



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DR.ABDURRAHMAN
YURTASLAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE POZİTİF
CERRAHİ SINIR ÖZELLİKLERİ VE TÜMÖRÜN CERRAHİ
SINIRA UZAKLIĞININ BİYOKİMYASAL REKÜRRENS İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Özbek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DR.ABDURRAHMAN
YURTASLAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE POZİTİF
CERRAHİ SINIR ÖZELLİKLERİ VE TÜMÖRÜN CERRAHİ
SINIRA UZAKLIĞININ BİYOKİMYASAL REKÜRRENS İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Özbek

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Olçay Kandemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez yazım ve yayın aşamasında desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Olcay KANDEMİR'e,

Tezimin değerlendirilme aşamasında olduğu gibi, asistanlık sürecimde de ihtiyacım olan her konuda destek olan Doç. Dr. Fatma MARKOÇ'a,

Asistanlığım boyunca gerek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, gerekse manevi desteklerini hissettiğim tüm patoloji uzmanlarına,

Asistanlığımın ilk yıllarında bilgi ve deneyimlerini aktararak, patoloji temelimin oluşmasını sağlayan, sonrasında da desteklerini üzerimden çekmeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Pınar ATASOY ve Yrd. Doç. Dr. Mahi BALCI'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, iyi ki tanımışım dediğim, her türlü zorluğun üstesinden gelmemde içten sevgileriyle büyük rol sahibi olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimde katkılarını esirgemeyen sevgili laboratuvar çalışanlarımız ve arşiv sorumlumuza,

Hayatımın her anında yanımda olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canım aileme,

Tez sürecimde klinik verileri oluşturmama ve düzenlememe yardım eden, her zaman ve her konuda en büyük destekçim ve yaşama sevincim olan sevgili eşim Rıdvan ÖZBEK'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

AYŞE ÖZBEK

ANKARA/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT BEZİ	3
2.1.1. Anatomi	3
2.1.2. Fizyoloji.....	6
2.1.3. Histoloji	6
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Etiyoloji.....	9
2.2.3. Tani ve Klinik Bulgular	11
2.2.4. Prostat Kanseri Patolojisi.....	12
2.2.5. Prognostik Parametreler.....	24
2.2.6. Radikal Prostatektominin Prostat Kanserindeki Yeri	27
2.2.7. Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens	28
2.3. CERRAHİ SINIR ÖZELLİKLERİNİN DETAYLANDIRILMASI.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. VAKA GRUBUNUN TANIMLANMASI	31
3.2. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	31
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	34
3.4. ETİK KURUL ONAYI	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. GENEL HASTA PROFİLİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİ.....	35

4.2. POZİTİF CERRAHİ SINIRA SAHİP HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİ VE BİYOKİMYASAL REKÜRRENS İLE İLİŞKİSİ	36
4.3. CERRAHİ SINIR POZİTİF HASTALARDA TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI	39
4.4. POZİTİF ve NEGATİF CERRAHİ SINIRA SAHİP HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	42
4.5. NEGATİF CERRAHİ SINIRA SAHİP HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİ	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	61
EKLER.....	63
EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU	63
EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMACR	: Alfa-metil-açıl koA rasemaz
BKR	: Biyokimyasal rekürrens
CAP	: The Collage of American Pathologists
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAU	: European Association of Urology
EPY	: Ekstraprostatik yayılım
GS	: Gleason skoru
H&E	: Hematoksilen ve eozin
HMWCK	: High-molecular weight cytokeratin
ISUP	: International Society of Urological Pathology
LVI	: Lenfovasküler invazyon
NCS	: Negatif cerrahi sınır
PAP	: Prostatik asit fosfataz
PCS	: Pozitif cerrahi sınır
PNİ	: Perinöral invazyon
PSA	: Prostat spesifik antijen
RP	: Radikal prostatektomi
SVİ	: Seminal vezikül invazyonu
TNM	: Tümör-nod-metastaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Prostat tümörleri 2016 DSÖ Sınıflaması	14
Tablo 2: DSÖ/ISUP grade grup sistemi	23
Tablo 3: Prostat Kanserinin TNM klasifikasyonu.....	24
Tablo 4: Avrupa Üroloji Derneği (EAU) klavuzuna göre D'amico Risk Sınıflama Sistemi	27
Tablo 5: Radikal prostatektomi yapılmış 208 hastada biyokimyasal rekürrens ile klinikopatolojik verilerin karşılaştırılması	35
Tablo 6: Pozitif cerrahi sınıra sahip hastalara ait klinikopatolojik verilerin biyokimyasal rekürrens durumu ile karşılaştırılması	37
Tablo 7: Pozitif cerrahi sınırdaki tümör ve ana tümör Gleason skorlarının karşılaştırılması	38
Tablo 8: Pozitif cerrahi sınırdaki en yüksek Gleason Grade dağılımı	38
Tablo 9: Pozitif cerrahi sınıra sahip hastalarda cerrahi sınır özelliklerinin biyokimyasal rekürrens ile ilişkisi.....	39
Tablo 10: Cerrahi sınır pozitif hastalarda Lojistik regresyon modeline göre tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları	40
Tablo 11: Cerrahi sınır pozitif ve negatif hastaların klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 12: Negatif cerrahi sınıra sahip hastalarda biyokimyasal rekürrense etki eden parametreler	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Erkek pelvisin kranial görünümünün anatomik çizimi.	3
Şekil 2: McNeal modeline göre prostatın zonal anatomisi.....	4
Şekil 3: Prostat bezinin arteriyel dolaşımı.	5
Şekil 4: Prostat bezinin venöz drenajı.	5
Şekil 5: Genetik yatkınlık ve inflamatuvar değişikliklerin prostat kanseri gelişimindeki rolü.....	10
Şekil 6: 2015 Modifiye ISUP Gleason şematik diyagramı.....	18
Şekil 7: Kapsüler insizyon hattı şematize görünüm	29



RESİM LİSTESİ

- Resim 1:** A. Normal prostat bezinde gland yapıları (x200, H&E) B. Salgı epitelinin PSA ile boyanması (x200, PSA)..... 7
- Resim 2:** A. Gleason patern 4 adenokarsinom (x200, H&E). B. p63 immünohistokimyasal boyası ile çevredeki normal prostat glandlarında bazal hücre varlığı görülürken, tumor çevresinde bazal hücre lehine boyanma izlenmiyor (x200, p63). C. AMACR ile yalnızca tumor hücrelerinde boyanma görülüyor (x200, AMACR). 15
- Resim 3:** Prostat adenokarsinomu, Köpüksü bez varyantı (x100, H&E)..... 16
- Resim 4:** Gleason Patern 3; küçük ve orta boyutta, lümenleri açık glandüler yapılardan oluşan tümör. (x100, H&E)..... 20
- Resim 5:** Gleason patern 4 A. Füzyona uğramış glandlar (sol) ve kribriform yapı (sağ alt), (x200, H&E) B. Belirgin glomeruloid morfolojide tümör alanları görülüyor (x100, H&E) 21
- Resim 6:** Gleason patern 5. A. Tümör solid ada oluşturmakta (x200, H&E). B. Komedonekroz içeren kribriform yapı (x200, H&E). C. Stromada lümen oluşturmayan, kordonlar ve tek hücreler halinde duran tümör hücreleri (x200, H&E) 22
- Resim 7:** Periprostatik yağ dokuya ulaşmış ve nöral yapıları çevreleyen tümör hücre grupları (x200, H&E) 25
- Resim 8:** Nöral yapıları çevreleyen tümör hücreleri (x200, H&E) 26
- Resim 9:** A. Tümör boyalı cerrahi sınıra temas etmektedir (x 200, H&E). B. Tümör boyalı cerrahi sınıra < 1 mm mesafededir (x 200, H&E). 32
- Resim 10:** Cerrahi sınıra temas eden prostat adenokarsinomu örnekleri. A. Gleason skor 3+3 adenokarsinom (x 200, H&E). B. Gleason skor 4+4 adenokarsinom (x 200, H&E). C. Gleason skor 5+5 adenokarsinom (x 200, H&E)..... 33

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: ABD’de yeni tanı almış kanser vakaları ve kansere bağlı ölümlerin cinsiyete göre dağılımı.....	8
Grafik 2: Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015).....	9
Grafik 3: Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım ve cerrahi sınırdaki Gleason grade arasındaki ilişki (Kaplan-Meier eğrisi).....	41
Grafik 4: Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım ve cerrahi sınırdaki Gleason skor arasındaki ilişki (Kaplan-Meier eğrisi).....	42
Grafik 5: Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım ve cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki (Kaplan-Meier eğrisi).....	44

ÖZET

Amaç: Radikal prostatektomi materyallerinde pozitif cerrahi sınır (PCS) varlığının, biyokimyasal rekürrens (BKR) olasılığını artırdığı, ancak her PCS varlığında BKR gelişmediği bildirilmektedir. Ayrıca, negatif cerrahi sınır (NCS) bulunan olgularda da BKR görülebilmesi, tümörün cerrahi sınıra yakınlığının da rekürrens gelişimine etki edip etmediği sorusunu aklımıza getirdi. Çalışmamızda pozitif cerrahi sınıra sahip olgularda, cerrahi sınırdaki Gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğu; negatif cerrahi sınıra sahip olgularda ise tümörün cerrahi sınıra uzaklığı değerlendirilerek BKR ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda, kliniğimizde 2012-2018 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı almış 208 olguya ait radikal prostatektomi materyallerinin Hematoksilen&Eozin boyalı lamaları retrospektif olarak incelendi. Cerrahi sınır pozitifliği saptanan 66 olgunun ve cerrahi sınır pozitifliği saptanmayan 142 olgunun klinikopatolojik verileri ve cerrahi sınır özellikleri incelenerek BKR ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Pozitif cerrahi sınıra sahip olguların %36,4'ünde, negatif cerrahi sınıra sahip olguların ise %19'unda BKR saptandı. PCS izlenen ve BKR görülen grupta, preoperatif tanı PSA düzeyleri, pT evresi, ana tümör Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tulumunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. PCS Gleason skoru, PCS Gleason grade'i ve cerrahi sınır uzunluğu ile BKR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Kaplan Meier sağ kalım analizine göre, PCS Gleason skoru ve Gleason Grade'i ile BKR saptanma süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan çok değişkenli analizde ise; cerrahi sınırdaki Gleason grade 4 ve 5 varlığı, cerrahi sınır uzunluğu ve evre pT3b olma durumunun istatistiksel olarak BKR üzerine etkili olduğu görülürken, PCS Gleason skoru ile BKR arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

NCS olan 142 olgunun incelenmesinde, cerrahi sınıra 1 mm ve daha yakın tümör varlığı ile 1 mm'den uzak tümör varlığı arasında biyokimyasal rekürrens olasılığı açısından anlamlı ilişki gösterilemedi. NCS olan olgularda ana tümör

Gleason skoru, pT evresi, ekstraprostatik yayılım, lenfovasküler invazyon ve seminal vezikül invazyonu ile BKR gelişimi arasında güçlü ve doğru orantılı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, pozitif cerrahi sınırdaki yüksek Gleason grade ve yüksek Gleason skor varlığının BKR olasılığını ön görmede önemli prediktif etkiye sahip olduğu gösterildi. Ayrıca cerrahi sınır uzunluğundaki lineer artışın da, artmış BKR riski ile ilişkili olduğu bulundu. Ancak, NCS olan olgularda, tümörün cerrahi sınıra yakınlığı ile BKR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Daha önce yapılmış çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda da PCS özelliklerinin prognostik belirteç olduğu görüşü ortaya çıktı. Bu nedenle PCS özelliklerinin rutin patoloji raporlarında yer alması gerektiği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELEER: Prostat kanseri, Cerrahi sınır, Cerrahi sınırdaki tümörün Gleason skoru, Prognoz, Biyokimyasal rekürrens

ABSTRACT

Purpose: The presence of positive surgical margins (PSMs) in radical prostatectomy materials increases the likelihood of biochemical recurrences (BCR), but it is reported that BCR does not develop in the presence of each PSMs. In addition, in patients with negative surgical margins (NSMs) BCR can be seen, the tumor's proximity to the surgical border may affect the development of recurrence question has brought to mind. In this study, we aimed to investigate the relationship between Gleason score at the surgical margin and the length of the surgical margin with BCR in patients with PSMs. In addition, in patients with negative surgical margins, it was aimed to evaluate the extent of the tumor to the surgical margins and to examine the relationship with BCR.

Materials and Methods: In our study, 208 cases diagnosed with prostatic adenocarcinomas in our clinic, stained by Hematoxylin and eosin were examined retrospectively. Clinicopathologic data and surgical margin characteristics of 66 cases with surgical margin positivity and 142 cases without surgical margin positivity were evaluated and their relationship with BCR was statistically evaluated.

Results: In patients with positive surgical margins 36.4% (24/66), in patients with negative surgical margins 19% (27/142) BCR was detected. In the study group with PSMs and developed BCR, preoperative diagnostic PSA levels, pT stage, main tumor Gleason Score, extraprostatic spread, seminal vesicles invasion, lymphovascular invasion and lymph node involvement were significantly higher. According to Kaplan meier survival analysis, the relationship between Gleason score and Gleason Grade of the PSM and the duration of BCR was statistically significant. In multivariate analysis; while the presence of Gleason grade 4 and 5 at the surgical margin, surgical margin length and stage pT3b were statistically significant on BCR, no significant relationship was found between Gleason score of the PSM and BCR.

In the study of 142 cases with NSMs, there was no significant correlation between the presence of 1 mm closer to the surgical margin and the presence of 1 mm distant tumor and the likelihood of biochemical recurrence. There was a strong correlation between the main tumor Gleason score, pathological stage, extraprostatic

extention, lymphovascular invasion and seminal vesicles invasion and biochemical recurrence development in patients with NSMs.

Conclusion: In our study, it was shown that the presence of Gleason grade 4 and 5 at the positive surgical margin had a significant predictive effect on predicting the likelihood of BCR, and also the linear increase in the surgical margin length was found to be associated with an increased risk of BCR. However, there was no statistically significant difference between the proximity of the tumor to the surgical margin and BCR in cases with NSMs.

As in the previous studies, our study revealed that PSM's characteristics are prognostic markers. Therefore, it was thought that PCS features should be included in routine pathology reports.

KEYWORDS: Prostate Cancer, Surgical Margin, Gleason score of tumor at the margin, Prognosis, Biochemical recurrence



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat adenokarsinomu, ülkemiz de dahil olmak üzere dünya genelinde, deri tümörleri dışlandığında, erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir ¹. Bu nedenle prostat adenokarsinomunun prognozunu belirlemek, hastalığın yönetimiyle ilgili klinik kararı vermede oldukça önemlidir.

Lokalize prostat kanserinde en yaygın tedavi seçeneği radikal prostatektomidir.² Son çalışmalar göstermiştir ki; radikal prostatektomi (RP) sonrasında radyoterapi, seçilmiş yüksek riskli popülasyonda uygulandığında , prostat kanser spesifik sağkalım ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır.³ Özellikle üç prospektif randomize çalışmada, RP sonrası post-operatif radyoterapinin; PCS, seminal vezikül tutulumu (pT3b) ve EPY (pT3a) olan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Bu çalışmalar üzerine son American Urologic Association (AUA) ve American Society for Radiation Oncology (ASTRO) PCS, pT3a ve pT3b hastalıkta RP sonrası radyasyon terapisini metastaz, lokal rekürrens ve biyokimyasal rekürrens olasılığını azalttığını gösteren kanıtlar sebebiyle kılavuzlarına eklemişlerdir. ⁷

Bu önerilere rağmen, toksisite potansiyeli, üriner inkontinans, erektil disfonksiyon ve sekonder malignite olasılığı nedenleriyle, belirtilen özelliklere sahip hastaların %20'sinden azı adjuvan radyoterapi almaktadır.⁸ Ek olarak, geniş popülasyon ile yapılan retrospektif bir çalışmada, pT3 hastalıkta RP sonrası adjuvan radyoterapi ve ölçülebilir PSA varlığında verilen salvaj radyoterapi uygulanması arasında, biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım açısından anlamlı fark gösterilememiştir.⁹

Radikal prostatektomi yapılan hastaların %21-37'sinde cerrahi sınır pozitifliği saptanmakta, ¹⁰ ancak bu hastaların yalnızca %30'unda BKR izlenmektedir ¹¹. PCS biyokimyasal rekürrens için iyi bilinen prediktif bir faktör olmasına karşın, PCS uzunluğu ve PCS'deki Gleason skorun biyokimyasal rekürrens riskini artırdığına dair sınırlı yayın mevcuttur.¹²

Radikal prostatektomi spesmenlerinde cerrahi sınır pozitif olan olgularda; cerrahi sınırdaki Gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğunun biyokimyasal rekürrensi öngörmeye önemi olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada, cerrahi sınırdaki yüksek gleason skoru ve artmış cerrahi sınır uzunluğunun, biyokimyasal rekürrens riskini ön görmede anlamlı olduğu bildirilmiştir ¹³⁻¹⁸.

Prostat dışı bazı kanserlerde, tümörün cerrahi sınıra yakınlığının, rekürrens riskini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin, kolon karsinomunda radyal cerrahi sınıra 2 mm'den yakın tümör varlığının artmış lokal ve uzak rekürrens ve azalmış sağ kalım ile korele olduğu bildirilmiştir. Meme karsinomlarında, 2 mm'den yakın cerrahi sınır varlığının artmış rekürrens ile korele olduğu gösterilmiştir. Prostat karsinomlarında ise, yapılan az sayıdaki çalışmada, cerrahi sınıra yakın tümör varlığının, artmış biyokimyasal rekürrens riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ¹⁹⁻²².

Toksisite potansiyeli ve post operatif radyoterapinin geniş uygulama alanı sebebiyle aşırı tedaviden kaçınılması ve daha iyi bir risk sınıflaması için cerrahi sınır pozitifliğinin detaylandırılması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda, RP yapılmış prostat kanserli hastaların spesmenleri retrospektif olarak taranıp, pozitif cerrahi sınıra sahip olan olgularda cerrahi sınırdaki Gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğunun; pozitif cerrahi sınırın görülmediği olgularda ise tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığının biyokimyasal rekürrensle ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca, PCS Gleason skoru ve PCS uzunluğu ile, RP spesmenlerindeki ana tümör Gleason skoru, diğer patolojik prognostik parametreler (pT evresi, lenf nodu tutulumu, tümör hacmi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, tersiyer patern) ve klinik veriler (hasta yaşı, serum PSA değeri) arasında nasıl bir ilişki olduğu araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

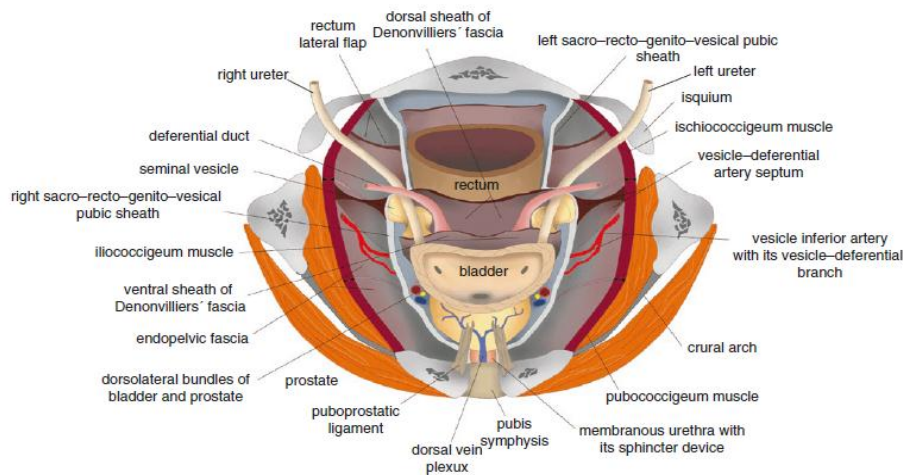
2.1. PROSTAT BEZİ

Prostat bezi yaklaşık 20 gram ağırlığında, içerisinde üretranın geçtiği, ovoid şekilli retroperitoneal bir organdır ²³. Prostat hastalıklarının patofizyolojisini anlamak için prostat bezinin özellikleri iyi bilinmelidir.

2.1.1. Anatomi

Prostat; pelvis yerleşimli, ters koni şeklinde bir organdır. Bu organın bazis kısmı mesane boynuna otururken, apeks kısmı ürogenital diyaframın hemen proksimalinde olup, levator ani kasının medial yüzeyi ile temas halindedir ²⁴. Anteriorda simfizis pubis ile, posteriorda rektum ile komşudur ve posteriorda rektumdan Denonvilliers fasyası denen gevşek bağ dokusu ile ayrılır. Apekte puboprostatik ligamanlar prostatı pubik kemiğe doğru asarak anteriora doğru uzanmasına neden olur. (Şekil 1)

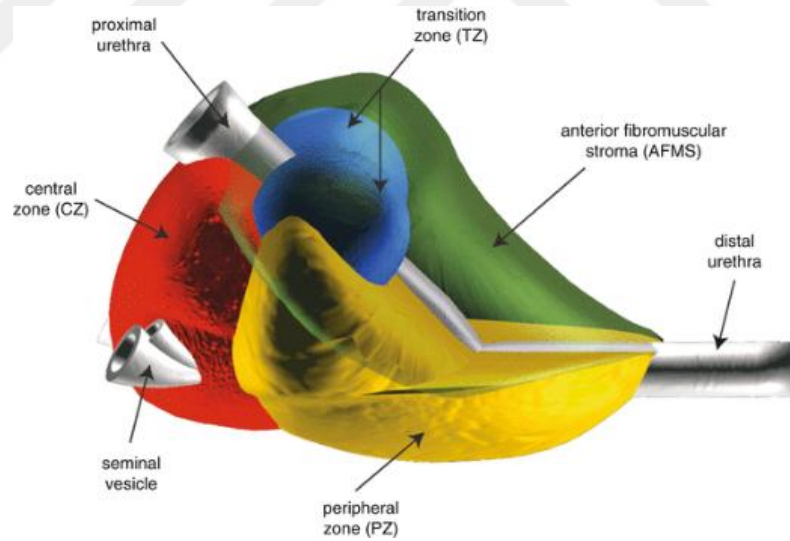
Prostat bezi; kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül lateralde ve posteriorda 0.5 mm kalınlıkta olup, normal gland tarafından bir kısmı işgal edilebilir. Anterior ve anterolateral yüzeylerinde ise endopelvik fasyanın visseral uzantısı ile karışır.



