

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE ÖLÇÜLEN ABDOMİNAL
VİSSERAL YAĞ MİKTARININ PROSTAT KANSERİ GLEASON
SKORU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kamil ERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Önder ÇİNAR

ZONGULDAK
2021

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE ÖLÇÜLEN ABDOMİNAL
VİSSERAL YAĞ MİKTARININ PROSTAT KANSERİ GLEASON
SKORU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kamil ERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Önder ÇİNAR

ZONGULDAK
2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, iyi bir hekim ve iyi bir insan olmak için kendilerini rol model olarak takip ettiğim, uzmanlık eğitimim sonrasında da her an yanımda olacaklarını bildiğim başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN olmak üzere, sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN, sayın Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRGIN ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Önder ÇINAR hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük kıvanç duyduğum her zaman desteklerini yanımda hissettiğim kıdemlilerim Op. Dr. E. Denizhan DEMİRKIRAN ve Op. Dr. Gökhan ÇEKER'e;

Berber çalışmaktan zevk duyduğum ve ihtisas eğitimimizin başlangıcındaki engebeli yolları birlikte geçtiğimiz dostluğunu ve desteğini sürekli hissettiğim eş kıdemlim Dr. Cemal Ferhat ÖNAL'a;

Kendileriyle çok güzel çalışma dönemlerimin geçtiği, halen uzmanlık eğitimlerine başarılı bir şekilde devam etmekte olan Dr. Onur ÖZYAMAN, Dr. İlyas YAZ ve Dr. Furkan ÇAPAR'a;

Birlikte yıllarca çalıştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim servis ve ameliyathanedeki hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili annem Zümrüt ERDEM, babam Süreyya ERDEM ve ablam Fadime ERDEM YILDIRIM 'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Zonguldak, 2021

Dr. Kamil ERDEM

ÖZET

Kamil Erdem, Bilgisayarlı Tomografide Ölçülen Abdominal Visseral Yağ Miktarının Prostat Kanseri Gleason Skoru Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2021

Giriş: Prostat kanseri erkek cinsiyette en sık görülen ikinci kanser olarak öne çıkmaktadır. Obezite pek çok hastalıkta olduğu gibi prostat kanseri etiyolojisinde de sorumlu tutulmaktadır. Araştırmalarda obezitenin en önemli belirteci olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Ancak VKİ genel yağlanmayı göstermekte olup özellikle kas kütlesine sahip erkeklerde adipoz doku ve yağsız kütleyi sınıflamamaktadır. Abdominal yağ dağılımını göstermemektedir. Bu nedenle kesitsel abdominal görüntülerde visseral ve subkutan yağ dokusu ölçümleri obezitenin tayininde daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.2012 – 12.2020 tarihleri arasında prostat kanseri (PCa) nedeniyle tanı ve takibi yapılan hastaların verileri tarandı. Bu hastalar içerisinde tanı aldığı tarih öncesi ve sonrası 6 aylık dönem içerisinde herhangi bir nedenle kesitsel abdominal görüntüleme yapılmış olan daha önce PCa nedeniyle tedavi almamış 276 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, International Society of Urological Pathology (ISUP) dereceleri elde edildi. Toplam gleason skorları <8 ve ≥ 8 olacak şekilde gruplandı, D'Amico ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk grupları belirlendi. Bu hastaların L4 vertebra seviyesinden alınan aksiyel kesitlerinde visseral (VFA), subkutan (SFA) ve total (TFA) yağ miktarları, bel çevresi, subkutan ve visseral (VAT) bölge ile total anterior-posterior (AP) ölçümleri yapıldı. Hastaların rölatif visseral yağ oranı (rVFA) hesaplandı. Bu antropometrik ölçümler PSA, ISUP, Gleason skor (<8 , ≥ 8), D'Amico risk grubu ve NCCN risk grubu ile karşılaştırıldı. Grup ilişkileri One Way ANOVA, Kruskal Wallis H testi, ki-kare testi ve Spearman korelasyon testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 276 hastanın yaş ortalaması $68,32 \pm 7,54$ olarak saptandı. Komorbid hastalıklar D'Amico ve NCCN risk grupları ile ilişkili bulunmadı. Ölçülen VFA, rVFA, VAT/AP ve bel çevresi parametreleri hastaların

