üroonkoloji kitabı, 2007, 1-53: 676-678.
- 103.** Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:415-419.
- 104.** Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with threedimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
- 105.** Charyulu KKN. Transperineal interstitial implantaion for prostate cancer: a new method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6:1261-1266.
- 106.** Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57.

- 107.** JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:944-952.
- 108.** Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24:289-295.
- 109.** D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* . 1996; 14: 304-315.
- 110.** Mark S. Soloway, Cynthia T. Soloway, Steve Williams, Rajinikanth Ayyathurai, Bruce Kava and Murugesan Manoharan. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *B.J.U. International* 2007;101 : 165 – 169
- 111.** Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *JAMA*, 1993;270:948-54.
- 112.** Suardi N. et al: Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer* 2008 Oct 15;113(8):2068-72.
- 113.** Smaldone MC et al: Eligibility for active surveillance and pathological outcomes for men undergoing radical prostatectomy in a large, community based cohort. *J Urol* 2010 Jan; 183(1): 138-43.
- 114.** Roemeling S et al: Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol* 2006 sep;50(3):410-2.

- 115.** Jeldres C, Suardi N, Walz J et al: Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008; **54**: 1306.
- 116.** Altay B, Kefi A, Nazli O, Killi R, Semerci B, Akar I. Comparison of Gleason scores from sextant prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. *Urol Int.* 2001;67(1):14-18.
- 117.** Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18 gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *European Urol* 1998;33:261-270.
- 118.** Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J. Urol* 1999 Feb;161(2):494-498;discussion 498-499.
- 119.** Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2002 May;9(5):257-260.
- 120.** Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow up in 38 cases. *BJU Int* 2004;94(1):57-58.
- 121.** Kattan MW, Estham JE, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170:1792-1797.
- 122.** Dall'Era MA. ve ark.Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort.*Cancer.* 2008 ;15;112(12):2664-2670.
- 123.** Huland H, Hubner D, Henke RP. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994 Aug;44(2):211-214.

- 124.** Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol.* 2008 ;26;5:437-44
- 125.** Warlick C, Trock B, Landis P et al. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *JNCI* 2006; 98: 355–7
- 126.** Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-1184.
- 127.** Porter CR, Gallina A, Kodama K, et al. Prostate cancer-specific survival in men treated with hormonal therapy after failure of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:446-454.
- 128.** Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439
- 129.** Van As NJ, Norman AR, Thomas K et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1304-5.
- 130.** Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L, Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347(11):790–796.
- 131.** Pickles T, Dean Ruether J, Weir L et al. Psychological barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJUI* 2007; 100: 544–51).

132. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD et al. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localised prostate cancer. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer* 2003; 97: 1653–62.



ÖZGEÇMİŞ

Dr.Kayhan YILMAZ; 1979 Burdur doğumludur. İlk öğrenimini Burdur’da , Orta öğrenimini Antalya KARATAY Süper Lisesinde tamamladıktan sonra, 1997 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitimine devam etmiştir. Tıp Fakültesini 2004 yılında bitirdikten sonra 2005 yılında S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Üroloji Kliniğinde asistanlık eğitimine başlamıştır. Evli ve 1 çocuk babasıdır.