Şekil 1: Erkek pelvisin kranial görünümünün anatomik çizimi²⁵.

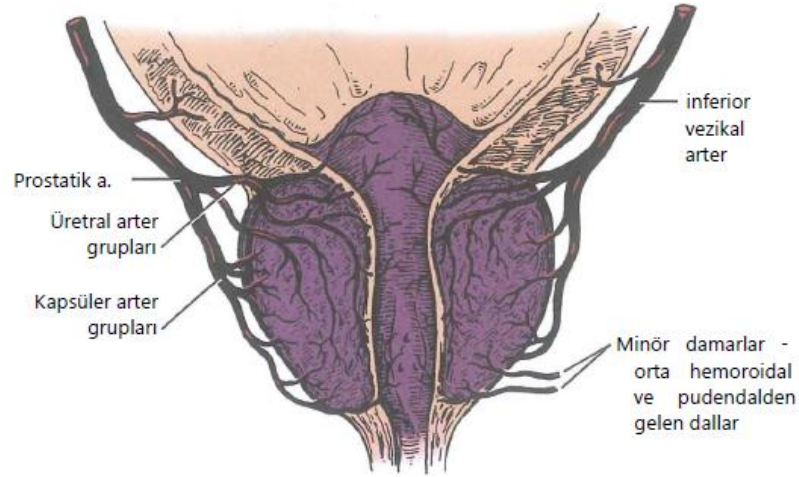
Prostat bezinin ortasından üretra geçmektedir. Prostatik üretra verumontanum seviyesinde anteriora doğru 35 derecelik bir açılma yapar ki bu alan önemli bir referans noktasıdır²⁶. Ayrıca prostatın posterosuperiorunda yer alan vezikula seminalisler ve duktus deferensler, ejakülatör kanallar şeklinde birleşip, prostatik üretrada verumontanumun her iki yanına açılırlar.

McNeal, 1981 yılında geliştirdiği ve yaygın kabul gören modelinde, prostatı glandüler ve non-glandüler yapılara ayıran zonal anatomi sınıflamasını tanımlamıştır. Bu sınıflamada non-glandüler prostat dokusu; anterior fibromuskuler stroma, periprostatik sfinkter, çizgili kastan oluşan sfinkter ve prostat kapsülünden oluşmaktadır. Glandüler yapılar ise santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak isimlendirilen 3 farklı zondan meydana gelmektedir²⁷. Periferik ve santral zonlar dış prostatı oluştururken, transizyonel zon ve anterior fibromuskuler stroma iç prostatı temsil eder²⁶. Bu zonların her biri farklı özelliklere sahiptir (Şekil 2).



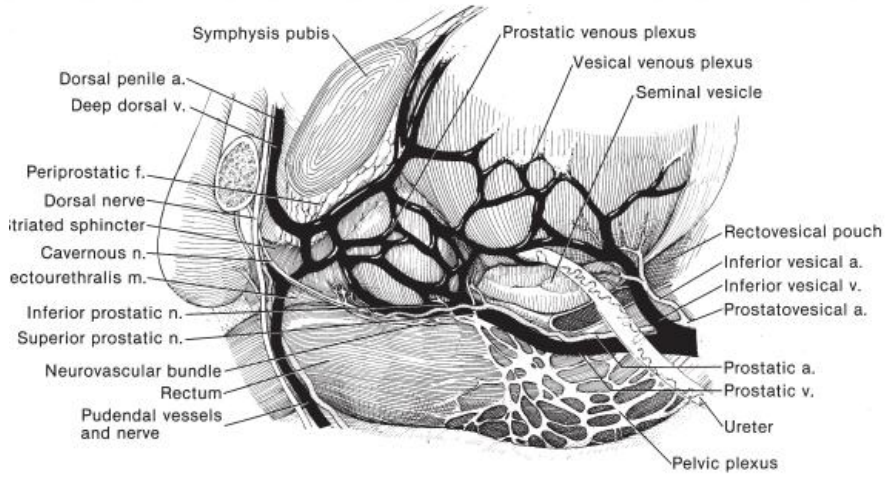
Şekil 2: McNeal modeline göre prostatın zonal anatomisi²⁵

Prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır (Şekil 3). A. rectalis media, a. pudenda interna, a. obtratorius ve a. gluteus inferior da prostatın arteriyel dolaşımına katkı sağlamaktadır.



Şekil 3: Prostat bezinin arteriyel dolaşımı.²⁸

Prostatın venöz drenajı esas olarak lateral kapsüler damarlarla sağlanırken, daha az oranda da birçok anteroinferior venlerden ve vas deferens venlerinden sağlanır. Prostatın kapsüler venleri, Santorini pleksusu olarak bilinen dorsal venöz komplekse drene olur (Şekil 4).



Şekil 4: Prostat bezinin venöz drenajı²⁹.

Prostatın lenfatik drenajı başlıca obturator, internal iliak, eksternal iliak ve presakral lenf nodlarına olmaktadır.

Prostatın sempatik innervasyonu L1-L2 seviyesindeki Plexus hypogastricus, parasempatik innervasyonu ise S2-S4 seviyesindeki N. splanchnici pelvici tarafından sağlanır.

2.1.2. Fizyoloji

Prostat bezi erkeklerde en büyük yardımcı seks bezidir ve sitrat, kalsiyum, çinko, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve çeşitli proteazlar içeren alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında kasların kasılmasıyla ejakulasyon esnasında prostat salgısının atılımı sağlanır. Prostat salgısı, kadınlarda asidik vajen salgısını tamponlayarak spermilerin canlılığını korur ve fertilizasyonda önemli bir rol oynar.

Prostat epitelinden salgılanan proteinazların başında gelen PSA, ejakülatın seminal plazmasında bulunmaktadır. PSA ayrıca günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçtir.

Prostatın androjen metabolizmasında da önemli rolü vardır. Plazmadaki serbest testosteron, prostatın epitel hücrelerine difüzyon yolu ile girdikten sonra, prostat enzimleri tarafından diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı en işlevsel androjen olan dihidrotestosterona (DHT) 5-alfa-redüktaz enzimi aracılığı ile geri dönüşümsüz olarak dönüştürülür. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasında önemli bir etkiye sahiptir.

2.1.3. Histoloji

Prostat, dairesel düz kas lifleri ve üretrayı çevreleyen kollajen dokudan ibaret ince fibröz bir kapsülle sarılıdır. Bu tabakanın altında prostat stroması ile içinde 30-50 adet tubuloalveoler bez, bağ dokusu, elastik doku ve düz kas lifleri bulunur.

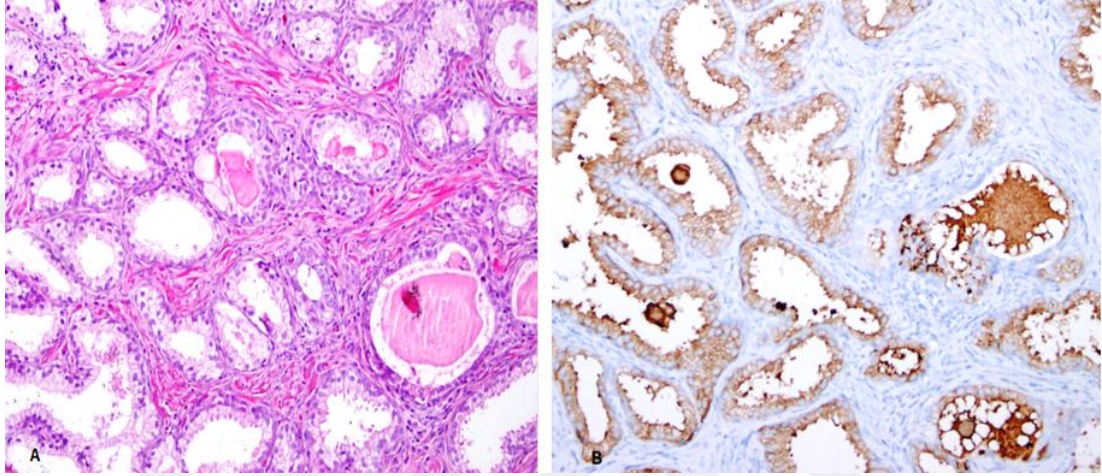
Prostatı oluşturan epitelyal hücreler 4 temel grupta incelenebilir:

1. *Prostatik asiner veya sekretuar hücreler*: Prostatın luminal yüzeyinde bulunan bu hücreler kolumnar ya da kuboidal şekilli, berrak sitoplazmalıdır. PAP ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir (Resim 1). Androjen reseptörü içerirler .

2. *Bazal hücreler*: Bazal membranda bulunurlar. Androjen reseptörü yoktur. Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları sanılmaktadır .

3. *Tranzisyonel epitel*: Sekretuar kanallar ve üretrada bulunur.

4. *Endokrin-parakrin hücreler*: Fonksiyonları tam olarak bilinmeyen, prostat bezinin büyümesinde rol oynadığı düşünülen hücrelerdir. Çok sayıda peptidin (serotonin, kalsitonin, bombesin, somatostatin) yapılmasından sorumludur.

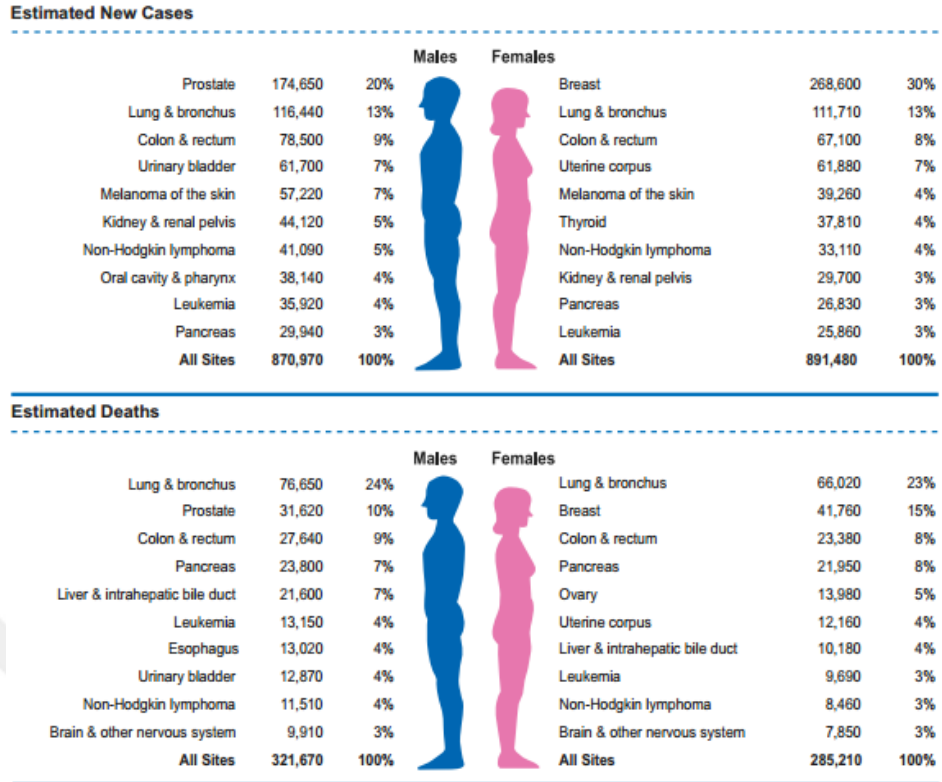


Resim 1:A. Normal prostat bezinde gland yapıları (x200, H&E) B. Salgı epitelinin PSA ile boyanması (x200, PSA)

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

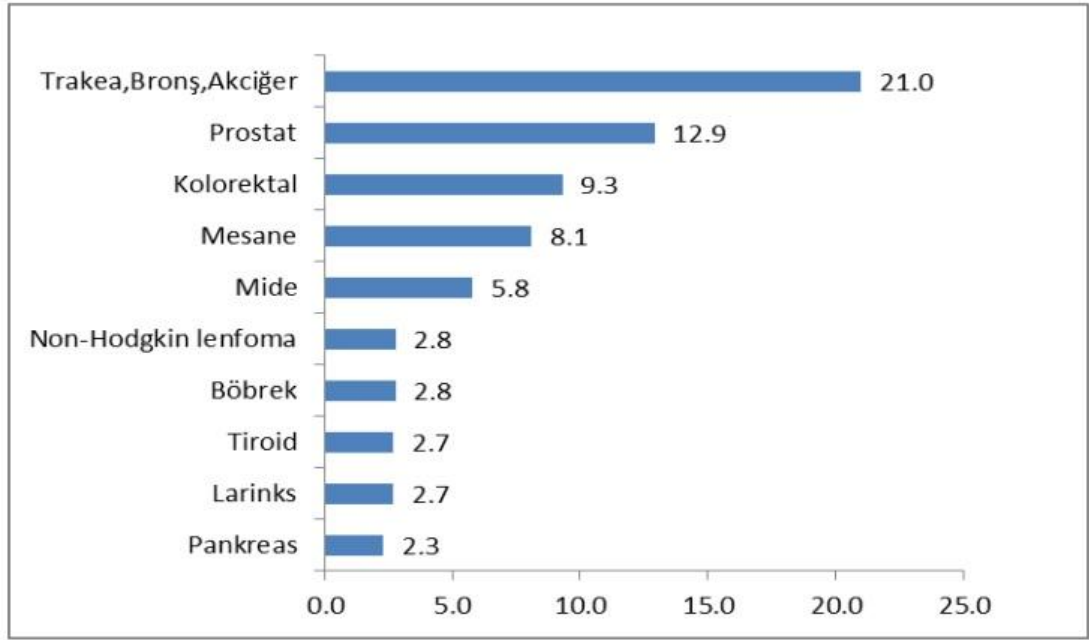
Prostat kanseri, deri tümörleri dışlandığında, erkeklerde en sık görülen kanserdir. Amerika Birleşik Devletlerinde toplam 174.650 yeni prostat kanseri vakası ve 31.620 hastada prostat kanserinden ölüm beklenmektedir ¹. Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedeni olup, akciğer kanserinden sonra gelmektedir (Grafik 1).



Grafik 1: ABD’de yeni tanı almış kanser vakaları ve kansere bağlı ölümlerin cinsiyete göre dağılımı¹

PSA taramasının yaygınlaşmasından sonra, prostat kanserinin en yüksek yıllık insidans Yeni Zelanda (111.6/100.000), Kuzey Amerika (97.2/100.000) ve Batı Avrupa (94.9/100.000) ülkelerinde görülmektedir ³⁰.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu datalarına göre; prostat kanseri erkeklerde tüm yaş grupları içerisinde ikinci en sık görülen kanser türüdür (Grafik 2). Ülkemizde 2015 yılında 167.463 kişi yeni kanser tanısı almış, 22.098 (%12.9) kişiye prostat kanseri teşhisi konulmuştur ³¹.



Grafik 2: Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)

Mortalite oranlarına bakıldığında en yüksek mortalite Karayiplerde (29/100.00), en düşük ise Güneydoğu Asya ülkelerinde (2.9/100.000) bildirilmiştir ³⁰.

2.2.2. Etiyoloji

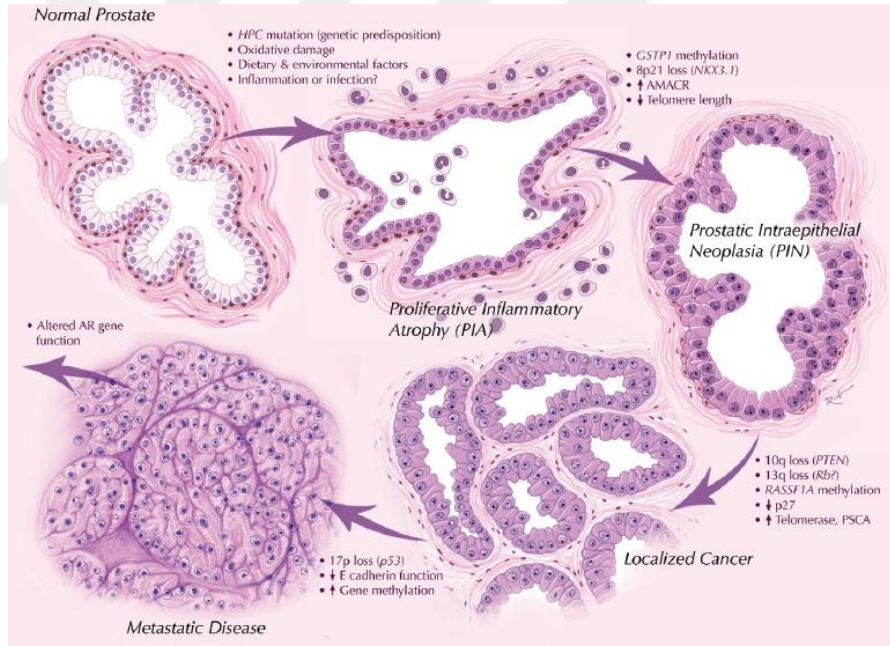
Prostat kanserinin gelişiminde genetik, çevresel ve hormonal faktörleri içeren birçok risk faktörü sorumlu tutulmaktadır. Literatürde belirlenmiş en önemli risk faktörleri; ileri yaş, Afrika kökenli Amerikalı bireyler ve ailede prostat kanseri öyküsünün bulunmasıdır ³².

Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması 68 olup, genç erkeklerde (50 yaş altı) nadiren teşhis edilir ³³.

Sporadik kanserler tüm prostat kanserlerinin %85'ini, ailesel veya kalıtsal olanlar ise %15'ini oluşturmaktadır. İsveç merkezli yapılan bir çalışmada, aile öyküsü olmayan bireylerde 65 yaşında yüksek riskli prostat kanseri görülme oranının %1.4, 75 yaşında ise %5.2 olduğu görülmüşken, kardeşinde prostat kanseri olan bireylerde 65 yaşında yüksek riskli prostat kanseri görülme oranı %3, 75 yaşında ise %8.9 olarak tespit edilmiştir³⁴. Yapılan bir dizi araştırmada (RNaseI(HPC1- kalıtsal

prostat kanseri-1 bölgesi), ELAC2 (HPC2 bölgesi) ve MSR1(8p22-23) gibi prostat kanserine neden olan genler tanımlanmıştır. Meme kanserine neden olan iki büyük gen BRCA1(17q21) ve BRCA2(13q12) ailesi prostat kanserinde de araştırılmış, özellikle BRCA2 geninin prostat kanseri riskini 5-7 kat arttırdığı ve hastalığın başlangıç evresinde önemli rolü olduğu saptanmıştır³⁵.

İltihaptaki oksidatif hasar ve hipoksiye karşı gelişen rejenerasyon ve hiperplazi kansere yol açabilmektedir (Şekil 5). Elde edilen bazı kanıtlar prostat kanseri etyolojisinde enfeksiyon hastalıklarının olabileceğini göstermektedir. Yapılan iki meta analizde; prostat kanserinin geçirilmiş cinsel yolla bulaşan enfeksiyon veya prostatit ile bağlantılı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ortaya koyulmuştur³⁶.



Şekil 5: Genetik yatkınlık ve inflamatuvar değişikliklerin prostat kanseri gelişimindeki rolü.³⁷

Androjenler prostatın gelişimi ve devamlılığını sağlayan başlıca hormonlardır. Serum androjen seviyesinin yüksek olması ile prostat kanseri ilişkisi halen aydınlatılamamıştır. Prostat kanserine neden olan hormonlar ile ilgili daha önce

yapılan çalışmaların metaanalizinde, total testosteron seviyesi yüksek olan erkeklerde kanser gelişme olasılığı da yüksek bulunmuştur³⁸. Fakat 2008 yılında prostat kanseri çalışma grubu, serum androjen düzeyinin prostat kanseri saptamada uygun bir ölçüt olmadığını yaptıkları metaanalizde göstermişlerdir³⁹. Ayrıca, hipogonadizm nedeniyle testosteron replasman tedavisi alan hastalarda prostat kanseri riskinde artış saptanmamıştır⁴⁰.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, obezitenin yüksek riskli prostat kanseri saptama oranını arttırdığı ve kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir⁴¹⁻⁴³.

Prostat kanseri ile vitamin D düzeyleri arasında zayıf ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁴⁴. Tersine, vitamin D reseptör varyantlarıyla prostat kanserini ilişkilendiren yayınlar da mevcuttur^{45 46}.

Yapılan bir metaanalizde, alkol bağımlısı olan hastalarda prostat kanseri görülme sıklığı ve prostat kanserine bağlı mortalite oranlarının, alkol tüketimi az olan hastalara kıyasla daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır⁴⁷. Bir başka metaanalizde ise alkol tüketimi ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin doz bağımlı olduğu tespit edilmiştir⁴⁸.

Yapılan metaanalizlerde, domates tüketimi ve likopenlerin prostat kanseri oluşumunu azalttığı bildirilmişken, Ilıc D. ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada likopenlerin prostat kanseri insidansı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir^{49 50}.

Güncellenmiş 2019 EAU kılavuzunda, önleyici düzenlemelerin prostat kanseri riskini azaltacağına dair hiçbir üst düzey kanıt bulunmamaktadır⁵¹

2.2.3. Tanı ve Klinik Bulgular

Prostat kanseri tanısı, şüpheli digital rektal muayene ve kanda yüksek olarak tespit edilen tPSA seviyeleri sonrasında yapılan prostat biyopsisi ile konulmaktadır. Bazen prostatizm semptomlarına yönelik tedavi amacıyla yapılan transuretral prostatektomi ve açık prostatektomi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile de prostat adenokarsinomu tespit edilebilmektedir.