PSA değeri, ISUP grade'i, D'Amico ve NCCN risk grupları ile karşılaştırıldığında bel çevresi artışı ile PSA değerinde azalma arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,029$). Diğer obezite parametrelerinin hiçbirisi ile prostat kanseri risk grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Obezitenin önemli belirteçleri arasında yer alan visseral obezite ve bel çevresi parametrelerini hedefleyen ölçümler sonucu bu parametreler ile prostat kanseri evresi ve risk grupları arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bu konuda çelişkili sonuçlar olsa da obezitenin prostat kanseri üzerine doğrudan veya dolaylı etkisi olduğu bilinmektedir. Obezite gibi çağımızın en büyük problemlerinden birisi ile yine günümüzde en sık görülen kanser türlerinden birisi olan prostat kanserinin ilişkisinin net olarak aydınlatılması gerektiği aşikârdır. Bu amaçla çalışmada bulunan biasların aşılp geniş seriler ile prospektif çalışmalar yapılması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Prostat Kanseri, obezite, visseral obezite, bel çevresi, bilgisayarlı tomografi, risk faktörleri

ABSTRACT

Kamil Erdem, The Effect of Abdominal Visceral Fat Amount Measured in Computed Tomography on Prostate Cancer Gleason Score, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Urology, Zonguldak, 2021

Introduction: Prostate cancer stands out as the second most common cancer in the male gender. Obesity is also held responsible in the etiology of prostate cancer, as in many diseases. BMI is used as the most important indicator of obesity in studies. However, BMI shows general adiposity and does not classify adipose tissue and lean mass, especially in men with muscle mass. It does not show the abdominal fat distribution. For this reason, visceral and subcutaneous fat tissue measurements in cross-sectional abdominal images are being used more frequently in the determination of obesity.

Materials and Methods: In the study, the data of patients diagnosed and followed up for prostate cancer between 01.2012 and 12.2020 were scanned. Among these patients, 276 patients who had not received any treatment for PCa before and who had cross-sectional abdominal imaging for any reason within 6 months before and after diagnosis were included in the study. PSA values and ISUP scores of the patients were obtained. Total gleason scores were grouped as <8 and ≥ 8 , D'Amico and NCCN risk groups were determined. Visceral (VFA), subcutaneous (SFA) and total (TFA) fat amounts, waist circumference, subcutaneous and visceral (VAT) region and total AP measurements were made in the axial sections taken from the L4 vertebra level of these patients. The relative visceral fat ratio (rVFA) of the patients was calculated. These anthropometric measurements were compared with PSA, ISUP, Gleason score (<8 , ≥ 8), D'Amico risk group and NCCN risk group. Group relations were evaluated using One Way ANOVA, Kruskal Wallis H test, chi-square test and Spearman correlation test. Statistical significance level was taken as 0.05.

Results: The mean age of 276 patients included in the study was 68.32 ± 7.54 years. Comorbid diseases were not associated with D'Amico and NCCN risk groups. When the measured VFA, rVFA, VAT/AP and waist circumference parameters were compared with the patients' PSA value, ISUP grade, D'Amico and NCCN risk

groups, an increase in waist circumference and a statistically significant decrease in PSA value were detected ($p=0.029$). No significant correlation was found between any of the other obesity parameters and prostate cancer risk groups.

Conclusion: As a result of the measurements targeting the visceral obesity and waist circumference parameters, which are among the important markers of obesity, no relationship was found between these parameters and prostate cancer stage and risk groups. However, although there are conflicting results in this regard, it is known that obesity has a direct or indirect effect on prostate cancer. It is obvious that the relationship between obesity and prostate cancer, which is one of the most common cancer types today, needs to be clarified clearly. For this purpose, it is necessary to overcome the biases found in the study and to conduct prospective studies with large series.

Keywords: Prostate Cancer, obesity, visceral obesity, waist circumference, computed tomography, risk factors

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostat Embriyolojisi	2
2.2. Prostat Histolojisi	2
2.3. Prostat Anatomisi	3
2.3.1. Zonal anatomi	3
2.3.2. Vasküler ve lenfatik dolaşım	5
2.3.3. İnnervasyon	5
2.4. Prostat Fizyolojisi	5
2.5. Prostat Kanseri	6
2.5.1. Epidemiyoloji	6
2.5.2. Etiyoloji	6
2.5.2.1. Aile öyküsü ve genetik	6
2.5.2.2. Metabolik sendrom ve diyet	7
2.5.2.3. Hormonal ilaç tedavileri	8
2.5.2.4. Diğer potansiyel risk faktörleri	8
2.5.3. Semptom ve belirtiler	8
2.5.4. Tanı yöntemleri	9