Prostat kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. Klinik bulgular genellikle komşu organa yayılım ve metastazlar sonucu ortaya çıkar. Mesane boynu ve üretra invazyonu sonucu obstruktif semptomlar, ejakülatör kanalların invazyonu sonucu hematospermi ve semen volümünün azalması, tümörün prostat kapsülü dışına yayılımı ve nörovasküler demetin invazyonu sonucu erektil disfonksiyon, tümörün pelvik lenf nodlarına metastazı ve bu metastazların büyümesi sonucu oluşan damar basılarına bağlı skrotum ve alt ekstremitelerde ödem ve iskelet sistemi metastazlarına bağlı hastalarda kemik ağrıları ve patolojik fraktürler gelişebilir.

2.2.4. Prostat Kanseri Patolojisi

Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü prostat kanseri sınıflamasını 2016 yılında revize etmiştir⁵² (Tablo 1).

Asiner Adenokarsinom

Prostat kanserlerinin %90-95'i asiner adenokarsinomdur. Daha çok periferik zondan köken almaktadır. Prostatın her iki lobunda bulunma eğilimi yüksektir ve %85'i multifokal yerleşimlidir. Mikroasiner yapıların proliferasyonu ile birlikte, lümeni döşeyen hücrelerde bazal tabakanın yokluğu malignite açısından anlamlıdır. Malign hücreler belirgin nükleol içerirler. Hücrede hiperkromazi ve atipi belirgin ise nükleol görülmeden de tanı konulabilir. Nukleus özelliklerine ek olarak, tumor hücreleri çevre benign glandlardaki hücrelere göre daha geniş ve daha amfofilik sitoplazmaya sahiptir⁵³.

Luminal içerikler de, prostat adenokarsinomu tanısı için yardımcı olabilir. Kristaloidler prostat adenokarsinomlarında daha sık rastlanılan yoğun eozinofilik materyallerdir.⁵⁴ Prostat adenokarsinomunda izlenebilen üç özellik; müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller), glomerulasyon ve perinöral invazyon⁵⁵ olup, bu özellikler benign glandlarda görülmez. Ayrıca neoplastik glandlar bazal hücre tabakası içermezler. Bazal hücre tabakasının net olarak değerlendirilmemesi durumunda, immunhistokimyasal yöntemler uygulanabilir. İmmunhistokimyasal p63 ve HMWCK boyaları bazal hücreleri göstermede kullanılır (Resim 2).

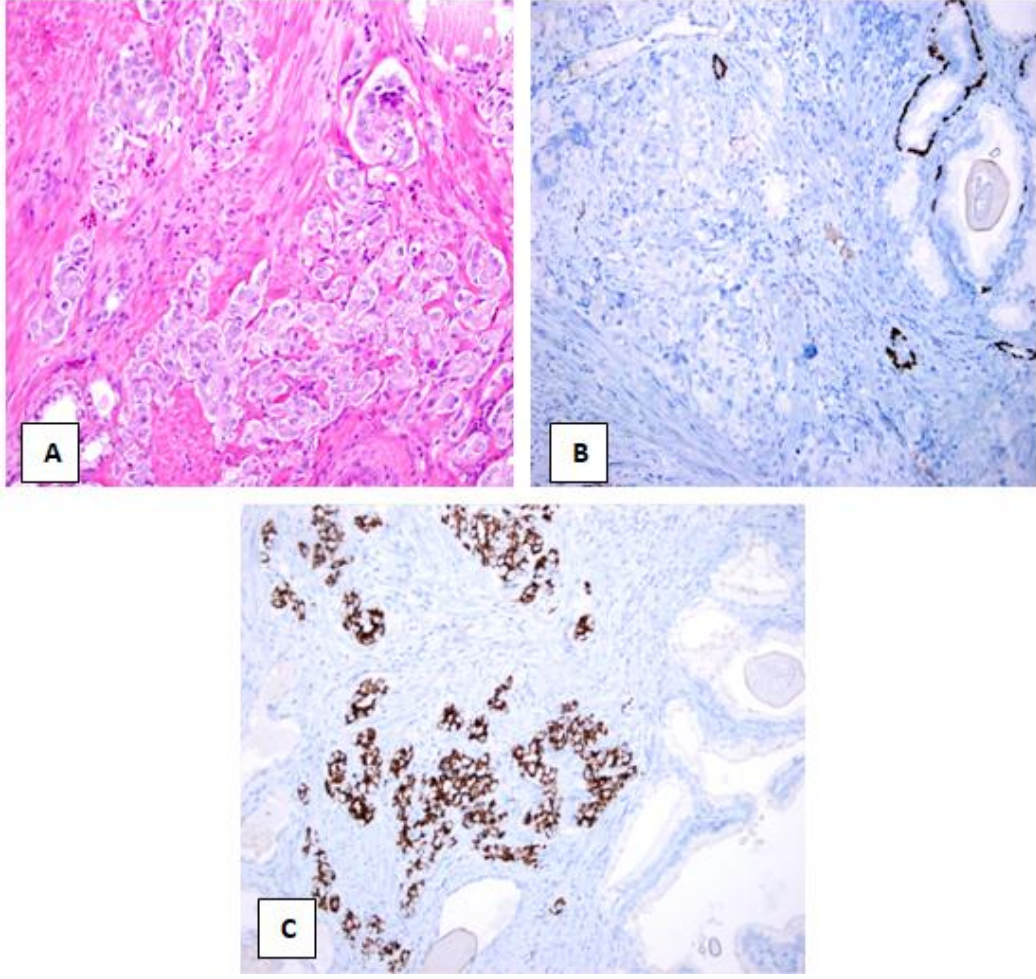
Malignite tanısında diğ er yardımcı imm unhistokimyasal belirte   alfa-metila  il-CoA rasemaz (AMACR)'dır. Asiner adenokarsinomların %80-100' nde AMACR pozitif liğı izlenmektedir (Resim 2). Ancak pozitif boyanma neoplastik glandüler epitel için spesifik değıldir. Prostat karsinomunu taklit eden atrofi, adenozis ve nefrojenik adenomda da pozitif olabilmektedir. Normal benign glandlarda da boyanma izlenebilmekte, ancak bu glandlardaki boyanma fokal ve glandı çepeçevre sarmayacak şekilde olmaktadır.⁵⁶

ERG protein ekspresyonu ise neoplastik glandüler epitel için yüksek oranda spesifik ancak yaklaşık %50 oranında sensitiftir.



Tablo 1: Prostat tümörleri 2016 DSÖ Sınıflaması

EPİTELİYAL TÜMÖRLER	
<i>Glandüler Neoplaziler</i>	
Asiner Adenokarsinom	• İnflamatuar Myofibroblastik Tümör • Undiferansiye Pleomorfik Sarkom • Soliter Fibröz Tümör • Malign Soliter Fibröz Tümör • Hemanjiom • Granüler Hücreli Tümör
• Atrofik • Psödöhiperplastik • Mikrokistik • Köpüksü Bez • Müsinöz (Koloid) • Taşlı Yüzük Hücreli • Pleomorfik Dev Hücreli • Sarkomatoid	
Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	
Intraduktal Karsinom	
Duktal Karsinom	
• Kribriform • Solid • Papiller	
Ürotelyal Karsinom	
<i>Skuamöz Neoplaziler</i>	
• Adenöskuamoz Karsinom • Skuamoz Hücreli Karsinom	
<i>Bazal hücreli karsinom</i>	
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	
• Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom • İyi Diferansiye Nöroendokrin Tumor • Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom • Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	
MEZENKİMAL TÜMÖRLER	
• Malignite Potansiyeli Belirsiz Stromal Tümör • Stromal Sarkom • Leiomyosarkom • Rabdomyosarkom • Leiomyom • Anjiosarkom • Sinovyal Sarkom • Osteosarkom	
	HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER
	• Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma • KLL/SLL (Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma) • Folliküler Lenfoma • Mantle Hücreli Lenfoma • Akut Myeloid Lösemi • B Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
	DİĞER TÜMÖRLER
	• Kistadenom • Nefroblastom • Rabdoid tümör • Germ Hücreli Tümör • Şeffaf Hücreli Adenokarsinom • Melanom • Paraganglioma • Nöroblastom
	METASTATİK TÜMÖRLER



Resim 2: A. Gleason patern 4 adenokarsinom (x200, H&E). B. p63 immünohistokimyasal boyası ile çevredeki normal prostat glandlarında bazal hücre varlığı görülürken, tumor çevresinde bazal hücre lehine boyanma izlenmiyor (x200, p63). C. AMACR ile yalnızca tumor hücrelerinde boyanma görülüyor (x200, AMACR).

Asiner adenokarsinomun histolojik varyantları;

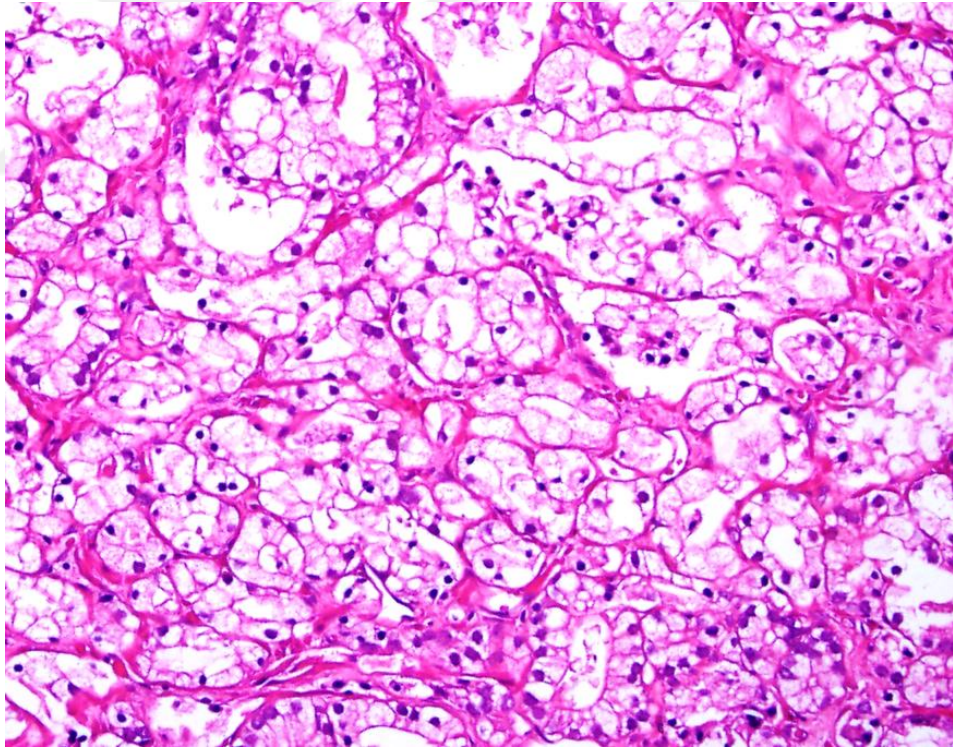
Atrofik varyant: Tümör hücrelerinin sitoplazmik volümleri azalmıştır. Tümör infiltratif büyüme paternine sahiptir. AMACR ile % 70 oranda pozitif boyanma tespit edilir.⁵⁷

Psödohiperplastik varyant: Benign prostat hiperplazisindeki gibi luminal hücrelerde epitelyal hiperplazi gözlenir. Mikroskopik olarak papiller katlantılar,

luminal kıvrımlar ve dallanmalar içerir. Psödohiperplastik adenokarsinomlar Gleason patern 3'tür. Psödohiperplastik görünüm patolojik evreyi etkilemez.⁵⁸

Mikrokistik varyant: Mikrokistik adenokarsinomda orta büyüklükteki tümör bezlerinde dilatasyon izlenir. Kistik glandların çapı, küçük asiner adenokarsinom bezlerinin yaklaşık 10 katına eşittir. Radikal prostatektomi olgularının yaklaşık %11 inde mikrokistik alanlar bulunabilir. İmmünohistokimyasal olarak hemen hemen tüm olgularda AMACR eksprese edilir. Bu olgulara verilmesi gereken Gleason paterni 3'tür.⁵⁶

Köpüksü bez varyant: Piknotik çekirdekler, bol köpüksü veya ksantomatöz sitoplazma ile karakterizedir. Köpüksü bezler, çoğunlukla sıradan asiner adenokarsinom ile birlikte bulunmaktadır. Köpüksü bezler ile ilişkili en yaygın Gleason skoru 7 olup, bunu sırasıyla 6, 8 ve 9-10 takip etmektedir. Prognozları klasik adenokarsinom ile benzerdir.



Resim 3: Prostat adenokarsinomu, köpüksü bez varyantı (x100, H&E)

Müsinöz (Kolloid) variant: Tümörün en az %25'inin ekstraselüler müsin gölcüklerinden oluşması olarak tanımlanmaktadır. Tüm prostat adenokarsinomlarının

%0,2'sini oluşturmaktadır. Histolojik olarak büyük müsin gölcükleri içerisinde yüzen, birbirinden ayrı ya da birleşmiş adenokarsinom glandlarından ya da kribriform adalar oluşturmuş tümör hücrelerinden meydana gelir. Grade, müsin yok sayılarak değerlendirilmeli ve altta yatan arkitekture göre Gleason skoru verilmelidir. Çoğu olguda Gleason skoru 7 veya 8'dir. Geçmişte müsinöz varyantın, asiner adenokarsinomdan daha kötü prognozlu olduğu düşünülmekle birlikte, yeni çalışmalarda bu tümörlerin klasik adenokarsinom ile benzer sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir.

Taşlı yüzük hücreli varyant: Nadir görülür. Diğer bölgelerdeki taşlı yüzük karsinomlarının aksine, prostatın taşlı yüzük benzeri karsinomunda tümör hücreleri boş vakuoller içerir ve intrasellüler müsin izlenmez. Tanı için tümörün en az %25'inin taşlı yüzük komponentinden oluşması gerekir. Tanı sonrası ortalama yaşam süresi 29 ay olup oldukça agresif seyretmektedir.⁵⁹

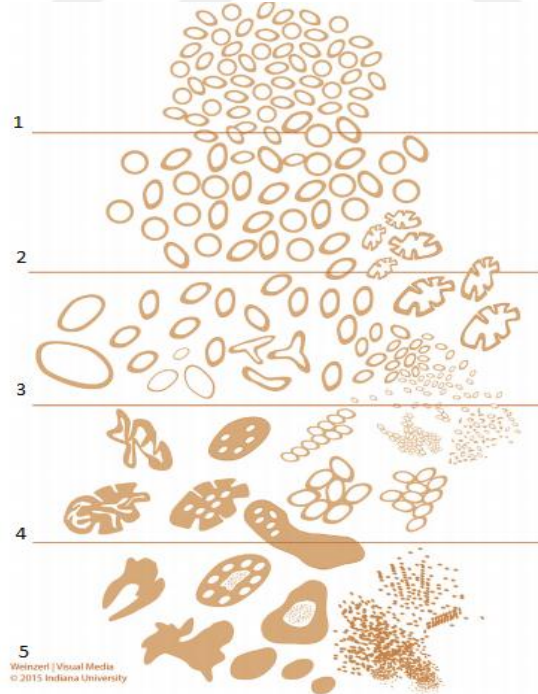
Pleomorfik dev hücreli varyant: Mikroskopik olarak pleomorfik nükleus içeren dev, biçimsiz anaplastik hücrelerden oluşan, iğsi hücre komponenti içermeyen oldukça nadir görülen bir adenokarsinom varyantıdır. Olguların tümünde Gleason skoru 9 olan konvansiyonel adenokarsinom ile karışık haldedir. Kötü prognozludur.⁶⁰

Sarkomatoid variant: Sarkomatoid karsinom (karsinosarkom da denilmektedir) hem epitelyal hem mezenkimal diferansiasyon gösteren bifazik bir tümördür. Olguların yaklaşık yarısında radyasyon ya da hormon tedavisi almış asiner adenokarsinom hikayesi mevcuttur. Mikroskopik olarak epitelyal komponenti, genellikle yüksek Gleason skoruna sahip adenokarsinom oluşturmaktadır. Osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom gibi spesifik mezenkimal komponentler izlenir. Prognozu tedaviye bakılmaksızın kötüdür ve 5 yıllık kansere bağlı sağkalım oranı %40'tır.⁶¹

Gleason Derecelendirme Sistemi

Gleason dercelendirme sistemi, Veteran's Affair Cooperative Research Group (VACURG) tarafından 1959-1964 yılları arasında, prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmaya dayanmaktadır. Veteran's Hastanesi Patoloji klinik şefi Dr. Donald Gleason, tümörün farklı histolojik paternlerine dayanan özgün bir

derecelendirme sistemi geliştirmiştir.⁶² Prostat adenokarsinomunda tümör derecesi esas olarak yapısal ozelliklere dayandığı için küçük (4x) ya da orta (10x) büyütmede paternlere karar verilir. Ancak bazı örneklerin (sırt sırta vermiş ya da füzyona uğramış glandlar vb.) daha büyük büyütmede incelenmesi gerekebilir. Gleason Grade'leme sistemi 2014 yılında yapılan Uluslararası  rolojik Patoloji Derneği (ISUP) konsensus konferasında güncellenmiştir.⁶³ (şekil 6) Yapısal paternler belirlenir ve 1'den 5'e kadar dereceler verilir. Burada 1 en iyi diferansiye patern, 5 ise andiferansiye paterndir. Radikal prostatektomi materyallerinde patolojik olarak tümörün skorlamasında; 1 ile 5 arasında en sık ve ikinci sık gorulen paternler saptanır ve bunların toplamı Gleason skorunu oluşturur. En sık gorulen patern "primer patern", ikinci sık gorulen patern "sekonder patern" olarak adlandırılır. Tumor tek paternden oluşuyorsa gorulen patern iki kez toplanarak Gleason skoru verilir (Gleason skoru = Primer Gleason paterni + Sekonder Gleason paterni). Tümördeki en yüksek patern tümörün <%5 ise nota tersiyer patern olarak kaydedilir. Son yapılan revizyona göre iğne biyopsilerinde patern 1 ya da 2'nin verilmemesi gerektiği vurgulanmıştır, boylelikle iğne biyopsisinde en d şuk skor 6 olabilecektir. Diğer materyallerde ise cok nadiren skor 5, genelde yine en d şuk skor 6'dır.

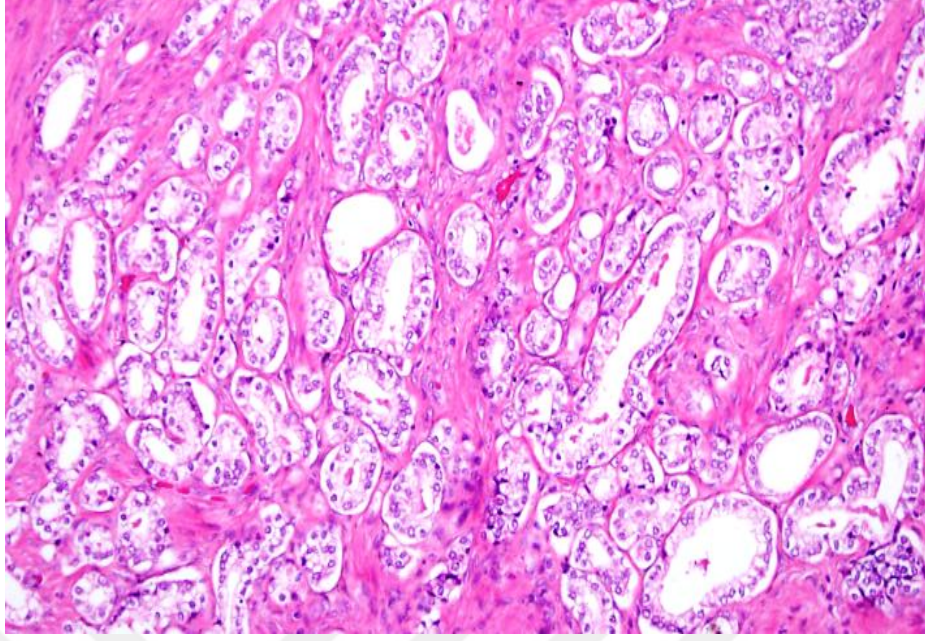


şekil 6: 2015 Modifiye ISUP Gleason şematik diyagramı

Gleason patern 1; sık dizilimli, ayrı ayrı duran, orta büyüklükte (patern 3'ün bezlerinden daha büyük), tek düze, yuvarlak ya da oval bezlerden oluşan iyi sınırlı nodüllerle karakterlidir. Özgün skorlamada tanımlanan Gleason skoru 2 (1+1) olguların çoğunun adenozis (atipik adenomatöz hiperplazi) ya da benzer benign nodüller olduğu ve bu nedenle bugün için Gleason skor 2'nin var olmadığı düşünülmektedir.

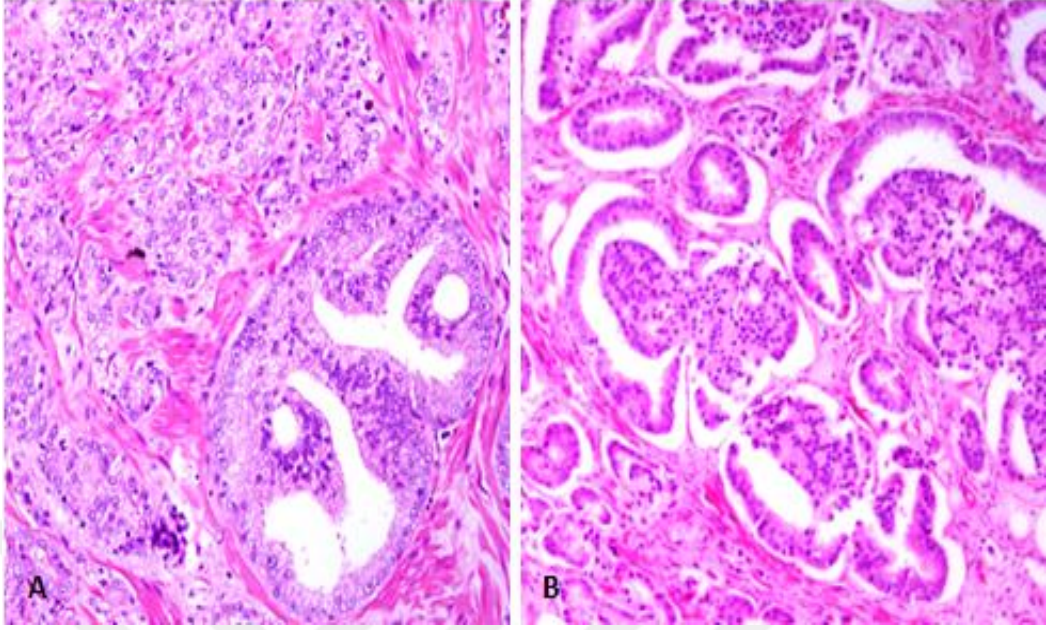
Gleason patern 2; patern 1'e benzeyen ancak daha belirsiz sınırlı bir nodül vardır. Çevreye minimal infiltrasyon olabilir. Bezler daha gevşek dizilimlidir ve patern 1'deki kadar tek düze değildir. Kribriformite patern 3 ve 4'e alınmıştır. Gleason skor 3 veya 4 (1+2, 2+1 veya 2+2), TUR-P veya radikal prostatektomi spesmenlerindeki multifokal düşük grade'li tümörlere verilir. Nodülün çevre ile ilişkisi bilinemeyeceğinden patern 2 iğne biyopsilerinde verilemez.

Gleason patern 3; ayrı ayrı duran, düzgün, iyi sınırlı bez yapılarından oluşur (Resim 4). Bezler arasında belirgin boyut ve şekil farkı vardır. Gleason patern 3'teki glandlar, patern 4'ün aksine birbirinden ayrı ünitelerdir. Eğer iyi şekillenmiş tek tek duran bezlerin çevresine hayali bir çizgi çizilebiliyorsa, bu patern 3'tür. Gleason patern 3 tanısı küçük büyütmede (x4) verilmelidir. Bu yaklaşım, küçük iyi forme bezlerin tanjant kesitine ait olabilecek bez yapılarının hatalı olarak yüksek derecelendirilmesinin önüne geçmektedir⁶².



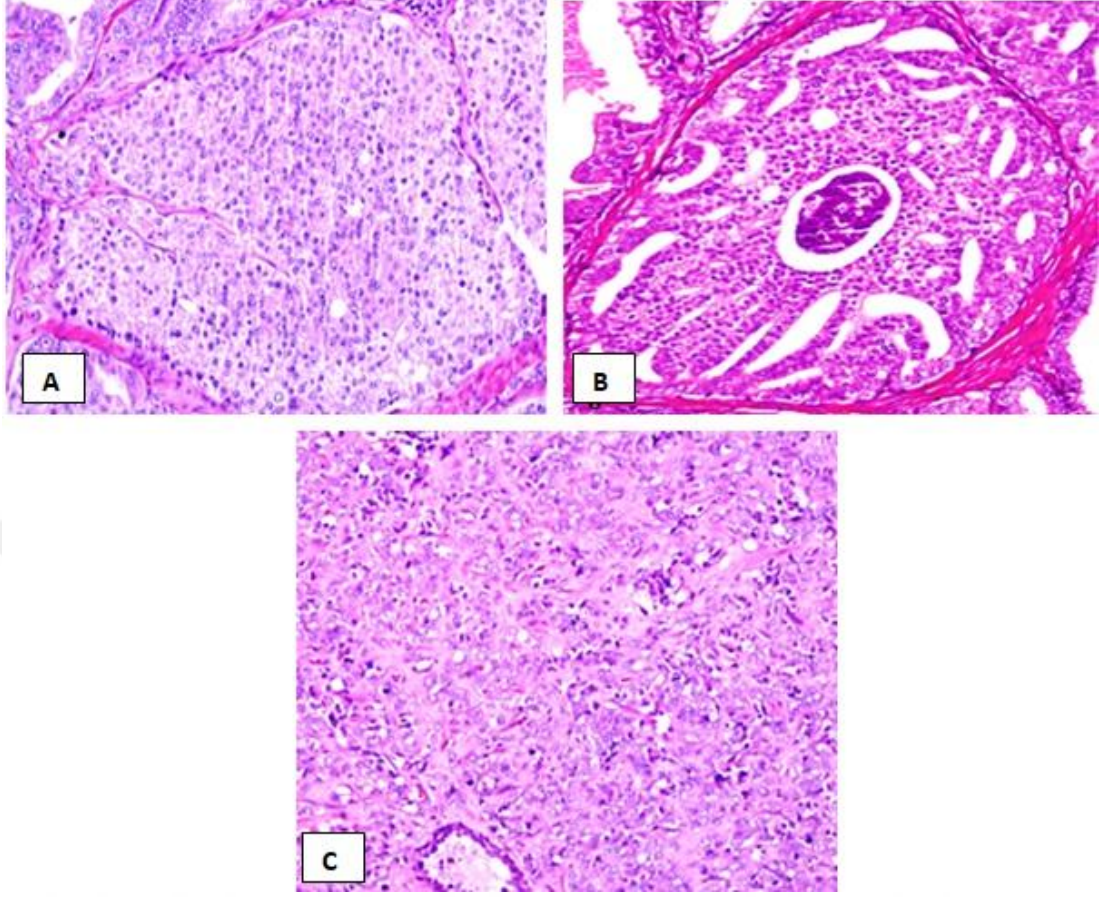
Resim 4: Gleason Patern 3; küçük ve orta boyutta, lümenleri açık glandüler yapılardan oluşan tümör. (x100, H&E)

Gleason patern 4; kötü forme, füzyona uğramış ve kribriform glandları içermektedir. Glomeruloid morfoloji, bir noktadan lümene tutunan intralüminal kribriform yapılar içeren dilate glandlarla karakterizedir ve renal glomerule benzer (Resim 5). 2014’te yapılan ISUP konferansında kribriform glandların ve glomeruloid morfolojinin Gleason patern 4 olarak değerlendirilmesi gerektiği kararlaştırılmıştır⁶³.



Resim 5: Gleason patern 4 A. Füzyona uğramış glandlar (sol) ve kribriform yapı (sağ alt), (x200, H&E) B. Belirgin glomeruloid morfolojide tümör alanları görülüyor (x100, H&E)

Gleason patern 5; tümör tabakaları, tek tek hücreler ve hücre kordonlarını içermektedir (Resim 6). Belirsiz mikroasiner alanlar ya da sadece nadir glandüler boşluk formasyonu içeren solid hücre adaları da Gleason patern 5 olarak kabul edilmektedir. Pek yaygın olmayan bir başka patern 5 morfolojisi de komedonekroz içeren solid adalar veya kribriform glandlardır.



Resim 6: Gleason patern 5. A. Tümör solid ada oluşturmakta (x200, H&E). B. Komedonekroz içeren kribriform yapı (x200, H&E). C. Stromada lümen oluşturmayan, kordonlar ve tek hücreler halinde duran tümör hücreleri (x200, H&E) .

Prostat adenokarsinomları genellikle heterojen bir yapıya sahiptir. Tümörü oluşturan yüksek dereceli (Gleason patern 4 veya 5) prostat kanserinin yüzdesi önemli bir prognostik göstergedir.⁶⁴ 2016 DSÖ Üriner Sistem ve Erkek Genital Organ Tümörlerinin Sınıflandırılması kılavuzu, Gleason skor 7 adenokarsinomlar için patern 4 oranının raporlamasını önermektedir. İğne biyopsisinde Gleason skor 7 kanserin patern 4 yüzdesinin bilinmesi, aktif takip hastalarının seçiminde yararlı olabilir.⁶⁵ Günümüzde artık patoloji raporlarında prostat kanseri için Gleason skor tayini yanı sıra 1’den 5’e kadar grade gruplaması yapılmaktadır (Tablo 2).⁶³

Tablo 2: DSÖ/ISUP grade grup sistemi

ISUP Grade Grup	Gleason Skoru
<i>Grade grup 1</i>	≤ 6
<i>Grade grup 2</i>	3+4
<i>Grade grup 3</i>	4+3
<i>Grade grup 4</i>	8 (3+5, 4+4, 5+3)
<i>Grade grup 5</i>	9-10 (4+5, 5+4, 5+5)

Grade grupları, standart Gleason skorlamasıyla karşılaştırıldığında daha iyi bir prognostik risk ayrımı ortaya koymaktadır. Bu grupların prognostik değeri, bir dizi çalışmayla doğrulanmıştır. ⁶⁶⁻⁶⁸

Evreleme

Prostat adenokarsinomu tanısı histolojik olarak doğrulandıktan sonra hastalığın evresi ya da yaygınlığı ile ilgili değerlendirmeler yapılmalıdır. Evrelemenin amacı prognozu belirlemek ve uygun tedaviyi seçmektir. Günümüzde Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin oluşturduğu TNM evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır⁶⁹ (Tablo 3). Patolojik evreleme yalnızca radikal prostatektomi materyallerinden yapılabilir. Klinik evrelemede ise dijital rektal muayene, radyolojik veriler, serum PSA düzeyi, Gleason skoru ve lenf nodu disseksiyonu sonucundan yararlanılır ⁵².

Tablo 3: Prostat Kanserinin TNM klasifikasyonu⁶⁹

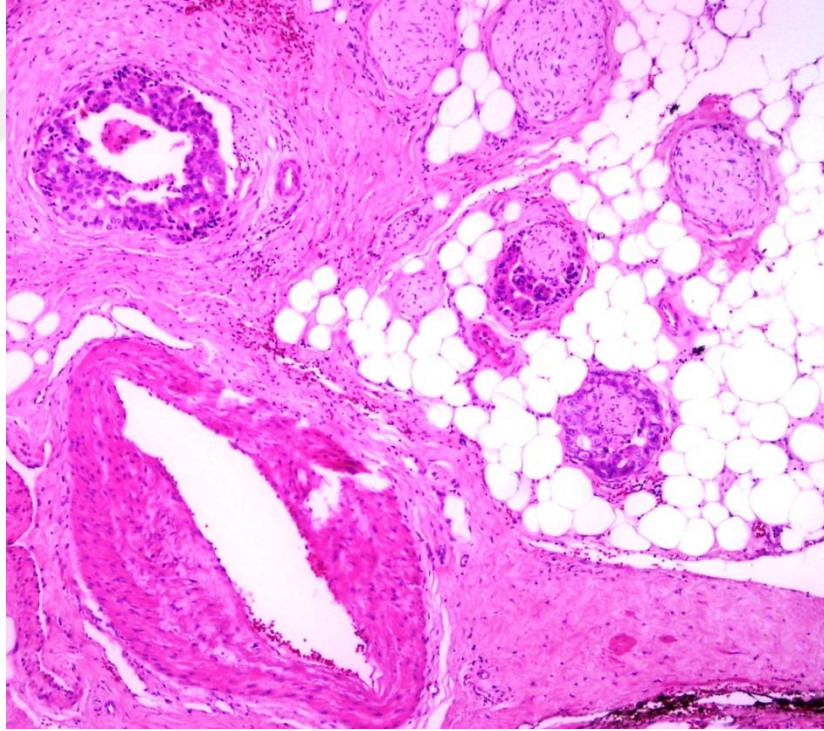
<i>Primer Tümör (T)</i>	
<i>Tx</i>	<i>Primer tümör değerlendirilemiyor</i>
<i>T0</i>	<i>Primer tümöre ait bulgu yok</i>
<i>T1</i>	<i>Klinik olarak belirsiz (palpe edilemeyen ve görüntüleme yöntemleriyle saptanmayan) tümör</i> <i>T1a Tümör insidental histolojik bulgu olarak rezeke edilen dokunun ≤ %5 mevcut</i> <i>T1b Tümör insidental histolojik bulgu olarak rezeke edilen dokunun > %5 mevcut</i> <i>T1c İğne biyopside saptanan tümör</i>
<i>T2</i>	<i>Prostata sınırlı tümör</i> <i>T2a Bir lobun yarısını veya daha azını kaplayan tümör</i> <i>T2b Bir lobun yarısından fazlasını kaplayan ancak diğer loba geçmemiş tümör</i> <i>T2c Her iki lobu kaplayan tümör</i>
<i>T3</i>	<i>Prostat kapsülünü aşmış tümör</i> <i>T3a Ekstrakapsüler yayılım (unilateral/bilateral) veya mikroskopik mesane boynu invazyonu</i> <i>T3b Tümör seminal vazikülü(leri) tutmuş</i>
<i>T4</i>	<i>Tümör fiks veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara(mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kas, pelvik duvar) invaze</i>
<i>Bölgesel Lenf Nodları (N)</i>	
<i>Nx</i>	<i>Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi</i>
<i>N0</i>	<i>Bölgesel lenf nodu metastazı yok</i>
<i>N1</i>	<i>Bölgesel lenf nodu(ları) metastazı var</i>
<i>Uzak Metastaz (M)</i>	
<i>M0</i>	<i>Uzak metastaz yok</i>
<i>M1</i>	<i>Uzak metastaz mevcut</i> <i>M1a Bölgesel olmayan lenf nodu(ları) metastazı</i> <i>M1b Kemik metastazı</i> <i>M1c Diğer bölgelere metastaz</i>

2.2.5. Prognostik Parametreler

Tümör hacmi: Prostat kanserinde tümör hacmi, Gleason derecesi ve evre ile koreledir. Tümör hacminin, RP sonrası hastalık progresyonundaki rolü ile ilgili

çelişkili çalışmalar mevcuttur⁷⁰. Buna rağmen 2011 yılında yapılan ISUP konsensus konferansında, prostatektomi materyallerinde tümör hacminin objektif olarak ölçülüp raporlanması önerilmektedir⁷¹.

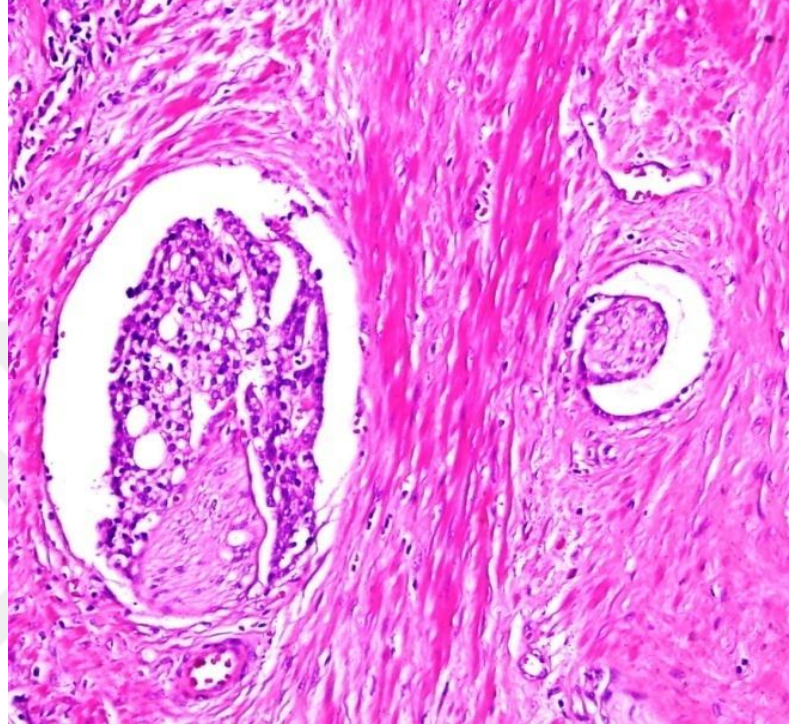
Ekstraprostatik yayılım: Prostat belirgin bir kapsül içermediği ve tümörün periprostatik dokuda yoğun bir desmoplastik yanıt oluşturmamasından dolayı prostat dışı yayılımı değerlendirmek zordur. Tümörün prostat sınırlarını geçerek periprostatik yağ dokuya ulaşması, yağ doku yokluğunda ise posterior/posterolateral alanlarda prostat sınırını aşması ve/veya kondanse düz kaslara girmesi ekstraprostatik yayılım olarak tanımlanır (Resim 7). Bunu değerlendirmenin en iyi yolu küçük büyütmede yakındaki tümörsüz prostat sınırına bakmaktır. Tümörün periprostatik dokuya doğru invazyonunu gösteren bir çıkıntı oluşturmaması değerlendirmede önemlidir. Prostat dışı yayılımın derecesi RP sonrası progresyon riski ve biyokimyasal nüks ile ilişkilidir.^{70 72}



Resim 7: Periprostatik yağ dokuya ulaşmış ve nöral yapıları çevreleyen tümör hücre grupları (x200, H&E)

Lenfovasküler ve perinöral invazyon: Son yapılan metaanalizlerde lenfovasküler invazyonun prostat kanseri hastalarında yüksek biyokimyasal nüks

oranı ve ilerlemiş hastalık ile ilişkili olduğu ayrıca kötü prognostik bir kriter olduğu belirtilmiştir⁷³. Perinöral invazyonun ise direncin düşük olduğu hat boyunca tümörün ilerlediğini göstermesi sebebiyle tek başına prognozu kötüleştirmedeği bildirilmiştir⁷⁴ (Resim 8).



Resim 8: Nöral yapıları çevreleyen tümör hücreleri (x200, H&E)

Seminal vezikül invazyonu: Ekstraprostatik yayılımdan daha kötü bir prognostik bulgudur. RP sonrası 5 yıllık progresyon riski %65'tir.⁷⁵ En sık seminal vezikül invazyon yolu, tümörün prostatın tabanından dışarı çıkarak periveziküler yumuşak dokudan seminal veziküle ulaşmasıdır. Tanı, tümör seminal vezikülün kas tabakasını infiltre ettiğinde verilir.

Lenf nodu metastazı; son yıllarda tarama tekniklerinin artması ile lenf nodu metastazının tespit oranı azalmıştır. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, RP sırasında pelvik lenf nodu diseksiyonu yapmanın, sağkalım dahil olmak üzere onkolojik sonuçları iyileştiremediği gösterilmiştir, fakat evreleme ve prognoz açısından önemli bilgiler sağladığı kabul edilmektedir.⁷⁶ Lenf nodu metastazı olan olgularda pozitif lenf nodu sayısı ve metastazın maksimum çapı belirtilmelidir.⁷⁷

2.2.6. Radikal Prostatektominin Prostat Kanserindeki Yeri

Radikal prostatektomi(RP) öncesi tedavi kararını vermede ve tedavi sonrası biyokimyasal rekürrens (BKR) riskini belirlemede kullanılan sistem D'amico risk sınıflama sistemidir (Tablo 4).

Tablo 4: Avrupa Üroloji Derneği (EAU) klavuzuna göre D'amico Risk Sınıflama Sistemi

Tanım			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
<i>PSA < 10 ng/ml</i>	<i>PSA 10-20 ng/ml</i>	<i>PSA>20 ng/ml</i>	<i>Herhangi PSA</i>
<i>ve GS <7(ISUP grade 1)</i>	<i>veya GS 7 (ISUP grade 2/3)</i>	<i>veya GS >7 (ISUP grade 4/5)</i>	<i>Herhangi GS (herhangi ISUP grade)</i>
<i>Ve cT1-2a</i>	<i>veya cT2b</i>	<i>veya cT2c</i>	<i>cT3-4 veya N+</i>
Lokalize Hastalık			Lokal İleri Evre Hastalık

GS = Gleason skoru; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostat spesifik antijen.

RP, lokalize prostat kanserinde metastaz ve hastalığa bağlı ölümü azalttığı randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş tek tedavi metodu olup⁷⁸, prostat kanserinde ilk uygulanan tedavi şeklidir⁷⁹. Tanım olarak; mesane boynu ve üretra arasındaki prostat dokusunun, seminal veziküllerle birlikte, cerrahi sınırlarda tümör hücresi kalmayacak şekilde çıkarılmasıdır. Hastanın risk durumuna göre bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu tedaviye eklenebilir. Prostat anatomisinin daha iyi anlaşılması ile postoperatif inkontinans ve potens verileri iyileşmiştir.⁸⁰

PSA düzeyi, evre ve Gleason derecesini içeren nomogramlar hastalığın klinik evresini belirlemede ve cerrahi için hasta seçiminde kullanılabilir.⁸¹ Avrupa Üroloji Derneği (EAU) klavuzlarında RP; dikkatlice seçilmiş, yaşam beklentisi on yıl ve

üzeri olan cT3b-4 N0 veya herhangi bir T evresinde, nod pozitif olan hastalarda multimodal tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir.⁸²⁻⁸⁴

Yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarında RP'nin yerini araştıran bir kaç retrospektif çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, genel ve kanser spesifik sağkalımın, sistemik androjen deprivasyon tedavisine RP'nin eklendiği grupta daha uzun olduğu saptanmıştır. Ancak, metastatik prostat kanserinde RP'nin deneysel olduğu ve kanıt seviyesi yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.^{85 86}

2.2.7. Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens

RP sonrası en az iki ölçümde PSA değerinin >0.2 ng/ml olması biyokimyasal rekürrens (BKR) tanısını koydurur.⁸⁷

Cerrahi sonrası birinci ayda bakılan PSA seviyesi ölçülemeyecek düzeyde olmalıdır. RP sonrası, %27-53 oranında hastalarda biyokimyasal rekürrens (PSA nüksü) gelişebilmektedir⁸⁸. Ancak bu hastaların hepsinde klinik progresyon izlenmemektedir. EAU biyokimyasal rekürrens çalışma grubu, metastaz gelişimi ve kanser spesifik mortalite açısından hastaları iki gruba ayırmıştır⁸⁹:

- a. Düşük riskli grup: PSA ikilenme zamanı (PSA-DT) >12 ay, ISUP grade <4 , PSA nüksünün cerrahi sonrası 18. aydan sonra gelişmesi
- b. Yüksek riskli grup: PSA-DT ≤ 12 ay, ISUP grade 4-5, PSA nüksünün cerrahi sonrası 18 ay içinde gelişmesi

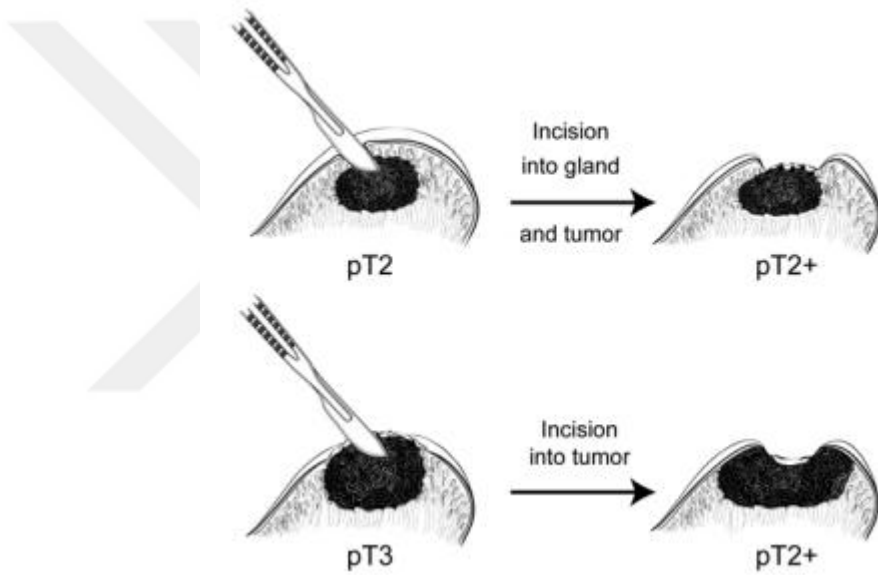
RP sonrası BKR durumunda uygulanacak tedavi şekli ve tedaviye başlama zamanı halen standart değildir. RP sonrası tedavi seçenekleri; prostat yatağına radyoterapi uygulanması, maksimal androjen blokajı (MAB), aralıklı androjen blokajı (AAB) ve izlemdir⁸⁸.