2.5.4.1. Parmakla rektal muayene	9
2.5.4.2. Prostat spesifik antijen	9
2.5.5. Prostat biyopsisi	12
2.5.6. Radyolojik görüntüleme	14
2.5.6.1. Direkt grafiler	14
2.5.6.2. Transrektal ultrason	14
2.5.6.3. Bilgisayarlı tomografi	15
2.5.6.4. Manyetik rezonans görüntüleme	15
2.5.6.5. PET-BT	16
2.5.6.6. Kemik sintigrafisi	16
2.5.7. Prostat kanseri patolojisi	17
2.5.8. Prostat kanserinde evreleme	18
2.5.9. Prostat kanseri risk grupları	21
2.5.10. Prostat kanseri tedavi	22
2.5.10.1. Aktif izlem	22
2.5.10.2. Bekleyerek izlem	23
2.5.10.3. Radikal prostatektomi	24
2.5.10.4. Radyoterapi	25
2.5.10.5. Androjen deprivasyon tedavisi	26
2.5.10.6. Kemoterapi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	81
EK 1: Etik Kurul Onayı	81

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kisaltmalar	Açıklamalar
ACT	α 1- antikimotripsin
ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	American Joint Comitte on Cancer
AP	Anterior-Posterior (Mesafe)
ASAP	Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
ASF	Anterior Subkutan Fat (Mesafe)
ATM	Ataksi Telenjektazi Mantle Cell
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CHEK-2	Checkpoint kinaz 2
DHT	Dihidrotestosteron
DM	Diabetes Mellitus
DRM	Dijital Rektal Muayene
EBRT	Eksternal Işın Radyoterapi
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FSH	Folikül Stimulan Hormon
HGPIN	High Grade Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
hK	Human Kallikrein
HPV	Human Papilloma Virüs
HT	Hipertansiyon
IGRT	Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
ISUP	International Society of Urological Pathology
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KT	Kemoterapi

LH	Lüteinleştirici Hormon
LHRH	Luteinising Hormon Releasing Hormon
MpMRI	Multiparametrik Prostat MR
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAP	Prostat Asit Fosfataz
PCa	Prostat Kanseri
PCA-3	Prostat Kanseri Geni 3
PET	Pozitron Emizyon Tomografisi
PLND	Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
PRM	Parmakla Rektal Muayene
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSAD	PSA Dansitesi
PSADT	PSA İkilenme Zamanı
PSAV	PSA Hızı
PSF	Posterior Subkutan Fat (Mesafe)
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
RP	Radikal Prostatektomi
RT	Radyoterapi
rVFA	Rölatif Visceral Fat Area
SFA	Subkutan Fat Area
TFA	Total Fat Area
TRUS	Transrektal Ultrason
TURP	Transüretral Prostat Rezeksiyonu
VAT	Visceral Abdominal Tissue (Mesafe)
VFA	Visceral Fat Area
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
5-ARİ	5 alfa redüktaz inhibitörler

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	PSA Değerleri PCa Riski İlişkisi	10
2	Yaşa göre PSA	11
3	Biyopsi Komplikasyonları	13
4	ISUP Gradeleme Sistemi	18
5	EAU 2020 Kılavuzu Klinik TNM Evreleme	19
6	Prostat Kanseri Stage	20
7	EAU 2020 Kılavuzu D'amico Risk Grupları	21
8	NCCN 2020 Kılavuzu Risk Grupları	22
9	Aktif İzlem ve Bekleyerek İzlem Farkları	24
10	Hastalara ait Demografik Verilere İlişkin Tanımlayıcılar	36
11	ISUP ile Nicel Değişkenlerin İlişkisi	38
12	Gleason Skor Gruplamasına Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı	39
13	PSA Aralıklarına Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı	40
14	D'AMICO Kategorilerine Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı	40
15	NCCN Kategorilerine Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı	41
16	D'AMICO kategorilerine göre komorbiditelerin dağılımı	42
17	NCCN Kategorilerine Göre Komorbiditelerin Dağılımı	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Prostatın Zonal Anatomisi	4
2	Gleason Skorlaması Patolojik Görünüm	17
3	L4 vertebra seviyesinden alınan aksiyel kesit	32
4	http://coreslicer.com üzerinden yağ alanının cm2 cinsinden hesaplanması	32
5	Anterior ve posterior subkutan mesafe ile total AP mesafenin cm cinsinden hesaplanması	33
6	ImageJ programı ile mm cinsinden bel çevresi ölçümü (perimeter)	33
7	ISUP Grade'e göre Hasta Dağılımı	37
8	D'Amico Risk Sınıflamasına göre Hasta Dağılımı	37
9	NCCN Risk Sınıflamasına göre Risk Dağılımı	38
10	ISUP ile rVFA ilişkisi	39
11	D'AMICO kategorileri için rVFA'ya ait tanımlayıcılar	41
12	NCCN kategorileri için rVFA'ya ait tanımlayıcılar	42

1. GİRİŞ

Prostat kanseri; genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide yer aldığı bir malignitedir. Erkeklerde görülme sıklığı yüksek olup heterojen bir karakterdedir (1). Bu nedenle hastalık tedavisi hastaya ve tümörün özelliklerine göre planlanmalıdır.

Prostat kanseri tanısı yüksek PSA değeri ve şüpheli DRM bulgusu nedeniyle uygulanan TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi ile koyulur. PSA'nın kullanımının yaygınlaşması ve tarama amaçlı kullanımı ile günümüzde erken evrede klinik önemsiz hastalık tespiti artmıştır (2). Bunun yanında tedavi verilen hastaların tedaviye yanıtı değişken olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde araştırmalar klinik önemsiz kanserin tespiti ve bu tip tümörlerin takiplerinin planlanması, tedaviye bağlı morbiditelerin azaltılması, hangi tümörün agresif seyredeceğinin tespiti, hangi tümörün tedaviye nasıl yanıt vereceği üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla hastaların gleason skorları ve ISUP gradeleri üzerinden prognoz çalışmaları yapılmakta, D'Amico ve NCCN risk grupları oluşturulup, prognozu öngörmek amacıyla Kattan, Partin, Briganti gibi nomogramlar kullanılmaya çalışılmaktadır (3, 4). Obezite PCa prognozu için araştırılan önemli bir parametredir.

Bu çalışmanın amacı obezite için önemli bir parametre olan abdomen görüntülemeye hesaplanan visseral obezitenin prostat kanseri prognozu, gleason skoru ve risk grupları üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Embriyolojisi

İnsan embriyosu erken gelişim evresinde erkek veya dişi fenotipi şeklinde gelişme potansiyeli taşır. Erkek genital sistem gelişmesinde mezonefrik kanallar rol oynarken, kadın genital sistem gelişiminde paramezonefrik kanallar etkilidir (5). Ürorektal septum embriyogenez esnasında kloakayı rektum ve ürogenital sinüs olarak ikiye ayırır. Ürogenital sinüsün primitif döneminde kranial uçta mesaneye, kaudal uçta üretraya segmente olur. Erkekte bu aşamadan sonra ürogenital sinüs epitelyumundan epitelyal tomurcuklar prolifere olur (6, 7).

Erkekte mezonefrik kanalların gelişmesi testosteron etkisi altındadır. Testosteron üretimi 8. Haftada fetal testiste başlar ve bu üretim 12. haftada pik yapar (5). Prostatik tomurcukların oluşumu fetal testosteron ile uyarılır ve insan fetüsünde 10. haftada oluşmaya başlar (8). Bu oluşan prostatik tomurcuklar ilerleyen süreçte prostatın lobüler bölümlerini oluşturma amacıyla belirli bir düzen içerisinde yerleşirler (9). Ürogenital sinüs mezenşimi bu diferansiasyonla eş zamanlı olarak prolifere olur. Sonuçta mezenşim prostatik düz kaslar ve interfaziküler fibroblastlara farklılaşır (10).

İnsanda prostat doğum ve puberte arasında androjene maruz kalmadığı için bu süreçte önemli bir gelişme göstermez. Puberte sonrası süreçte prostat birkaç yıl içerisinde boyutsal olarak artış gösterir (11).

2.2. Prostat Histolojisi

Prostat bezi erişkin erkekte bağ dokusu ve düz kas stroması içerisinde yerleşmiş 30-50 adet tübüloalveolar gland içeren bir organdır (12). Prostatta bulunan epitelyal hücreler üç gruba ayrılarak incelenebilir. Bunlar sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücrelerdir (13). Bazal hücreler, bazal membran ile sekretuar hücreleri ayıran kuboidal veya yassı hücrelerdir. Sitokeratin ile pozitif boyanır. Sekretuar hücreler ise soluk ve şeffaf sitoplazmalı kolumnar şekilli nükleusu bazalde yerleşmiş hücrelerdir. Sekretuar hücreler prostat asit fosfataz (PAP) ve prostat spesifik antijen ile pozitif olarak boyanır (14). Nöroendokrin hücreler

kromogranin gibi nöroendokrin belirleyicilerle pozitif olarak boyanan granüler eozinofilik hücrelerdir (14).