2.3. CERRAHİ SINIR ÖZELLİKLERİNİN DETAYLANDIRILMASI

Cerrahi sınır pozitifliği önemli bir kötü prognoz göstergesidir. Cerrahi sınırların doğru değerlendirilebilmesi için, prostatektomi spesmeninin doku boyası

ile boyanması gerekmektedir. Boyalı cerrahi sınıra temas eden tümör hücresinin varlığında cerrahi sınır ‘pozitif’ olarak tanımlanır. Tümör hücreleri cerrahi sınıra çok yakın olsa bile, boyalı sınıra temas etmiyor ise cerrahi sınır ‘negatif’ kabul edilmektedir. PCS varlığı ekstraprostatik yayılım olarak değerlendirilmemelidir.

PCS varlığı, tümörün tümüyle eksize edilmediğini düşündürmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği, prostat dışına yayılan tümörün rezeksiyon sınırında görülmesi ile olabileceği gibi, cerrahın prostatik kapsül içerisinden geçecek şekilde eksizyon yapması ile de ilişkili olabilmektedir (Şekil 7). Bu son durum, intraprostatik veya kapsüler insizyon olarak isimlendirilir (pT2+ hastalık olarak adlandırılır).^{90 91}



Şekil 7: Kapsüler insizyon hattı şematize görünüm⁹²

Cerrahi sınır pozitifliğinin insidansı, tümörün yaygınlığı ve cerrahın tecrübesi ile ilişkili bulunmuştur. Novara ve Ficarra'nın çalışmasında, 2008-2011 yılları arasında robotik olarak yapılan radikal prostatektomi serilerinde, pozitif sınır oranı %6,5-32 arasında olup, ortalama %15 olarak bulunmuştur.⁹³

Pozitif Cerrahi Sınır Lokalizasyonu: Cerrahi sınır pozitifliğinin en sık görüldüğü alanlardan biri apektir.⁹⁴ Tümör apekte çizgili kas doku elemanları ile karışık izlenebildiğinden, bu durum ekstraprostatik yayılım olarak değerlendirilmemelidir. Apekte boyalı sınırdaki tümör varlığında, tümör diğer alanlarda organa sınırlı ise patolojik evre pT2x'tir. Bu şüpheli durum, apekte

sınırları seçilebilen bir kapsül yapısının olmaması ve tümörün prostat sınırları ile ilişkisinin değerlendirilememesi nedeniyledir. Cerrahi sınır pozitifliğinin diğer sık görüldüğü alanlar posterior, posterolateral ve lateral bölgelerdir. Patoloji raporunda bu bölgelerde tümör varlığında lokalizasyon belirtilmesi önemlidir. Çünkü cerrahi müdahaleye olanak tanıyan az sayıdaki alandan biri, bilateral nörovasküler demetlerin yer aldığı posterolateral bölgedir ve bu bölge potens ile ilişkilidir. Pozitif cerrahi sınır lokalizasyonu ile biyokimyasal rekürrens arasında anlamlı ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{15 95 96}

Pozitif Cerrahi Sınır Uzunluğu: Pozitif cerrahi sınır uzunluğunun, hastada kalan tümör miktarını yansıttığı, bu nedenle de pozitif cerrahi sınır uzunluğu arttıkça, rekürrens olasılığının arttığı düşünülmektedir. Çoğu merkezde rutin patoloji raporlarında yer almayan bu parametre, CAP tarafından 2019 yılında yayınlanmış güncel protokolde, yapılan son çalışmalar kaynak gösterilerek, PCS sınırlı (<3 mm) ve sınırlı olmayan (≤ 3 mm) şeklinde gruplanmakta ve prediktif önemi henüz kanıtlanmamış olmasına karşın, PCS uzunluğunun raporlarda belirtilmesi önerilmektedir.⁹⁰

Pozitif Cerrahi Sınırdaki Gleason Skoru: Ana tümör Gleason skorundan bağımsız olarak, PCS'deki Gleason skorunun da, biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olduğu öngörülmektedir. Mevcut çalışmalarda, özellikle patern 4 varlığında rekürrens olasılığının önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir.^{15 17 96}

Tümörün Boyalı Cerrahi Sınıra Uzaklığı: Prostat sıklıkla ince, filmsi bağ dokusu tabakasıyla örtülüdür. Prostatın bu bağ dokusu ile düzgün şekilde çıkarılması, tümörün prostat içinde sınırlı olduğunu göstermektedir. Cerrahi sınır negatif olsa da, bazı olgularda tümör boyalı cerrahi sınıra çok yakın seyredebilmektedir. Tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı ile rekürrens riski arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren yayınlar olsa da, aksini savunan çalışmalar da mevcuttur.⁹⁷⁻⁹⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VAKA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiş olup, çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde 2012-2018 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı almış 206 olguya ait radikal prostatektomi materyalleri dahil edildi. Hasta seçiminde neoadjuvan tedavi alan olgular, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens gelişmeden adjuvan tedavi alan olgular ve parafin bloklarına ve demografik özelliklerine erişilemeyen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Seçilen hastaların serum PSA seviyeleri 3-6 ay aralıklarla takip edildi.

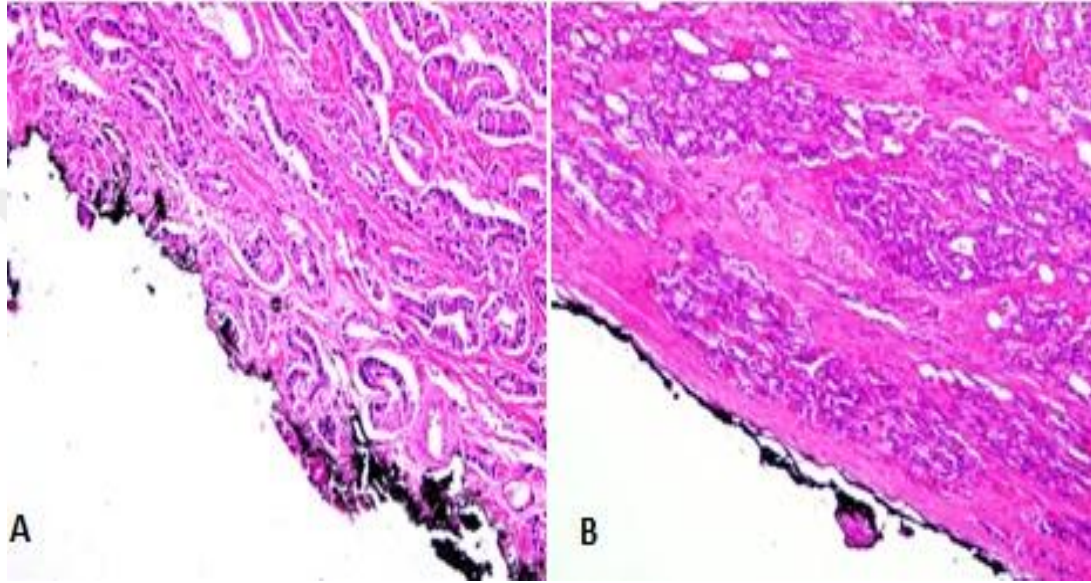
3.2. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda 2012-2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği tarafından radikal prostatektomi yapılarak Patoloji Kliniği'ne gönderilen materyallerin, %10'luk tamponlu formalin solüsyonu ile fiksasyonu sonrası standart örnekleme ve rutin takip protokolleri sonunda yapılan bloklardan hazırlanmış Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlar arşivden çıkarıldı ve ışık mikroskobu ile yeniden incelendi. İncelemeler, biri uzman ve biri asistan olmak üzere iki gözlemci tarafından yapıldı. Olgular değerlendirilirken 2012-2018 yılları arasındaki tüm vakalar ISUP tarafından 2014 yılında güncellenen modifiye Gleason derecelendirme sistemine göre yeniden skorlandı.

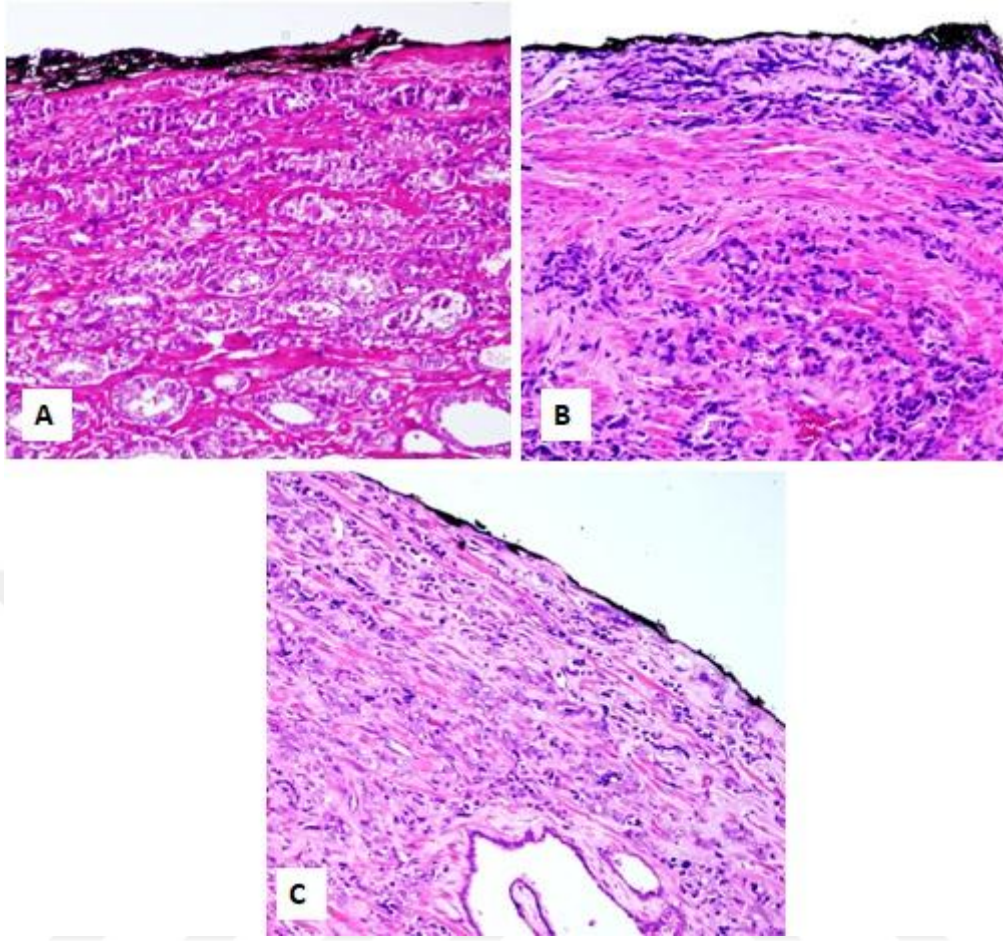
Her bir olgu için; hasta yaşı, preoperatif serum PSA değeri, rekürrens zamanı (ay), tümörün patolojik evresi, ana tümörün Gleason skoru, Grade grup, tersiyer patern, tümör hacmi, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve ekstraprostatik yayılım değerlendirildi.

Cerrahi sınırlar değerlendirilirken tümör hücrelerinin cerrahi sınır boyasının bulunduğu alanlarda boyaya temas etmesi pozitiflik olarak kabul edildi ve cerrahi sınırın pozitif olduğu olgular belirlendi (Resim 9). Pozitif cerrahi sınırdaki (PCS) Gleason skoru ile pozitif cerrahi sınır uzunlukları tespit edildi. Birden fazla PCS

varlığında, her bir PCS odağındaki primer ve sekonder grade tespit edildikten sonra tüm PCS odakları için total Gleason skoru belirlendi (Resim 10). Gleason skorlarına göre her olgu için Grade gruplar tespit edildi. Eğer PCS’de belirgin koter artefaktı var ise, cerrahi sınıra en yakın alandaki detayı gözlenebilen tümör değerlendirmeye alındı. Ayrıca her olgu için PCS’deki en yüksek Gleason grade kaydedildi.



Resim 9: A. Tümör boyalı cerrahi sınıra temas etmektedir (x 200, H&E). B. Tümör boyalı cerrahi sınıra < 1 mm mesafededir (x 200, H&E).



Resim 10: Cerrahi sınıra temas eden prostat adenokarsinomu örnekleri. A. Gleason skor 3+3 adenokarsinom (x 200, H&E). B. Gleason skor 4+4 adenokarsinom (x 200, H&E). C. Gleason skor 5+5 adenokarsinom (x 200, H&E).

PCS'deki tümör uzunluğu, oküler mikrometre yardımıyla milimetre cinsinden ölçüldü. PCS'deki tümör odakları arasındaki mesafenin < 1 mm olması durumunda, tümörün kesintisiz devam ettiği kabul edildi ve cerrahi sınır uzunluğu olarak, tümör hücrelerinin bulunduğu iki uzak uç arasındaki lineer mesafe ölçüldü. PCS'deki tümör odakları arasındaki mesafenin ≥ 1 mm olması durumunda ise, tümörün kesintili olduğu kabul edildi ve her bir odağın lineer uzunluğu ayrı ayrı ölçülerek toplandı.¹⁷

Cerrahi sınır pozitifliği olmayan olgularda ise tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı kaydedildi (≤ 1 mm , > 1 mm). Cerrahi sınıra ≤ 1 mm olan tümörlerde, cerrahi sınıra en yakın alandaki Gleson skoru tespit edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin kodlanması ve istatistiksel analizleri bilgisayarda, SPSS 22 software (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL) paket programında yapıldı. Verilerin normallik kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için biyokimyasal rekürrens varlığına ait ortalamaların karşılaştırmasında Student's t testi, uygunluk göstermeyen değişkenlerde ise medyanların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde 2x2 tablolarda, gerekli koşulların sağlanması halinde Ki-Kare testi, sağlanmıyor ise Fisher Exact testi kullanıldı. 2x2 boyutundan büyük olan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan ilişkilerin hangi durumlarda oranlarının değiştiğini gözlemlemek için iki oran karşılaştırması uygulandı. Biyokimyasal rekürrens üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenlerin tespitinde Lojistik Regresyon modeli kullanıldı ve tek değişkenli hesaplamalarda anlamlı çıkanların çoklu regresyon modeli kuruldu. Medyan nüks sürelerini karşılaştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulanarak Log-rank testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel ortalama, standart sapma ve medyan ifade edilirken; kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Bütün analizlerde istatistiksel anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın yürütülebilmesi amacıyla T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.04.2019 tarihinde 2019-04/254 karar nolu etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. GENEL HASTA PROFİLİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİ

Çalışmaya dahil edilen radikal prostatektomi yapılmış 208 hastanın klinik ve patolojik verileri Tablo 5’te gösterildi. Hastaların yaş ortalaması 62,73, ortalama preoperatif PSA seviyesi 11,03 ng/mL bulundu. 66 olguda pozitif cerrahi sınır (PCS) saptanırken, 142 olguda negatif cerrahi sınır (NCS) izlendi. PCS varlığı ($p=0,007$), preoperatif PSA seviyesi ($p<0,001$), tümör hacmi ($p<0,001$), pT evresi ($p<0,001$), ana tümör Gleason skoru ($p<0,001$), ekstraprostatik yayılım ($p<0,001$), seminal vezikül invazyonu ($p<0,001$), lenfovasküler invazyon ($p<0,001$) ve lenf nodu tutulumu ($p<0,001$) ile BKR gelişimi arasında güçlü bir ilişki tespit edildi. Perinöral invazyon ile BKR gelişimi arasında ilişki gösterilemedi. Yaş faktörünün BKR gelişimine etkisinin olmadığı gösterildi ve patolojik bulgular ile ilişkisi tespit edilemedi.

Tablo 5: Radikal prostatektomi yapılmış 208 hastada biyokimyasal rekürrens ile klinikopatolojik verilerin karşılaştırılması

BKR	Yok N:157	Var N=51	Toplam N=208	p
Yaş				
Ort.($\pm$ S.Sapma)	62,75 $\pm$ 5,93	63,65 $\pm$ 5,63	62,73 $\pm$ 5,84	0,906
Preoperatif PSA,ng/ml				
Medyan(Min-Max)	7(1,37-42)	11(3,65-98)	7,86(1,37-98)	<0,001^m
Tümör hacmi(cm ³)				
Ort.($\pm$ S.Sapma)	5,16 $\pm$ 5,39	13,26 $\pm$ 13,21	7,14 $\pm$ 8,73	<0,001^m
pT Evresi				
pT2, n(%)	126(80,2)	20(39,2)	146(70,1)	<0,001
pT3a, n(%)	20(12,7)	6(11,8)	26(12,5)	
pT3b, n(%)	11(7,1)	25(49)	36(17,3)	
Gleason Skor				
6, n(%)	73(46,5)	11(21,6)	84(40,4)	<0,001
3+4, n(%)	51(32,5)	14(27,5)	65(31,3)	
4+3, n(%)	21(13,4)	4(7,8)	25(12)	
8, n(%)	8(5,1)	8(15,7)	16(7,7)	
9-10, n(%)	4(2,5)	14(27,5)	18(8,7)	
EPY				
Yok, n(%)	131(83,4)	23(45,1)	154(74)	<0,001
Var, n(%)	26(16,6)	28(54,9)	54(26)	

Tablo 5 (Devam): Radikal prostatektomi yapılmış 208 hastada biyokimyasal rekürrens ile klinikopatolojik verilerin karşılaştırılması

SVİ				
Yok, n(%)	146(93)	26(51)	172(82,7)	<0,001
Var, n(%)	11(7)	25(49)	36(17,3)	
LVI				
Yok, n(%)	152(96,8)	35(68,6)	187(89,9)	<0,001
Var, n(%)	5(3,2)	16(31,4)	21(10,1)	
PNI				
Yok, n(%)	73(46,5)	16(31,4)	89(42,8)	0,058
Var, n(%)	84(53,5)	35(68,6)	119(57,2)	
LN tutulumu				
Yok, n(%)	157(100)	42(82,4)	199(95,7)	<0,001*
Var, n(%)	-(0)	9(17,6)	9(4,3)	
CS durumu				
CS(-)	115(73,2)	27(52,9)	142(68,3)	0,007
CS(+)	42(26,8)	24(47,1)	66(31,73)	

P: Ki-kare test, *: Fisher exact test, m: Mann-Whitney u test

EPY: Ekstraprostatik yayılım, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, LN: Lenf nodu, CS: Cerrahi sınır

PNI: Perinöral

4.2. POZİTİF CERRAHİ SINIRA SAHİP HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİ VE BİYOKİMYASAL REKÜRRENS İLE İLİŞKİSİ

Çalışmadaki 208 hastanın 66'sında cerrahi sınır pozitif bulundu. Tablo 6'da PCS'a sahip hastalara ait klinikopatolojik verilerin biyokimyasal rekürrens durumu ile karşılaştırılması gösterildi. Hastaların yaş ortalaması ile BKR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken ($p=0,887$); preoperatif tanı PSA seviyesi ($p=0,006$), pT evresi ($p<0,001$), ana tümör Gleason skoru ($p=0,046$), ekstraprostatik yayılım ($p=0,004$), seminal vezikül invazyonu ($p<0,001$), lenfovasküler invazyon ($p<0,001$) ve lenf nodu tulumu ($p=0,044$) ile biyokimyasal rekürrens arasında güçlü ilişki tespit edildi. Tümör hacmi yönünden istatistiksel olarak farklılık yok iken eğilim tespit edildi. Perinöral invazyon ve prostat hacmi ile BKR gelişimi arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,727$).