2.3. Prostat Anatomisi

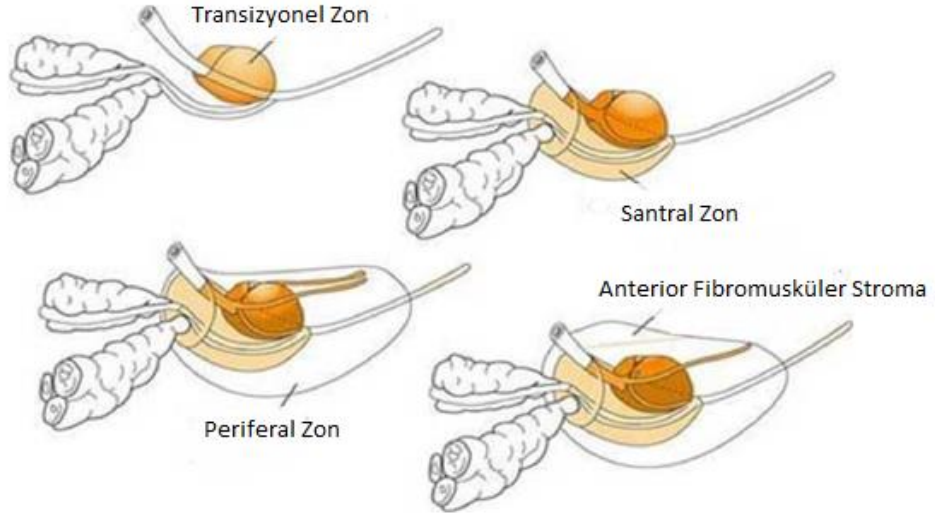
Erişkin erkekte prostat ortalama olarak 18-20 gram ağırlığındadır (12). Ortalama 4 cm genişliğinde, 3 cm uzunluğunda ve 2 cm kalınlığındadır ve erkekte en büyük aksesuar bezdir (15, 16). Prostatın lateral kenarları konveks şekillidir ve endopelvik fasya ve levator ani kası ile ilişkilidir. Posterior duvar seminal veziküller ve rektum ile komşudur. Rektum ile prostatı denonvillier fasyası ayırır. Prostat anterior yüzü ile simfizis pubis arasında retzius boşluğu olarak adlandırılan potansiyel boşluk alanı bulunur. Bu alanda yüzeyel dorsal ven, santorini ven plexusu ve yağ dokusu bulunur (12, 17).

Prostat; elastin, kollajen ve düz kas tabakasından oluşan bir pseudokapsül ile örtülüdür (18). Prostatın anterior ve anterolateralinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Mesane ve prostat arasında bu iki yapıyı ayıran gerçek bir kapsül yoktur (18). Pelvik plexustan köken alan sinir yapısı vasküler yapılarla birleşip nörovasküler demeti oluşturarak prostatın posterolateralinden ve periprostatik fasya ile arasından saat 5 ve 7 hizasından ilerler (19). Nörovasküler demet lifleri inferiora doğru ilerlerken birbirine yaklaşır ve prostat apeksine çok yakın seyredir. Küçük lifler prostat kapsülünü delerek nörovasküler demetlerin prostat ile bağlantısını sağlar (19, 20).

Prostat %30 fibromusküler ve %70 glandüler yapıdan oluşarak üretranın etrafını sarar (12). Glandüler yapılar posterolateralde yerleşmiştir. Glandüler yapılara ait duktuslar prostatik üretranın posterioruna açılır. Anterior bölüm ise fibromusküler yapıdadır (12, 15).

2.3.1. Zonal anatomi

Zonal anatominin ilk tanımlamasını 1968 yılına McNeal yapmıştır (21). Yıllar içerisinde modifikasyonlara uğrayan bu tanımlamada prostat beş zona ayrılır. Bu bölgeler glandüler yapılar içeren periferik zon, santral zon, transizyonel zon ve non-glandüler anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olarak tariflenir (22).



Şekil 1: Prostatın Zonal Anatomisi

Periferal Zon

Prostat dokusunun %75'i periferel zondan oluşmaktadır. Prostat adenokarsinomlarının %75-80'i ve prostatitlerin büyük çoğunluğundan bu lob sorumludur (22).

Transizyonel Zon

Mesane ve verumontanum arasında üretra kesimini saran bölüm transizyonel zondur. Prostatın %5'lik kısmını oluşturmakla birlikte benign prostat hiperplazisi bu zondan gelişir. Prostat kanserleri %25 oranında bu zondan kaynaklanır (22).

Santral Zon

Veromontanumun arkasında üretrayı saracak şekilde yerleşmiştir. Santral zonun hastalık insidansı düşüktür (22).

Anterior fibromusküler stroma

Glandüler yapılar içermeyen fibröz ve musküler yapılardan oluşur. Prostatın %30'unu oluşturur ve prostatın ön yüzeyini oluşturur (22).

Preprostatik sfinkter

Glandüler eleman içermeyen düz kaslardan oluşan yapıdır. Prostatik üretrayı sarar ve retrograd ejakülasyonu engelleme görevi vardır (22).

2.3.2. Vasküler ve lenfatik dolaşım

Prostatın arteriyel beslenmesi değişkenlik gösterse de genel olarak inferior vezikal arterden gelen dallarla olur (15, 17). Inferior vezikal arterler prostat yakınlarında iki ana dala ayrılır. Bu dalların ilki olan üretral arter prostatovezikal bileşkede posterolateralden seyreder ve mesane boynuna 1, 3, 5 ve 11 hizalarında yaklaşır. Sonrasında üretraya paralel olarak kaudele doğru yön değiştirir ve üretra, periüretral bezler ve transizyonel zonü besler (15). İkinci dal olan kapsüler arter ise prostat kapsülünün üzerinde dallara ayrılır ve pelvik diyaframda sonlanır. Bu dallar prostat kapsülünü delerek glandüler dokuları besler (15).

Prostat kapsülü üzerinde çok sayıda venöz kapiller ağ bulunur. Bu ağların venöz dönüşü derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak vene ya da pleksus venosus vertebralise doğru olmaktadır. Santorini ven pleksusu prostatın ön yüzünde bulunur ve penis ile prostatın venöz drenajını sağlayan kapiller bir ağıdır (15, 23).

Prostatın lenfatikleri venöz sistemle komşuluk gösterip obturator, internal iliak, eksternal iliak, common iliak ve presakral lenf nodlarına drene olur (15).

2.3.3. İnnervasyon

Prostatın sinirsel innervasyonu sempatik ve parasempatik yolla olmaktadır. Bu innervasyon kavernöz sinirler aracılığıyla pelvik pleksustan sağlanır. Parasempatik sinir kökleri asinüslerde sonlanır ve prostatik salgıların sekresyonunu başlatır. Sempatik lifler ise prostat kapsülü ve stromasında kontraksiyonları sağlar. Alfa 1 adrenerjik blokaj preprostatik sfinkter tonusunu azaltır (12, 17).

2.4. Prostat Fizyolojisi

Prostat bezi alkali yapıda sütsü bir sıvı salgılar. Bu sıvı emisyon fazında prostat kapsülünün kasılması ile semen ile karışır. Prostat sıvısı içerisinde sitrat, kalsiyum, çinko, kolesterol, spermin ve çeşitli proteazları bulunur (24). Prostatik sıvının alkali

yapısı fertilizasyon için önemlidir (24). Çinko prostatta antibakteriyel faktör olarak görev yapar (25). Sitrat semenin en önemli anyonu olarak görev yapar (15). Prostat spesifik antijen prostat epitelyum hücrelerinde bulunan ve ejakülatta pıhtıyı eritme görevi bulunan bir proteinazdır (26). Serumdaki PSA değeri bugün prostat kanseri tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır (15). Prostatik asit fosfataz metastatik prostat kanseri hücreleri tarafından kana salındığı için PSA kullanılmadan önce klinikte kullanılmıştır (15).

Prostat androjen metabolizmasında da görev almaktadır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelerde 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür (27). DHT androjenik etkilerden sorumlu potent androjendir ve bu dönüşüm geri dönüşüzdür (27, 28).

2.5. Prostat Kanseri

2.5.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri 2020 yılında ortalama 1 414 000 yeni vaka ile her iki cinsiyette dördüncü, erkek cinsiyette ise en sık görülen ikinci kanser türüdür (29). Prostat kanseri 2012 yılında teşhis edilen tüm kanserlerin %15'ini oluşturur (30). Kansere bağlı ölümlerde en sık 6. kanser olarak öne çıkmaktadır (29, 31).

Otopsi çalışmaları üzerinde yapılan sistematik bir incelemede prostat kanseri prevalansı 30 yaşından küçük erkeklerde %5, 79 yaşından büyük erkeklerde ise %59 (%48-%71) olarak bildirilmiştir (32).

Gelişmiş ülkelerde belirgin olmak üzere dünya genelinde prostat kanseri insidans ve mortalite oranları düşme eğilimindedir (31).

2.5.2. Etiyoloji

2.5.2.1. Aile öyküsü ve genetik

Epidemiyolojik çalışmalar prostat kanserinin hem ailesel hem de genetik faktörlerle bağlantısı olduğunu göstermektedir (33). Prostat kanserinden etkilenen aile üyesi sayısı ile yakınlık derecesi arttıkça ve akrabaların etkilenme yaşları azaldıkça risk de

artmaktadır (34). Bireyin erkek kardeşinde prostat kanseri görülmesi durumunda babasında kanser görülmesine oranla risk daha fazladır (34).

Kalıtsal prostat kanseri tabirini kullanabilmek için üç ya da daha fazla akrabada prostat kanseri görülmesi veya bir tanesi 55 yaşından küçük olmak üzere iki ya da daha fazla akrabaya kanser teşhisi koyulması gerekmektedir (33). Kalıtsal prostat kanseri olgularında 6-7 sene daha erken hastalık başlangıcı görülmekle birlikte bu durum kanserin agresifliği veya diğer yönlerden kötü gidişatıyla ilişkili değildir (35).