Tablo 6: Pozitif cerrahi sınıra sahip hastalara ait klinikopatolojik verilerin biyokimyasal rekürrens durumu ile karşılaştırılması

BKR	Var N=24	Yok N=42	Toplam N=66	p
Yaş				
Ort. ± S.Sapma	62,79±5,61	62,57±6,25	62,65±5,99	0,887 ^t
Preoperatif PSA,ng/ml				
Ort. ±S.Sapma	16,23±10,82	10,08±7,15	12,31±9,01	0,006^m
Prostat hacmi (cm ³)				
Ort. ±S.Sapma	44,00±25,52	41,90±24,00	48,22±27,36	0,740 ^m
Tümör hacmi (cm ³)				
Ort.±S.Sapma	12,90±13,37	6,25±6,08	7,14± 8,73	0,064 ^m
pT Evresi				
pT2, n(%)	7(29,2)	31(73,8)	38(57,6)	<0,001[‡]
pT3a, n(%)	4(16,7)	8(19)	12(18,2)	
pT3b, n(%)	13(54,2)	3(7,1)	16(24,2)	
Ana tümör Gleason skoru				
6, n(%)	4(16,7)	15(35,7)	19(28,8)	0,046[‡]
3+4, n(%)	9(37,5)	13(31)	22(33,3)	
4+3, n(%)	1(4,2)	8(19)	9(13,6)	
8, n(%)	2(8,3)	2(4,8)	4(6,1)	
9-10, n(%)	8(33,3)	4(9,5)	12(18,2)	
EPY				
Var, n(%)	15(62,5)	11 (26,2)	26 (39,4)	0,004[‡]
Yok, n(%)	9(37,5)	31(73,8)	40 (60,6)	
SVİ				
Var, n(%)	13(54,2)	3(7,1)	16(24,2)	<0,001[*]
Yok, n(%)	11(45,8)	39(92,9)	50(75,8)	
LVi				
Var, n(%)	6(25)	0(0)	6(9,1)	<0,001[*]
Yok, n(%)	18(75)	42(100)	60(90,9)	
PNİ				
Var, n(%)	17(70,8)	28(66,7)	45(68,2)	0,727 [‡]
Yok, n(%)	7(29,2)	14(33,3)	21(31,8)	
LN tutulumu				
Var, n(%)	3(12,5)	0(0)	3(4,5)	0,044[*]
Yok, n(%)	21(87,5)	42(100)	63(95,5)	

^t:Student t test, ^{*}:Fisher Exact test, [‡]: Ki-kare test.

EPY: Ekstraprostatik yayılım, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, LVi: Lenfovasüler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, LN: Lenf nodu, BKR: Biyokimyasal rekürrens

Tablo 7’de pozitif cerrahi sınırdaki tümörün gleason skoru ile ana tümör Gleason skoru karşılaştırıldı. Olguların %28,7’sinde (19/66) cerrahi sınırdaki Gleason skoru ana tümör Gleason skorundan daha düşük, %16,6’sında (11/66) daha yüksek, %54,5’inde (36/66) ise ana tümör Gleason skoruna eşit bulundu. BKR gelişimi açısından, PCS Gleason skoru ana tümör Gleason skorundan yüksek olan

hasta grubu, PCS Gleason skoru ana tümör Gleason skoruna eşit ve daha düşük olan hasta grubuyla karşılaştırıldığında, BKR gelişimi ile doğru orantılı bir ilişki görülmedi ($p=0,17$). PCS’de Gleason skor 7 detaylandırıldığında ise, Gleason skor 3+4 tümör bulunması ile Gleason skor 4+3 tümör bulunması arasında BKR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,614$)

PCS’deki en yüksek Gleason patern varlığı değerlendirildiğinde; en sık Gleason grade 3, sonrasında Gleason grade 4 ve en az Gleason grade 5 olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 7: Pozitif cerrahi sınırdaki tümör ve ana tümör Gleason skorlarının karşılaştırılması

Ana tümör Gleason skoru	Pozitif Cerrahi sınırdaki Gleason skor					Toplam
	6	7(3+4)	7(4+3)	8	9-10	
6	18	1	-	-	-	19
7(3+4)	9	7	3	3	-	22
7(4+3)	4	-	2	3	-	9
8	-	1	-	2	1	4
9-10	-	-	2	3	7	12
Toplam	31	9	7	11	8	66

Tablo 8: Pozitif cerrahi sınırdaki en yüksek Gleason Grade dağılımı

Grade	n, (%)
3	31 (46,9)
4	27 (40,9)
5	8 (12,1)

Tablo 9’da BKR durumunun PCS özellikleri ile ilişkisi gösterildi. Cerrahi sınırdaki Gleason skoru ($p<0.001$), Gleason grade ($p<0.001$) ve PCS’daki lineer uzunluk artışının ($p=0,01$) BKR gelişimi üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken; 3 mm altı ile 3 mm ve üzeri olarak gruplandırdığımızda, BKR açısından bu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,543$) .

Tablo 9: Pozitif cerrahi sınıra sahip hastalarda cerrahi sınır özelliklerinin biyokimyasal rekürrens ile ilişkisi

BKR	Var N=24	Yok N=42	Toplam N=66	P
PCS Gleason skor				
6, n(%)	4(16,7)	27(64,3)	31(47)	<0,001[‡]
3+4, n(%)	5(20,8)	4(9,5)	9(13,6)	
4+3, n(%)	2(8,3)	5(11,9)	7(10,6)	
8, n(%)	5(20,8)	6(14,3)	11(16,7)	
9-10, n(%)	8(33,3)	0(0)	8(12,1)	
PCS Gleason grade				
3, n(%)	4(16,7)	27(64,3)	31(47)	<0.001[*]
4 ve 5, n(%)	20(83,3)	15(35,7)	35(53)	
PCS uzunluğu(mm) Medyan(min-max)	7,5(1-38)	5(0,1-15)	5,5(0,1-38)	0,01^m
PCS uzunluğu				
<3mm, n(%)	4(16,7)	11(26,2)	15(22,7)	0,543 [‡]
≥3mm, n(%)	20(83,3)	31(73,8)	51(77,3)	

*:Fisher Exact test, ‡: Ki-kare test, ^m:Mann-Whitney U test

PCS: Pozitif cerrahi sınır, BKR: Biyokimyasal rekürrens

4.3. CERRAHİ SINIR POZİTİF HASTALARDA TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, cerrahi sınır pozitif hastalarda BKR öngörmede etkili olabileceğini düşündüğümüz parametreler incelendi. Sonuçlara göre, preoperatif tanı PSA seviyesi, ana tümör Gleason skorunun 9-10 olması, tümör hacmi, SVİ, EPY, CS Gleason skor 7,8 ve 9-10 olması, CS gleason grade 4 ve 5 olması, CS lineer uzunluk artışı ve patolojik evre 3b olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) ve çok değişkenli modele dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ileriye doğru eleme yöntemi (Forward LR) kullanıldı ve p değeri 0.05 olarak alındı (Tablo 10).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen modelde; cerrahi sınırdaki Gleason grade 4 ve 5 olması, cerrahi sınır uzunluğundaki lineer artış ve evre pT3b olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bu parametrelerin bağımsız prediktif faktörler olduğu anlaşıldı. Bu analize göre; evre pT3b olma durumunun pT2 olma durumuna göre BKR olasılığını 4,824 kat artırdığı, cerrahi

sınırdaki Gleason grade 4 ve 5 olma durumunun ise grade 3 olma durumu ile kıyaslandığında BKR olasılığını 12,443 kat artırdığı saptandı. Cerrahi sınır uzunluğundaki her 1 birim lineer artışın ise BKR olasılığını 1,165 kat artırdığı görüldü.

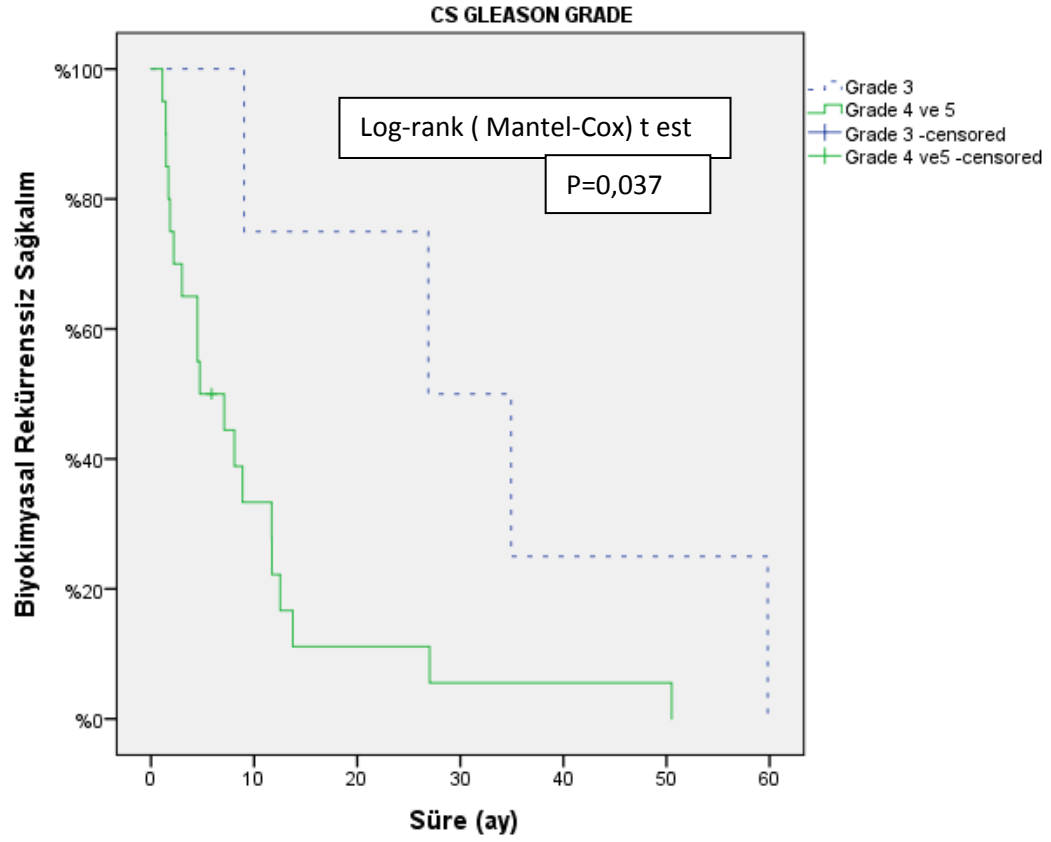
Tablo 10: Cerrahi sınır pozitif hastalarda Lojistik regresyon modeline göre tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Tek değişkenli model			Çok değişkenli model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	P
Tanı PSA(ng/ml)	1,082	1,015-1,153	0,016	1,027	0,941-1,120	0,550
Ana tümör Gleason skor						
6	Referans	-				
3+4	2,143	0,526-8,724	0,287			
4+3	0,469	0,045-4,931	0,528			
8	3,750	0,396-35,543	0,249			
9-10	11,250	2,035-62,195	0,006	-	-	-
Prostat hacmi(cm ³)	1,003	0,982-1,024	0,792	-	-	-
Tümör hacmi(cm ³)	1,075	1,009-1,146	0,026	0,964	0,875-1,062	0,456
PNİ	1,667	0,544-5,103	0,372	-	-	-
SVİ	15,364	3,704-63,725	0,001	-	-	-
EPY	4,697	1,603-13,765	0,005	-	-	-
CS Gleason Skor						
6	Referans	-				
7	5,250	1,242-22,190	0,024			
8	8,100	1,660-39,500	0,010	0,121	0,002-8,993	0,336
9-10	47,25	4,535-492,326	0,001	0,729	0,17-30,486	0,868
CS Gleason Grade						
3	Referans	-		Referans	-	
4 ve 5	9,000	2,591-31,266	0,001	12,443	2,958-52,335	0,001
CS lineer uzunluğu(mm)	1,122	1,022-1,233	0,016	1,165	1,033-1,314	0,013
Patolojik Evre						
pT2	Referans	-				
pT3a	1,875	0,448-7,846	0,389			
pT3b	11,250	2,846-44,464	<0,001	4,824	1,109-20,973	0,036

Lojistik Regresyon Analizi

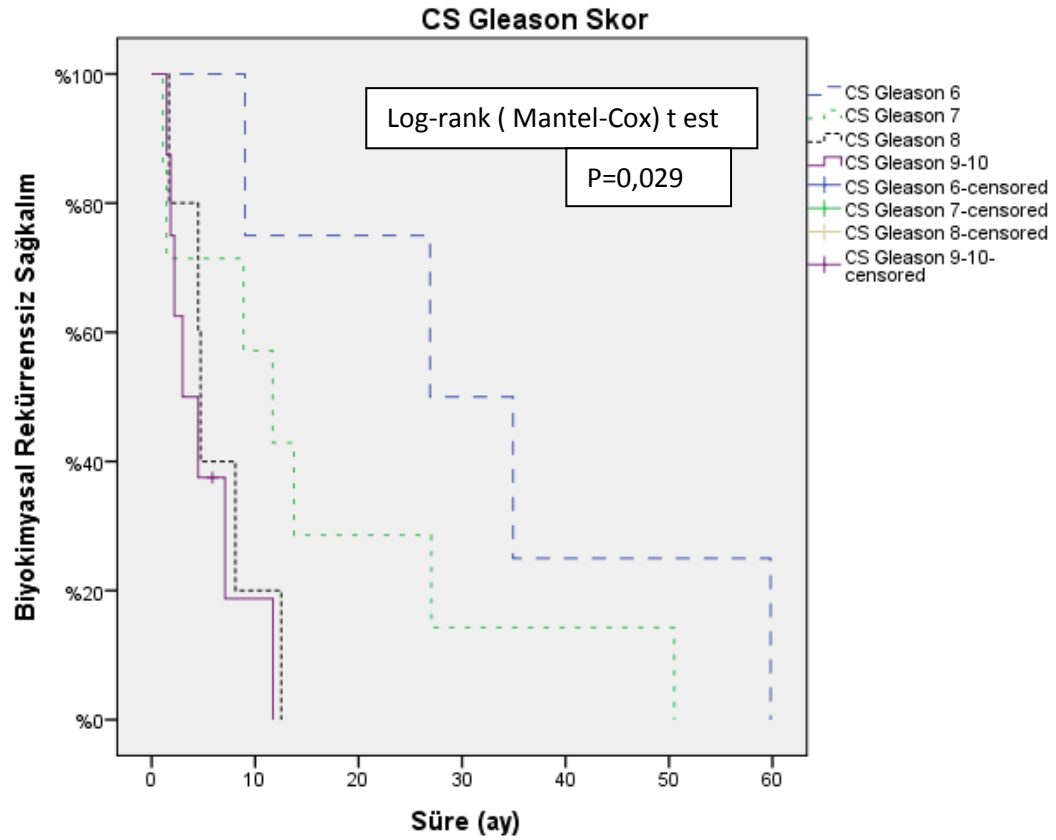
PNİ: Perinöral invazyon, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, CS: Cerrahi sınır

Grafik 4'te BKR'siz sağ kalım süresi ile PCS Gleason grade'i arasındaki ilişki gösterildi. CS Gleason grade 4 ve 5 olan hastaların, 3 olan hastalara göre belirgin olarak daha düşük BKR'siz sağ kalım süresine sahip oldukları saptandı.



Grafik 3: Biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım ve cerrahi sınırdaki Gleason grade arasındaki ilişki (Kaplan-Meier eğrisi)

Grafik 4'te BKR'siz sağ kalım süresi ile tüm cerrahi sınır Gleason skorları arasındaki ilişki gösterilmektedir. Cerrahi sınırdaki Gleason skoru 8, 9 ve 10 olanların, cerrahi sınır Gleason skoru 6 ve 7 olanlara göre çok daha düşük BKR'siz sağ kalım süresine sahip oldukları görüldü. Cerrahi sınırdaki Gleason skoru yükseldikçe BKR'siz sağ kalım süresinin azaldığı tespit edildi. Ancak, cerrahi sınır Gleason skoru 8 ve 9-10 olan hasta grupları arasında BKR'siz sağ kalım süresi açısından kayda değer bir fark olmadığı saptandı.



Grafik 4: Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım ve cerrahi sınırdaki Gleason skor arasındaki ilişki (Kaplan-Meier eğrisi)

4.4. POZİTİF ve NEGATİF CERRAHİ SINIRA SAHİP HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

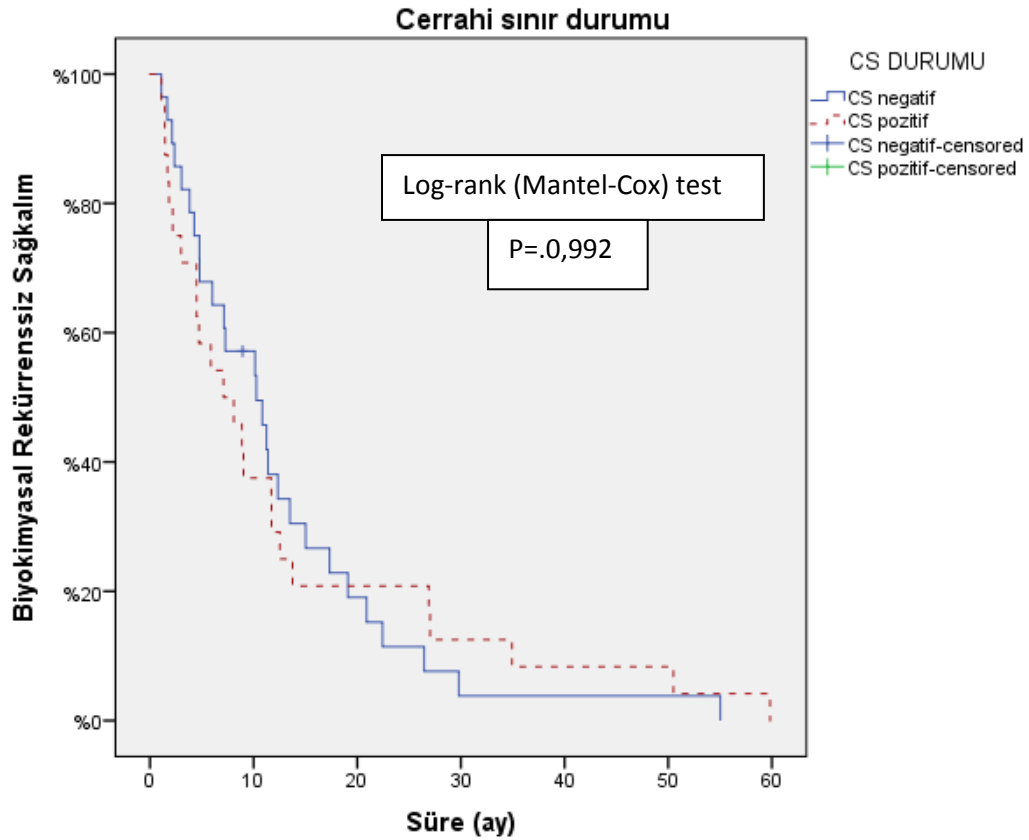
Tablo 11’de NCS ve PCS’ye sahip hastalar karşılaştırıldı. Hastaların yaş ortalaması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,894$). PCS’ye sahip olgularda preoperatif PSA seviyesi ($p=0,035$), patolojik evre ($p = 0.02$), ana tümör Gleason skoru ($p=0,007$), ekstraprostatik yayılım oranı ($P=0,003$) ve perinöral invazyonun ($P=0,029$) NCS’ye sahip hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. PCS’ye sahip olgularda biyokimyasal rekürrens oranı %36,4 (24/66) olup, negatif cerrahi sınır ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,007$). Ancak yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde NCS ve PCS’ye sahip hastalar arasında biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Grafik 5).

Tablo 11: Cerrahi sınır pozitif ve negatif hastaların klinik ve patolojik verilerinin karşılaştırılması

CS durumu	CS pozitif n=66	CS negatif n=142	Toplam n=208	P
Yaş Ort.(±S.Sapma)	62,65±5,99	62,76±5,80	62,73±5,84	0,894 ^t
Preoperatif PSA,ng/ml Medyan(Min- Max)	9,09(1,37-42)	7,5(2,56-98)	7,86(1,37-98)	0,007^m
pT Evresi pT2, n(%) pT3a, n(%) pT3b, n(%)	37(56,1) 13(19,7) 16(24,2)	110(77,5) 13(9,2) 19(13,4)	147(70,7) 26(12,5) 35(16,8)	0,006⁺
Gleason Skor 6, n(%) 3+4, n(%) 4+3, n(%) 8, n(%) 9-10, n(%)	19(28,8) 22(33,3) 9(13,6) 4(6,1) 12(18,2)	65(45,8) 43(30,3) 16(11,3) 12(8,5) 6(4,2)	84(40,4) 65(31,3) 25(12) 16(7,7) 18(8,7)	0,007⁺
EPY Var, n(%) Yok, n(%)	26 (39,4) 40 (60,6)	28 (19,7) 114 (80,3)	54 (26) 154 (74)	0,003⁺
SVİ Var, n(%) Yok, n(%)	16 (24,2) 50 (75,8)	20 (14,1) 122 (85,9)	36 (14,1) 172 (85,9)	0,071 ⁺
LVİ Var, n(%) Yok, n(%)	6 (9,1) 60 (90,9)	15 (10,6) 127 (89,4)	187 (89,9) 21 (10,1)	0,743 ⁺
PNİ Var, n(%) Yok, n(%)	45 (68,2) 21(31,8)	74 (52,1) 68 (47,9)	119 (57,2) 89 (42,8)	0,029⁺
LN tutulumu Var, n(%) Yok, n(%)	3 (4,5) 63(95,5)	6 (4,2) 136 (95,8)	9 (4,3) 199 (95,7)	0,936 ⁺
BKR Var, n(%) Yok, n(%)	24(36,4) 42(63,6)	27(19) 115(81)	157(75,5) 51(25,5)	0,007

*: Ki kare test, ^t Student t test, ^m Mann-Whitney u test

CS: Cerrahi sınır, EPY: Ekstraprostatik yayılım, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, LVİ: Lenfovasüler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, LN: Lenf nodu, BKR: Biyokimyasal rekürrens



Grafik 5: Biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım ve cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki (Kaplan-Meier eğrisi)

4.5. NEGATİF CERRAHİ SINIRA SAHİP HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİ

Çalışmadaki 208 hastanın 142'sinde cerrahi sınır negatifti. Olguların 38'sinde tümör cerrahi sınıra 1 mm ve daha yakın mesafede, 104'ünde 1 mm'den uzak mesafede idi. 142 olgunun ana tümör Gleason skorlarına göre dağılımı; 3+3 65 olgu (%45,8), 3+4 43 olgu (%30,3) , 4+3 16 olgu (%11,3), 3+5, 5+3 ve 4+4 toplam 12 olgu (%8,5), 4+5,5+4 ve 5+5 toplam 6 olgu (%4,2) olarak saptandı. Tümörün patolojik evresi 110 olguda pT2 (%77,5), 13 olguda pT3a (%9,2), 19 olguda pT3b (%13,4) idi (Tablo 12).