Metastatik prostat kanseri hastalarında %11,8 oranında DNA tamir geni mutasyonu saptanmıştır (36). En sık saptanan mutasyonlar BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1 mutasyonlarıdır (37). BRCA2 mutasyonu taşıyan bireylerde daha yüksek prostat kanseri insidansı, daha erken yaşta tanı alma ve klinik önemli hastalık oranında artış saptanmıştır (38, 39).

Genom çapındaki çalışmalarda 100'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır (40). Bu genomik çeşitliliğin belirleyicileri ile altta yatan genetik ve çevresel faktörlerin çoğu bilinmemektedir. Bununla birlikte Afrika kökenli erkeklerde daha genç yaşta PCa görüldüğü ve daha agresif seyrettiği kabul edilmektedir (41).

2.5.2.2. Metabolik sendrom ve diyet

Metabolik sendrom komponentleri ayrı ayrı incelendiği zaman bel çevresi ölçümü >102 cm olması ve hipertansiyonun prostat kanseri artmış riski ile ilişkilidir. Ancak 3 veya daha fazla komponent olması azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur (42, 43).

Obezite düşük dereceli prostat kanserinde daha düşük risk ile bağlantılı olarak bulunmuştur ayrıca yüksek dereceli prostat kanseri görülmesi riskinde artış ile ilişkilidir (44, 45).

Kan kolesterol düzeyleri ile prostat kanseri riski arasında ilişki yoktur (46). Aynı şekilde statin kullanımının prostat kanseri üzerine koruyucu etkisi gösterilememiştir (47).

Yüksek alkol kullanımı ve hiç kullanılmaması daha yüksek prostat kanseri riski ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (48). Aynı şekilde D vitamininin çok yüksek ve çok düşük değerlerde olması artmış prostat kanseri ve daha yüksek dereceli kanser ile ilişkilendirilmiştir (49). Kızarmış yiyeceklerin tüketilmesi ile PCa riski arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (50).

Domates ve likopen tüketiminin PCa eğilimini azalttığı yönünde yeni çalışmalar mevcuttur (51, 52). Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile PCa arasında ilişki saptanmamıştır (53).

2.5.2.3. Hormonal ilaç tedavileri

5 alfa redüktaz inhibitörleri prostat kanserini önleme ve geciktirme potansiyeli bulunmuştur ancak tespit edilen prostat kanseri daha yüksek riskli olarak bulunmuştur (54, 55). Eksojen testosteron takviye tedavisi alan hipogonadal erkeklerde prostat kanseri riskinde artış yoktur (56).

2.5.2.4. Diğer potansiyel risk faktörleri

Kelleşme ve sigara prostat kanserine bağlı artmış mortalite ile ilişkilidir (57, 58). Gonorrhea ve HPV-16 prostat kanserinin insidansında artışa sebep olur (59). Yüksek ejakülasyon sıklığı, ultraviyole radyasyon maruziyeti ve sünnetin prostat kanserine karşı koruyucu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (60-63). Vazektomi uygulamasının prostat kanseri riskini arttırmadığı bilinmektedir (64).

2.5.3. Semptom ve belirtiler

Prostat kanseri tanısında PSA kullanımı yaygınlaşmadan önce prostat kanseri sıklıkla metastatik evrede tanı almaktaydı. Günümüzde PSA kullanımı ve toplumsal taramalar sonucu hastalara genellikle asemptomatik evrede tanı koyulmaktadır (65, 66). Prostat kanseri genellikle periferik zondan kaynaklandığı için semptomları lokal ileri ve metastatik evrede görülür (12). Vakaların %15-20 sinde transizyonel zondan geliştiği için hasta işeme semptomları ile başvurabilir ya da rastlantısal olarak TURP patolojisi ile tanı alabilir (12).

2.5.4. Tanı yöntemleri

2.5.4.1. Parmakla rektal muayene

Prostat kanseri tanısında PSA'nın kullanılmaya başlanılmasından önce prostat kanseri tanısında sadece PRM kullanılıyordu (67, 68). PRM sadece deneyimli ellerde az miktarda duyarlılığa sahiptir ve erken evre prostat kanseri hastaların önemli bir bölümünü kaçırmaktadır (68). PSA değerinin $<3\text{ng/ml}$ olduğu hastalarda PRM'nin değerinin oldukça sınırlı olduğu bildirilmiştir (69, 70). PRM'nin pozitif öngörü değeri PSA 0-2,9 ng/ml aralığında iken %4-11, PSA değeri 3-9,9 ng/ml aralığında iken ise %33-83 arasında olduğu bildirilmiştir (70).

PRM ve PSA her zaman aynı tümörleri tespit etmez. Bu nedenle birbirinin tamamlayıcısıdır ve kombine olarak kullanılmaları gerekmektedir (71).