NCS olan olgularda TPSA seviyesi ($p<0,001$), ana tümör Gleason skoru ($p<0,001$), patolojik evre ($p<0,001$), ekstraprostatik yayılım ($p<0,001$), lenfovasküler invazyon ($p<0,001$) ve seminal vezikül invazyonu ($p<0,001$) ile biyokimyasal

rekürrens gelişimi arasında güçlü ilişki saptandı. İstatistiksel olarak, NCS'ye sahip olgularda, CS'ye 1 mm ve daha yakın tümör varlığı ile 1 mm'den uzak tümör varlığı arasında biyokimyasal rekürrens olasılığı açısından anlamlı ilişki gösterilemedi ($p=0,119$).

Tablo 12: Negatif cerrahi sınıra sahip hastalarda biyokimyasal rekürrense etki eden parametreler

BKR	Yok N=115	Var N=27	Toplam N=142	p
Yaş				
Ort. (±S.Sapma)	62,66±5,91	63,24±5,32	62,76±5,80	0,655 ^t
Preoperatif PSA,ng/ml				
Ort. (±S.Sapma)	8,65±6,10	18,75±20,46	10,43±10,80	<0,001^m
pT Evresi				
pT2, n(%)	97(84,3)	13(48,1)	110(77,5)	
pT3a, n(%)	11(9,6)	2(7,4)	13(9,2)	<0,001^p
pT3b, n(%)	7(6,1)	12(44,4)	19(13,4)	
Gleason Skor				
≤6, n(%)	58(50,4)	7(25,9)	65(45,8)	
3+4, n(%)	36(31,3)	7(25,9)	43(30,3)	
4+3, n(%)	14(12,2)	2(7,4)	16(11,3)	<0,001^p
8, n(%)	6(5,2)	6(22,2)	12(8,5)	
9-10, n(%)	1(0,9)	5(18,5)	6(4,2)	
EPY				
Var, n(%)	15(13)	13(48,1)	28(19,7)	0,001^p
Yok, n(%)	100(87)	14(51,9)	114(80,3)	
SVİ				
Var, n(%)	8(7)	12(44,4)	20(14,1)	<0,001^p
Yok, n(%)	107(93)	15(55,6)	122(85,9)	
LVi				
Var, n(%)	6(5,2)	9(33,3)	15(10,6)	<0,001^p
Yok, n(%)	109(94,8)	18(66,7)	127(89,4)	
PNİ				
Var, n(%)	57(49,6)	17(63)	74(52,1)	0,190 ^p
Yok, n(%)	58(50,4)	10(37)	68(47,9)	
LN tutulumu				
Var, n(%)	1(0,9)	5(18,5)	6(4,2)	0,009[*]
Yok, n(%)	114(99,1)	22(81,5)	136(95,8)	
CS olan uzaklık				
≤1 mm	81(70,4)	23(85,2)	104(73,2)	0,119 ^p
>1 mm	34(29,6)	4(14,8)	38(26,8)	

^p: ki kare test, ^tStudent t test, ^mMann-Whitney u test, ^{*}Fisher exact test

CS: Cerrahi sınır, EPY: Ekstraprostatik yayılım, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, LVi: Lenfovasüler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, LN: Lenf nodu, BKR: Biyokimyasal rekürren

5. TARTIŞMA

Radikal prostatektomi (RP) materyallerinde cerrahi sınır pozitifliği artmış biyokimyasal rekürens (BKR) riski ile ilişkili bulunmuş olsa da, hangi cerrahi sınır özelliklerinin BKR gelişimini etkilediği henüz açık değildir^{100 101}. Diğer taraftan, negatif cerrahi sınır (NCS) bulunan hastalarda da BKR görülebilmesi, tümörün cerrahi sınıra yakınlığının da rekürens gelişimine etki edip etmediği sorusunu akla getirmektedir. Bu nedenleri göz önüne alarak yaptığımız çalışmada; pozitif cerrahi sınırdaki (PCS) Gleason skoru, en yüksek Gleason paterni ve cerrahi sınır uzunluğunun BKR olasılığını değerlendirmede güçlü prediktif etkiye sahip oldukları bulundu. PCS’de Gleason skor 7 ve üzerinde tümör varlığı, Gleason patern 4 ve 5 tümör varlığı ve cerrahi sınır uzunluğundaki lineer artışın biyokimyasal rekürens olasılığı ile ilişkili olduğu görüldü. NCS’ye sahip hastalarda yapılan değerlendirmede ise, tümörün cerrahi sınıra 1 mm ve daha yakın olmasının biyokimyasal rekürens olasılığı üzerine etki etmediği tespit edildi.

RP sonrası hastalığın uygun yönetimini sağlayabilmek, prognozu ön görebilme ile yakından ilişkilidir. PCS varlığı, hastada kalan rezidü tümör ihtimalini ortaya koyduğundan, prognozun ön görülmesinde önemli bir faktör olarak görülmektedir. Ancak klinik olarak pozitif cerrahi sınırın nasıl yorumlanması ve hangi durumlarda radyoterapi verilmesi gerektiği halen tartışma konusudur.

Avrupa Üroloji Topuluğu (EAU) kılavuzunda, artmış lokal nüks riski olan hastalarda (PCS’ye sahip pT3 pN0 (en yüksek etki) olgular ve / veya seminal vezikül invazyonu varlığı) adjuvan radyoterapi (RT) verilmesi önerilmektedir.¹⁰² Öte yandan cerrahi sınır pozitif hastaların bir kısmında BKR gelişmemesi, belirgin toksisite ve aşırı tedavi potansiyeli taşıması sebebiyle klinik pratikte RT kullanımını kısıtlamaktadır.¹⁰³ Bu nedenle hangi hastaların daha agresif tedavi yaklaşımından fayda göreceğinin belirlenmesi için daha iyi bir risk sınıflamasına ihtiyaç olduğu mevcut çalışmalarda vurgulanmakta ve bu amaçla cerrahi sınır özelliklerinin BKR gelişimi üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmaktadır¹⁰⁴.

208 hasta üzerinden yaptığımız çalışmada; klinik bulgulardan preoperatif PSA seviyesinin BKR gelişimine etkisi olduğu halde, hasta yaşının etkisi olmadığı görüldü. Histopatolojik bulgulardan tümör hacmi, pT evresi, ana tümör Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ve PCS varlığının BKR gelişimi üzerine etkisi olduğu anlaşıldı. Çalışmamızda, PCS varlığında biyokimyasal rekürrens oranı % 36,4 bulundu ve NCS ile kıyaslandığında BKR gelişiminin 2 kat fazla olduğu görüldü. Ancak BKR'siz sağkalım süresi açısından PCS ve NCS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ve bu durumun takip süresinin kısalığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu konuda Swindle ve ark. yaptıkları çalışmada, diğer bilinen risk faktörleri (tedavi öncesi serum PSA seviyesi, klinik evre, GS ve patolojik evre) belirlendikten sonra, PCS'nin artmış BKR riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹² Yapılan diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde PCS varlığının, BKR riskini artırdığı gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak, daha uzun takip süresine sahip olan bu çalışmalarda, PCS varlığının progresyonsuz sağ kalım oranlarını azalttığı gösterilmiştir.^{12 100 101 105 106}.

RP yapılan hastaların %11-40'ında PCS saptanmaktadır. Ancak PCS'ye sahip hastaların 21-37'sinde biyokimyasal rekürrens izlenmesi¹⁰, PCS'nin yalnızca 'var/yok' şeklinde değerlendirilmesinin BKR olasılığını öngörmede yeterli olmadığı sonucunu doğurmaktadır. Bu sebeple cerrahi sınırın detaylandırılmasına ihtiyaç duyulmuş; cerrahi sınırdaki Gleason skor ve tümör yaygınlığının BKR ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. 2009'da Boston'da yapılan ISUP konsensus konferansında, RP sonrası PCS'deki Gleason grade'in prognostik etkisi konusunda sınırlı sayıda çalışma olduğuna dikkat çekilmesi üzerine bu konudaki araştırmalar artmaya başlamıştır.⁹⁰

Literatürde hem PCS'deki Gleason grade'i, hem de Gleason skoru değerlendiren çalışmalar olması sebebiyle, çalışmamızda her iki parametre de araştırıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde PCS'de grade 4 ve 5 karsinom bulunmasının BKR olasılığını artırdığı görüldü ve biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalımı azalttığı tespit edildi (Şekil 10). PCS'deki Gleason skor açısından yaptığımız değerlendirmede ise, tek değişkenli analizde PCS'de Gleason skor 7 ve üzeri karsinom bulunmasının BKR olasılığını artırdığı görüldü,

ancak çok değişkenli analizde bu durum gösterilemedi. ISUP Grade grup sistemi göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede PCS'de Gleason skor 3+4 tümör bulunması ile Gleason skor 4+3 tümör bulunması arasında BKR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PCS Gleason paterni ile benzer şekilde, cerrahi sınırdaki yüksek Gleason skor varlığının da biyokimyasal rekürrensiz sağ kalımı azalttığı tespit edildi (Şekil 11). Ayrıca yaptığımız değerlendirmede; PCS'ye sahip hastaların %28,7'sinde, PCS Gleason skorunun, ana tümör Gleason skorundan daha düşük, %16,6'sında daha yüksek, %54,5'inde (36/66) ise ana tümör Gleason skoruna eşit olduğu tespit edildi; ancak PCS'deki Gleason skor artışı ile BKR gelişimi arasında doğru orantılı bir ilişki görülmedi. PCS Gleason skorunun BKR ile ilişkisini inceleyen çalışmalardan Brimo ve ark. tarafından 108 hasta ile yapılan çalışmada; Gleason skor 7 prostat karsinomu ve PCS'ye sahip olgular analiz edilmiş ve cerrahi sınırdaki yüksek GS ile BKR arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.¹⁶ Kates ve ark.'nın 4.082 hasta ile yaptığı çalışmada, PCS'ye sahip hastaların %56'sında, PCS'deki Gleason skorunun, ana tümör Gleason skorundan daha düşük olduğu saptanmış ve PCS'de daha düşük Gleason skoru bulunmasının, azalmış BKR riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁷ Cao ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, benzer şekilde, PCS'deki Gleason skorunun BKR için güçlü bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine, bu çalışmada ana tümör GS'u 7 ve üzeri olan hastalarda, PCS'de ana tümörden daha yüksek Gleason skor gözlenmesi, daha yüksek oranda BKR ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada, PCS'deki GS 3+4 ve 4+3 arasında BKR'siz sağkalım açısından fark gösterilememiştir.¹⁷ Bununla ilgili olarak Savdie ve ark, PCS'deki en yüksek Gleason grade'i değerlendirmiş ve PCS'de Gleason grade 4 ve 5 varlığının BKR için bağımsız prediktif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, PCS'de Gleason grade 4 ve 5 tümör varlığının Gleason grade 3 tümörlü olgulardan ve negatif cerrahi sınıra sahip olgulardan belirgin olarak daha düşük 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranına sahip olduğu görülmüştür.¹⁰⁴ Yapılan bir diğer çalışmada, ana tümör Gleason skoru 7 olan hasta grubu ile oluşturulan popülasyonda, Savdie ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, PCS'deki patern 4 varlığının, hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸

CAP tarafından oluşturulmuş, radikal prostatektomi materyallerinde raporlama önerilerinin yer aldığı protokolde, cerrahi sınır uzunluğu sınırlı (3 mm'nin altı) ve sınırlı olmayan (3 mm ve üzeri) olarak gruplanmış ve raporlamada yer alması önerilen parametreler içine dahil edilmiştir. Bu sebeple çalışmamızda cerrahi sınır uzunluğu; lineer uzunluk yanı sıra, <3 mm ve ≥ 3 mm olarak iki grup halinde incelendi.⁹² Çalışmamızda PCS'deki lineer uzunluk artışı ile BKR gelişimi arasında tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ve cerrahi sınır uzunluğu bağımsız prediktif faktör olarak kabul edildi. Ancak 3 mm baz alınarak yapılan gruplara ait değerlendirmede, BKR olasılığı açısından bu gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilemedi. Literatürde PCS uzunluğunun hastalık progresyon riski ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ochiai ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, <1 mm ve 1-3 mm arasındaki pozitif cerrahi sınır uzunluğuna sahip olgularda benzer biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım oranları olduğu gösterilmiş, aksine >3 mm pozitif cerrahi sınır uzunluğunun varlığında biyokimyasal rekürrens insidansında artış saptanmıştır.¹³ Udo ve ark.'nın yaptıkları araştırmada da benzer sonuçlar elde edilmiş¹⁴ olup CAP'in önerisini destekler nitelikte bulunmuştur. 3 mm'yi baz alan bu çalışmalar dışında, Chapin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, organa sınırlı tümörler analiz edilmiş ve >1 mm pozitif cerrahi sınıra sahip hastalarda biyokimyasal rekürrens riskinde artış görülmüştür.¹⁵ Cao ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise cerrahi sınır uzunluğu için cut-off verilmemiş, pozitif cerrahi sınırdaki lineer uzunluk artışının BKR için bağımsız prediktif faktör olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Diğer taraftan, pozitif cerrahi sınıra sahip olmayan, lokalize prostat karsinomlu olgularda da biyokimyasal rekürrens izlenmesi ve cerrahi sınır negatifliğine rağmen progresyon görülmesi, yalnızca tümörün cerrahi sınıra temasının dışında, yakınlığının da biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Çalışmamızda, negatif cerrahi sınıra sahip olgularda, tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı 1 mm baz alınarak değerlendirildi. Ancak, tümörün cerrahi sınıra 1 mm'den daha yakın olması ile 1 mm'den uzak olması arasında BKR açısından anlamlı ilişki gösterilemedi. Bu konuda literatürde mevcut olan iki çalışmada, cerrahi sınıra 0,1 mm'den daha yakın

tümörlerin, cerrahi sınır pozitifliği gösteren tümörler ile benzer rekürrens oranına sahip olduğu bildirilmiştir.^{99 108} Yanı sıra, diğer bazı kanserlerde, tümörün cerrahi sınıra yakınlığı ile tümör rekürrens riskinin korele olduğunun gösterilmesi, bizi prostat kanserinde tümörün cerrahi sınıra yakınlık durumunu araştırmaya yöneltti. Örneğin, meme karsinomlarında 10 mm ve altındaki yakınlığın rapor edilmesi gerektiği bildirilmiştir^{19 20}. Kolon karsinomunda ise radyal cerrahi sınıra 1 mm'den yakın tümörler ile cerrahi sınıra temas eden tümörlerin benzer lokal rekürrens oranına sahip olduğu belirtilmiştir.^{21 22 109}

CAP'in 2019 yılında güncellemiş olduğu protokolde, radikal prostatektomi spesmenlerine ait raporlarda PCS'deki Gleason paterni ve PCS uzunluğunun patoloji raporlarında bildirilmesi önerilmekte, ancak yeterli veri olmadığından doğruluğunun kanıtlanmadığı belirtilmektedir. Ayrıca tutulan cerrahi sınırın 'sınırlı' (<3 mm) olduğu veya olmadığı (>=3 mm) ve toplam lineer PCS uzunluğunun patoloji raporlarında belirtilmesi önerilmektedir.⁹² Çalışmamızda, CAP'te önerilen PCS Gleason paternine ek olarak pozitif cerrahi sınırdaki Gleason skoru da değerlendirildi. PCS'deki Gleason skoru ve Gleason grade'in BKR gelişimini yüksek derecede etkilediği gösterildi ve benzer derecede önemli olduğu tespit edildi. Ayrıca, cerrahi sınır uzunluğundaki lineer artışın, artmış BKR riski ile ilişkili olduğu bulundu, ancak 3 mm baz alınarak yapılan grupta, >=3 mm olan grup ile <3mm olan grup arasında BKR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Cerrahi sınır uzunluğu açısından son belirtilen durum dışında, bulgularımız literatür ile benzer olup, çalışma sonucumuz bu parametrelerin rutin patoloji raporlarında yer alması görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biri, hastaların uzun süreli takibinin olmayışıdır. Ayrıca hastaların bir kısmının BKR gelişimi sonrası takibinin merkezimizde yapılmaması nedeniyle, hastalığa bağlı ölüm ve uzak metastaz varlığının değerlendirilememiş olması çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır. Bu sebeple, daha uzun takip süresine sahip, hastalığa bağlı ölüm ve uzak metastaz varlığı da dikkate alınarak PCS özelliklerini inceleyen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

- ✓ Çalışmamıza dahil ettiğimiz, radikal prostatektomi yapılmış 208 hastanın yaş ortalaması 62,73, ortalama preoperatif tPSA seviyesi 11,03 ng/mL'dir.
- ✓ 66 olguda cerrahi sınır pozitifken, 142 olguda cerrahi sınır negatiftir.
- ✓ Değerlendirilen 208 hastanın 51'inde (%24,5) biyokimyasal rekürrens mevcuttur.
- ✓ PCS'ye sahip hastalarda preoperatif PSA seviyesi, patolojik evre, ana tümör Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım oranı ve perinöral invazyonun NCS'ye sahip hastalardan daha yüksek oranda olduğu saptandı. PCS'ye sahip olgularda biyokimyasal rekürrens oranı %36,4(24/66) olup, negatif cerrahi sınır ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- ✓ PCS'ye sahip olgular incelendiğinde, olguların %28,7'sinde (19/66) cerrahi sınırdaki Gleason skoru ana tümör Gleason skorundan düşük, %16,6'sında (11/66) yüksek,%54,5'inde (36/66) ise ana tümör Gleason skoruna eşit olduğu görüldü, ancak PCS'deki Gleason skor artışı ile BKR gelişimi arasında doğru orantılı bir ilişki görülmedi. PCS'deki en yüksek Gleason patern varlığı değerlendirildiğinde ise; olguların 31'inde (%46,9) Gleason grade 3, 27'sinde (%40,9) Gleason grade 4 ve 8'inde (%12,1) Gleason grade 5 tümör izlendi.
- ✓ PCS'ye sahip olgularda; preoperatif tanı PSA seviyesi, pT evresi, ana tümör Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tulumu ile biyokimyasal rekürrens arasında güçlü ilişki tespit edildi. Perinöral invazyon ve prostat hacmi ile anlamlı ilişki görülmedi.
- ✓ PCS özellikleri açısından yapılan incelemede ise; cerrahi sınırdaki Gleason skorunun ve Gleason grade'in BKR gelişimi üzerine etkisi olduğu saptandı, ancak cerrahi sınırda Gleason skor 3+4 tümör varlığı ile 4+3 tümör varlığı arasında BKR gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. PCS'deki lineer uzunluk artışının BKR gelişimi üzerine etkisi olduğu tespit edilirken; 3 mm altı ile 3 mm ve üzeri pozitif cerrahi sınır uzunluğuna sahip gruplar arasında BKR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi.
- ✓ PCS'ye sahip grupta yapılan tek değişkenli analizde, preoperatif tanı PSA seviyesi, ana tümör Gleason skoru 9-10 olma durumu, tümör hacmi, SVİ, EPY, CS Gleason skor 7,8 ve 9-10 olma durumu, CS Gleason grade 4 ve 5 olma

durumu, CS lineer uzunluğu ve patolojik evre 3b olma durumunun istatistiksel olarak BKR'yi ön görmede anlamlı prediktif etkiye sahip olduğu saptandı.

- ✓ PCS'ye sahip grupta yapılan çok değişkenli analiz sonucunda elde edilen modelde; evre pT3b, cerrahi sınırdaki Gleason grade 4 ve 5 varlığı ve cerrahi sınır uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu analize göre; yalnızca evre pT3b olma durumunun BKR olasılığını artırdığı saptandı. Cerrahi sınırdaki Gleason grade 4 ve 5 olma durumunun grade 3 olma durumu ile kıyaslandığında BKR olasılığını 12,443 kat artırdığı tespit edildi. Cerrahi sınır uzunluğundaki her 1 birim lineer artışın ise BKR olasılığını 1,165 kat artırdığı görüldü. Cerrahi sınırdaki Gleason grade 4 ve 5 olma durumunun ve artmış PCS Gleason skorunun BKR'siz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.
- ✓ Cerrahi sınır negatif 142 olgunun incelenmesinde, olguların 38'sinde tümörün cerrahi sınıra 1 mm ve daha yakın mesafede, 104'ünde 1 mm'den uzak mesafede olduğu tespit edildi.
- ✓ NCS'ye sahip olgularda ana tümör Gleason skoru, patolojik evre , ekstraprostatik yayılım, lenfovasküler invazyon ve seminal vezikül invazyonu ile biyokimyasal rekürrens gelişimi arasında güçlü ilişki saptandı. Ancak, tümörün cerrahi sınıra uzaklığı ile ilgili 1 mm'yi baz alarak yaptığımız gruplamanın, BKR gelişimi açısından önemli olmadığı görüldü.
- ✓ Biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresi açısından yapılan değerlendirmede, cerrahi sınır pozitif ve negatif olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu durumun takip süresinin yeterli olmaması sebebiyle olduğu düşünüldü.
- ✓ Olgularımızın çoğunda cerrahi sınıra temas eden tümörün kapsül hattında olduğu görüldü. Bu durum, cerrahi sınır pozitifliği konusunda cerrahi tekniklerin de sorgulanması gerektiğini düşündürdü.
- ✓ Çalışma sonucumuz cerrahi sınır özelliklerinin biyokimyasal rekürrens gelişimi üzerine etkili olduğunu gösterdi. Bu sebeple ana tümör özelliklerine ek olarak cerrahi sınır özelliklerinin de rutin patoloji raporlarında yer alması gerektiği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians 2019;**69**(1):7-34.
2. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. The Journal of urology 2004;**171**(4):1393-401.
3. Choueiri TK, Chen MH, D'Amico AV, et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. Cancer 2010;**116**(8):1887-92.
4. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). The Lancet 2012;**380**(9858):2018-27.
5. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. The Journal of urology 2009;**181**(3):956-62.
6. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. Journal of Clinical Oncology 2009;**27**(18):2924-30.
7. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. The Journal of urology 2013;**190**(2):441-49.
8. Schreiber D, Rineer J, Yu JB, et al. Analysis of pathologic extent of disease for clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy and subsequent use of adjuvant radiation in a national cohort. Cancer 2010;**116**(24):5757-66.
9. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. European urology 2012;**62**(3):472-87.
10. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006;**24**(24):3973-8.
11. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. The Journal of urology 2004;**172**(3):910-4.

12. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology* 2005;**174**(3):903-07.
13. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, et al. Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology* 2008;**71**(2):308-12.
14. Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, et al. Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *The Journal of urology* 2013;**189**(4):1302-7.
15. Chapin BF, Nguyen JN, Achim MF, et al. Positive margin length and highest Gleason grade of tumor at the margin predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2018;**21**(2):221-27.
16. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology* 2010;**76**(5):1206-9.
17. Cao D, Kibel AS, Gao F, et al. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *The American journal of surgical pathology* 2010;**34**(7):994-1001.
18. Viers BR, Sukov WR, Gettman MT, et al. Primary Gleason grade 4 at the positive margin is associated with metastasis and death among patients with Gleason 7 prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *European urology* 2014;**66**(6):1116-24.
19. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1999;**44**(5):1005-15.
20. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *The breast journal* 2006;**12**(1):28-36.
21. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *The American journal of surgical pathology* 2002;**26**(3):350-7.
22. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *The British journal of surgery* 2009;**96**(11):1348-57.
23. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell- Walsh Urology* 11th edition. Philadelphia: Elsevier, 2016.
24. S M. Sternberg's diagnostic surgical pathology 6th ed: Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
25. Laucirica O, Catalá V, Vilanova JC. *Anatomy of the Prostate. Atlas of Multiparametric Prostate MRI*: Springer, 2018:23-46.

26. Shah RB, Zhou M. *Prostate biopsy interpretation: an illustrated guide*: Springer Science & Business Media, 2011.
27. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 1981;**2**(1):35-49.
28. Flocks R. The arterial distribution within the prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *The Journal of urology* 1937;**37**(4):524-48.
29. Hinman F. *Atlas of urosurgical anatomy*: WB Saunders, 1993.
30. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 2015;**136**(5):E359-86.
31. Gultekin M, Utku E, Ergun A, et al. Türkiye Kanser İstatistikleri (Cancer Statistics in Turkey). TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Turkish Organization for Public Health), Ankara, Turkey 2015.
32. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2006;**11**:1388-413.
33. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet* 2003;**361**(9360):859-64.
34. Bratt O, Drevin L, Akre O, et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2016;**108**(10).
35. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *American journal of human genetics* 2003;**72**(1):1-12.
36. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2002;**13**(1):72-9.
37. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell- Walsh Urology* 10th edition. Philadelphia: Elsevier, 2012.
38. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, et al. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;**18**(4):847-53.
39. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;**100**(3):170-83.
40. Haider A, Zitzmann M, Doros G, et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of urology* 2015;**193**(1):80-6.
41. Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, et al. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *Journal of clinical medicine* 2019;**8**(2).
42. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214

- controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer causes & control : CCC* 2015;**26**(11):1603-16.
43. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2014;**23**(12):2936-42.
 44. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;**100**(11):796-804.
 45. John EM, Schwartz GG, Koo J, et al. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer. *Cancer research* 2005;**65**(12):5470-9.
 46. Forrest MS, Edwards SM, Houlston R, et al. Association between hormonal genetic polymorphisms and early-onset prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2005;**8**(1):95-102.
 47. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer causes & control : CCC* 2016;**27**(9):1049-58.
 48. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2016;**16**(1):845.
 49. Rowles JL, 3rd, Ranard KM, Applegate CC, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2018;**21**(3):319-36.
 50. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012;**72**(4):269-76.
 51. N. Mottet (Chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers (Patient Representative), et al. Guidelines on prostate cancer; *Epidemiology, Aetiology and Pathology*. EAU guidelines 2019.
 52. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology* 2016;**70**(1):106-19.
 53. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Human pathology* 1995;**26**(2):223-9.
 54. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, et al. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer* 1986;**57**(12):2397-407.
 55. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *The American journal of surgical pathology* 1999;**23**(8):918-24.
 56. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016.

57. Farinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy. *Human pathology* 2004;**35**(10):1272-8.
58. Humphrey PA, Kaleem Z, Swanson PE, et al. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology* 1998;**22**(10):1239-46.
59. Warner JN, Nakamura LY, Pacelli A, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate. *Mayo Clinic proceedings* 2010;**85**(12):1130-6.
60. Lopez-Beltran A, Eble JN, Bostwick DG. Pleomorphic giant cell carcinoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2005;**129**(5):683-5.
61. Fukawa T, Numata K, Yamanaka M, et al. Prostatic carcinosarcoma: a case report and review of literature. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2003;**10**(2):108-13.
62. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic pathology* 2016;**11**:25.
63. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 2017;**41**(4):e1-e7.
64. Cheng L, Davidson DD, Lin H, et al. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. *Cancer* 2007;**110**(9):1967-72.
65. Chen RC, Rumble RB, Jain S. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement Summary. *Journal of oncology practice* 2016;**12**(3):267-69.
66. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU international* 2016;**118**(5):763-69.
67. Spratt DE, Jackson WC, Abugharib A, et al. Independent validation of the prognostic capacity of the ISUP prostate cancer grade grouping system for radiation treated patients with long-term follow-up. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2016;**19**(3):292-7.
68. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology* 2016;**69**(3):428-35.
69. Fine SW. Evolution in Prostate Cancer Staging: Pathology Updates From AJCC 8th Edition and Opportunities That Remain. *Advances in anatomic pathology* 2018;**25**(5):327-32.
70. Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *The Urologic clinics of North America* 2001;**28**(3):567-94.
71. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology*

- : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2011;**24**(1):16-25.
72. Jeong BC, Chalfin HJ, Lee SB, et al. The relationship between the extent of extraprostatic extension and survival following radical prostatectomy. *European urology* 2015;**67**(2):342-6.
 73. Jiang W, Zhang L, Wu B, et al. The impact of lymphovascular invasion in patients with prostate cancer following radical prostatectomy and its association with their clinicopathological features: An updated PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;**97**(49):e13537.
 74. Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study. *The American journal of surgical pathology* 1980;**4**(2):143-8.
 75. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, et al. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2011;**185**(5):1691-7.
 76. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology* 2017;**72**(1):84-109.
 77. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011;**24**(1):39-47.
 78. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;**100**(16):1144-54.
 79. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *The Journal of urology* 2002;**168**(3):914-21.
 80. Nielsen ME, Schaeffer EM, Marschke P, et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology* 2008;**180**(6):2557-64; discussion 64.
 81. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;**69**(6):1095-101.
 82. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *European urology* 1997;**32**(4):385-90.

83. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU international* 2005;**95**(6):751-6.
84. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *European urology* 2010;**57**(5):754-61.
85. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *European urology* 2014;**66**(3):602-3.
86. Heidenreich A, Pfister D, Brehmer B, et al. [Cytoreductive radical prostatectomy for prostate cancer with minimal osseous metastases: results of a first feasibility and case control study]. *Der Urologe Ausg A* 2015;**54**(1):14-21.
87. Teeter AE, Griffin K, Howard LE, et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *The Journal of urology* 2018;**199**(3):713-18.
88. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, E. Briers , et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. 2019.
89. Tilki D, Preisser F, Graefen M, et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *European urology* 2019.
90. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern Pathology* 2011;**24**(1):48.
91. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2006;**130**(3):303-17.
92. <https://documents.cap.org/protocols/cp-malegenital-prostate-radicalprostatectomy-19-4040.pdf>.
93. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology* 2012;**62**(3):382-404.
94. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *The Journal of urology* 1990;**143**(6):1166-72.
95. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2009;**182**(4):1357-63.
96. Huang JG, Pedersen J, Hong MK, et al. Presence or absence of a positive pathological margin outperforms any other margin-associated variable in predicting clinically relevant biochemical recurrence in Gleason 7 prostate cancer. *BJU international* 2013;**111**(6):921-7.
97. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *The Journal of urology* 1997;**157**(1):241-3.

98. Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, et al. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *The American journal of surgical pathology* 2005;**29**(2):225-9.
99. Lu J, Wirth GJ, Wu S, et al. A close surgical margin after radical prostatectomy is an independent predictor of recurrence. *The Journal of urology* 2012;**188**(1):91-7.
100. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 1996;**20**(3):286-92.
101. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology* 1995;**154**(5):1818-24.
102. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_6.
103. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *The Journal of urology* 2013;**190**(2):441-9.
104. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU international* 2012;**109**(12):1794-800.
105. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2001;**165**(1):119-25.
106. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU international* 2011;**107**(11):1748-54.
107. Kates M, Sopko NA, Han M, et al. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *The Journal of urology* 2016;**195**(2):337-42.
108. Izard JP, True LD, May P, et al. Prostate cancer that is within 0.1 mm of the surgical margin of a radical prostatectomy predicts greater likelihood of recurrence. *The American journal of surgical pathology* 2014;**38**(3):333-8.
109. <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf>.

ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı- Soyadı	Ayşe Özbek
Doğum yeri ve tarihi	Kocasinan/03.04.1989
Uyruğu	T.C.
Yabancı dili	İngilizce
İletişim adresi	Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Tıbbi patoloji Yenimahalle/Ankara
E-posta adresi ve telefon numarası	ysbstp@yandex.com – 0(506) 501 77 64

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2007-2014	Malatya İnönü Tıp Fakültesi (İngilizce)
2005-2007	Kırıkkale Anadolu Öğretmen Lisesi
2003-2005	Yalova Anadolu Öğretmen Lisesi
2000-2003	Yalova Saffet Çam İlköğretim Okulu
1995-2000	Kayseri Süleyman Demirel İlköğretim Okulu

III. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV. Mesleki Deneyimi

2014-2015	Sakarya Kocaali Devlet Hastanesi Acil Servis-Pratisyen hekim
2015-2017	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıbbi Patoloji Arş. Gör.
2017-	SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Arş. Gör.

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ankara Patoloji Derneği
Patoloji Dernekleri Federasyonu

VI. Bilimsel İlgi Alanları

2018	İmmünyetmezliği olmayan hastada intestinal spiroketozis: olgu sunumu ve literatür taraması. 28. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 27-30 Ekim 2018. Ankara Ayşe Özbek , Z. Melda Bulut
2018	Cavernous Hemangioma of the Glans Penis; Case Report. 8th Eurasian Uro-oncology Congress. June 28th – July 1st, 2018 in Tbilisi, Georgia. Ridvan Ozbek, Ayşe Ozbek , Halil Çağrı Aybal, Mehmet Duvarcı, Halil Başar
2018	Giant Mass in the Penis: Case Report. 8th Eurasian Uro-oncology Congress. June 28th – July 1st, 2018 in Tbilisi, Georgia. Halil Cagri Aybal, Ridvan Ozbek, Ayşe Ozbek , Mehmet Duvarcı, Onur Kekilli, Halil Basar, Eymen Gazel
2018	Neuroendocrine Prostate Cancer in Very Young Man: Case Report. 8th Eurasian Uro-oncology Congress. June 28th – July 1st, 2018 in Tbilisi, Georgia. Halil Cagri Aybal, Ridvan Ozbek, Ayşe Ozbek , Mehmet Duvarcı, Halil Basar, Eymen Gazel.
2018	Sıra dışı orşiektomi patolojisi; Ektopik Dalak. 27. Ulusal Üroloji Kongresi. 26-29 Ekim 2018, K.K.T.C. Ridvan Özbek, Ayşe Özbek , Murat Beyatlı, Ali İhsan Arık, Halil Başar
2017	Prostatın Küçük Hücreli Karsinomu, Olgu Sunumu. 27. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 15-18 Kasım 2017. Antalya Ayşe Özbek , Pınar Atasoy, Gülhan Özdemir, Merve Eryol
2017	Nadir bir olgu: Primer İskelet Kası Tutulumu Gösteren Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma. 27. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 15-18 Kasım 2017. Antalya Ayşe Özbek , Pınar Atasoy, Merve Eryol, Gülhan Özdemir
2017	Memede İzole Bir Kist Hidatik Olgusu. 27. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 15-18 Kasım 2017. Antalya Gülhan Özdemir, Ayşe Özbek , Pınar Atasoy
2017	Endometrial Biyopsi Materyalinde Nadir Bir Olgu: Malign Mikst Müllerian Tümör. 27. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 15-18 Kasım 2017. Antalya Merve Eryol, Tuba Devrim, Mahi Balcı, Ayşe Özbek , Gülhan Özdemir
2015	Ekinokokus Osteomyeliti, Olgu sunumu. 25. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 14-17 Ekim 2015. Bursa Mahi Balcı, Ayşe Özbek , Pınar Atasoy, <u>Yeşim Yıldırım</u> , Dilara Yıldız
2015	Bulbar Konjunktival Onkositik Metaplazi: Olgu sunumu. 25. Ulusal Patoloji Kongresi 2017. 14-17 Ekim 2015. Bursa Gülten Aydın, Mahi Balcı, Yeşim Yıldırım, Dilara Yıldız, Ayşe Baştape

EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	AYŞE ÖZBEK 05065017764 ysbstp@yandex.com
Uzmanlık Dalı:	TIBBİ PATOLOJİ
Eğitim Kurumu:	SBU DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	13.01.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	13.06.2019
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Olçay KANDEMİR
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Olçay KANDEMİR 05057991825 olcaykandemir@yahoo.com.tr

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Radikal Prostatektomi Spesmenlerinde Pozitif Cerrahi Sınırdaki Gleason Skoru ve Cerrahi Sınır Uzunluğu ile, Tümörün Cerrahi Sınır Uzaklığının Biyokimyasal Rekürrens ile İlişkisi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Radikal prostatektomi sonrası, spesmenlerdeki cerrahi sınır pozitifliği, pozitif cerrahi sınırın özellikleri (cerrahi sınırdaki tümörün Gleason skoru ve cerrahi sınırın uzunluğu) ve cerrahi sınıra yakın tümör varlığının biyokimyasal rekürrens ile ilişkisi var mı? Biyokimyasal rekürrens ile ilişki saptanması halinde, araştırdığımız parametrelerin biyokimyasal rekürrensi ön görmede birbirlerine üstünlükleri olabilir mi? Biyokimyasal rekürrens baz alınarak prostat adenokarsinomunun prognozunu ön görmede, araştırdığımız parametreler prediktif öneme sahip olabilir mi?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Prostat adenokarsinomu, ülkemiz de dahil olmak üzere dünya genelinde deri tümörleri dışlandığında erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir. Bu nedenle prostat adenokarsinomunun prognozunu belirlemek, hastalığın yönetimiyle ilgili klinik kararı vermede oldukça önemlidir.

Radikal prostatektomi yapılan hastaların %21-37'sinde cerrahi sınır pozitifliği saptanmaktadır. Ancak bu hastaların yalnızca %30'unda, postoperatif süreçte PSA yüksekliği ile tanımlanan biyokimyasal rekürrens izlenmektedir. Post-operatif adjuvan radyoterapiye aday bu grupta, cerrahi sınır pozitifliği radyoterapi kararını etkilemektedir. Ancak hem yan etkilerinden dolayı, hem de gereksiz tedavinin önüne geçmek adına, organa sınırlı prostat kanserinde cerrahi sınır pozitifliği gösteren tüm olgulara adjuvan tedavi verilmekten kaçınılmaktadır. Bu nedenle, biyokimyasal rekürrensi ön görmek ve daha iyi bir risk sınıflaması için cerrahi sınır pozitifliğinin detaylandırılması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç

duyulmaktadır. Radikal prostatektomi spesmenlerinde cerrahi sınır pozitif olan olgularda; cerrahi sınırdaki gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğunun biyokimyasal rekürrensi öngörmede önemi olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada, cerrahi sınırdaki yüksek gleason skoru ve artmış cerrahi sınır uzunluğunun, biyokimyasal rekürrens riskini ön görmede anlamlı olabileceği bildirilmiştir. Prostat dışı bazı kanserlerde, tümörün cerrahi sınıra yakınlığının, rekürrens riskini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin, kolon karsinomunda radyal cerrahi sınıra 2 mm'den yakın tümör varlığının artmış lokal ve uzak rekürrens ve azalmış sağ kalım ile korele olduğu bildirilmiştir. Meme karsinomlarında, 2 mm'den yakın cerrahi sınır varlığının artmış rekürrens ile korele olduğu gösterilmiştir. Prostat karsinomlarında ise, yapılan az sayıdaki çalışmada, cerrahi sınıra yakın tümör varlığının, artmış biyokimyasal rekürrens riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda hem pozitif cerrahi sınırdaki gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğu, hem de negatif cerrahi sınıra sahip olgularda tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı değerlendirilecek ve biyokimyasal rekürrens ile ilişkisi araştırılacaktır. Aynı zamanda diğer patolojik prognostik parametreler (Gleason skoru, pT evresi, lenf nodu tutulumu, tümör hacmi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, tersiyer patern) ve klinik verilerin (hasta yaşı, serum PSA değeri) cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrens ile ilişkisi incelenecektir. Yaptığımız çalışmada araştırdığımız parametreler prediktif değer taşıyor ise, adjuvan tedaviye aday hasta seçimine yardımcı olması açısından katkı sağlayacağını ön görmekteyiz. Bildiğimiz kadarıyla, pozitif cerrahi sınırdaki Gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğu ile birlikte, tümörün cerrahi sınıra olan yakınlığının biyokimyasal rekürrens ile ilişkisini inceleyen çalışmaya literatürde rastlanmadığından çalışmamız özgün ve değerlidir.
3-Araştırma amacı (Objectives) Bu çalışmada, radikal prostatektomi yapılmış prostat kanserli hastaların spesmenleri retrospektif olarak taranıp, pozitif cerrahi sınıra sahip olan olgularda cerrahi sınırdaki gleason skoru ve cerrahi sınır uzunluğunun; pozitif cerrahi sınırın görülmediği olgularda ise tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığının biyokimyasal rekürrense ilişkisi olup olmadığının incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca patolojik prognostik parametreler ve klinik verilerin cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrens riskine etkisi araştırılacaktır.
4-Hipotez (Hypothesis) Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda, cerrahi sınırdaki yüksek Gleason skorunun ve artmış cerrahi sınır uzunluğunun biyokimyasal rekürrens riskini artırma ihtimali olduğunu; ayrıca tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı ile biyokimyasal rekürrens riski arasında da bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. Araştırdığımız parametrelerin biyokimyasal rekürrens riski ile ilişkili bulunması halinde, cerrahi sınırın detaylandırılmasının, adjuvan tedaviye aday hasta seçimine yardımcı olması açısından katkı sağlayacağını ön görmekteyiz.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Retrospektif
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location) Tek merkez / SBU Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation) Dahil edilme kriterleri: 2012-2018 Prostat adenokarsinomu tanısı alarak radikal prostatektomi yapılan hastalar

Hariç tutma kriterleri: • Parafin bloklarına ve demografik özelliklerine erişilemeyen olgular • Neoadjuvan tedavi verilmiş hastalar • Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens gelişmeden adjuvan tedavi verilmiş hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil değişken ; • Radikal prostatektomi yapılan hastalarda biyokimyasal nüks gelişimi İkincil değişken; • Pozitif cerrahi sınırdaki Gleason skoru • Pozitif cerrahi sınırın uzunluğu (mm) • Pozitif cerrahi sınırı olmayan hastalarda tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı (≤ 1 mm , > 1 mm)
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Çalışmamız non-randomize retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmamızda Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 2012-2018 tarihleri arasında 209 adet prostat adenokarsinomu tanısı almış hastanın radikal prostatektomi materyallerine ait Hematoksilen-Eozin boyalı kesitleri histopatolojik olarak değerlendirilecektir. Her bir olgu güncel Gleason skoru ve ISUP derecelendirme sistemine göre yeniden değerlendirilecek, cerrahi sınırın pozitif olduğu olgular belirlenecek ve cerrahi sınırdaki Gleason skoru ile pozitif cerrahi sınır uzunlukları tespit edilecektir. Cerrahi sınır pozitifliği olmayan olgularda ise tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı kaydedilecektir (≤ 1 mm , > 1 mm). Elde edilen veriler ile biyokimyasal rekürrens arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır. Ayrıca diğer patolojik prognostik parametreler (Gleason skoru, Grade grup, pT evresi, tümör hacmi, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstraprostatik yayılım, tersiyer patern) ve klinik veriler (hasta yaşı, serum PSA değeri) ile biyokimyasal nüks ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Daha önce yapılan benzer bir çalışmadan elde edilen effect size: 0.79 bulundu. α:0.05 ve power(1-β): 0.95 alındığında Gpower 3.1.9.2 programı ile minimum 72 hastanın dahil edilmesi gerekmektedir
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 16.0 paket program kullanılarak yapılacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. Verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösteriyorsa One-Way Anova ve Student t-test kullanılacaktır; veriler normal dağılım göstermiyorsa Chi-Square ve Fisher Exact testleri kullanılacaktır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırmamız; İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olup, Helsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) Prostate Cancer, Positive Surgical Margin, Gleason Score, Prognosis

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Radikal Prostatektomi Spesmenlerinde Pozitif Cerrahi Sınırdaki Gleason Skoru Ve Cerrahi Sınır Uzunluğu İle, Tümörün Cerrahi Sınır Uzaklığının Biyokimyasal Rekürrens İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	cavidetoprak6@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Olcay KANDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfayı imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN ACIK ADI	Radikal Prostatektomi Spesmenlerinde Pozitif Cerrahi Sınırdaki Gleason Skoru Ve Cerrahi Sınır Uzunluğu İle, Tümörün Cerrahi Sınırı Uzaklığının Biyokimyasal Rekürrens İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
	KARAR NİHAİLERİ	Karar No: 2019-04/254	Tarih: 03.04.2019	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Necati ALKİŞ	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Nur AKSAKAL	İtali Sağlık	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Aşkın Esen HASTÜRK	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Neriman SARI	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Eşref Oğuz GÜVEN	Uroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Arzu BATUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Fiz. Mühendisi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.