2.5.4.2. Prostat spesifik antijen

Human kallikrein ailesinin bir üyesi olan PSA'nın diğer adı human kallikrein 3 olarak geçmektedir. Bir tür serin proteaz olan PSA prostat dokusunda ilk olarak 1970 yılında elde olunmuştur (72). 1791'de seminal plazmada, 1980 yılında ise serumda gösterilmiştir (73, 74). Klinik kullanıma ise 1988 yılından sonra girmiştir (75-77).

PSA 33 kD ağırlığında semende serin proteaz olarak görev alan bir glikoproteindir (26). Seminal sıvıda seruma oranla çok yüksek miktarda bulunur. 19.Kromozom üzerinde yerleşik bulunan hKLK3 geni tarafından kodlanan bu molekül prostat epitelyum hücreleri tarafından üretilir (78). Başlangıçta inaktif olan preproPSA olarak üretildikten sonra endoplazmik retikulumda inaktif proPSA formuna çevrilir. Daha sonra tekrar işlenen molekül 237 aminoasitten oluşan PSA formuna dönüştürülür (78, 79).

PSA kanda serbest olarak bulunabildiği gibi $\alpha 1$ -antikimotripsin (ACT) ve $\alpha 2$ -makroglobülin ile kompleks halde de bulunur (80-82). Serbest form ile kompleks form birlikte total PSA'yı oluşturur (82).

PSA prostat kanserine özgü değil organa özgü bir belirteçtir. Prostat kanseri dışında prostatın tüm klinik durumlarında yükselebilir. Benign prostat hiperplazisi,

akut prostatit, prostat masajı, transüretral rezeksiyon, prostat biyopsisi, kolonoskopi serum PSA düzeyini arttırabilir (83). Prostat hacminde her bir milimetre artış durumunda PSA seviyesi %4 artmaktadır (84). DRM, PSA seviyesinde hafif bir artışa sebep olur nadiren de olsa yalancı pozitif sonuç verebilir (85). Ejekülasyonun PSA seviyesi üzerine etkileri tartışmalıdır. Genç erkeklerde düşme veya etkilenmeme şeklinde etki gösterirken 50 yaş üzeri erkeklerde yanlış pozitif sonuçlar verebilir (86, 87). BPH ve Prostat kanseri için uygulanan tedaviler (TURP, kastrasyon, RT, radikal prostatektomi) PSA seviyesinin düşmesine sebep olur (88). Dutasterid ve finasterid 5 α -redüktaz enzimini inhibe ederek PSA değerini düşürür (89, 90).

PSA'nın alt sınırı hakkında tartışmalar mevcuttur. PSA'nın 4-10 ng/ml arası özgüllüğünün düşük olması (91) ve <0,5 ng/ml değerinde bile prostat kanseri varlığı ekarte edilememesi (92) gibi nedenlerle PSA için farklı ölçütler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Tablo 1: PSA Değerleri PCa Riski İlişkisi

PSA değeri (ng/ml)	PCa riski	ISUP $\geq$ 2 PCa riski
0,0 - 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1,0	10,1	1,0
1,1 – 2,0	17,0	2,0
2,1 – 3,0	23,9	4,6
3,1 – 4,0	26,9	6,7

PSA dansitesi: Volüm bazlı PSA parametreleri serum PSA'da prostat kanseri ile BPH'a bağlı yükselmeleri ayırt etmek için kullanılmaktadır. İlk olarak PSA'nın prostat volümüne bölünmesi ile elde edilen PSA dansitesinin (PSAD) kullanılması önerilmiş ve PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan, PRM normal olan erkeklerde PSAD 0,15 ve daha yüksekse prostat biyopsisi yapılması önerilmiştir (93, 94). Ancak benzer boyuttaki prostatlardan salgılanan PSA miktarının değişken olması ve prostat volümünün yaklaşık olarak ölçülmesi kullanımı sınırlamaktadır (95). Bu gibi sorunlar nedeniyle BPH'da PSA salgılanmasının kaynağı olan transizyonel zon dansitesi önerilmiştir. PSA değerinin transizyonel zon volümüne oranlanması ile bulunur (96). Genel olarak volüm bazlı PSA parametreleri mükemmel öngörücüler

olmasa da prostat biyopsisi ihtiyacını ve re-biyopsi gerekliliğini değerlendirmek için kullanılabilir (97).

Yaşa göre PSA: Yaşa göre PSA değerleri belirlenirken sağlıklı popülasyonun PSA değerleri %95 persantil aralığına göre çıkartılır. Yaşa göre PSA'nın kullanılması genç erkeklerde prostat kanseri tanı oranlarını arttırırken yaşlı erkeklerde klinik önemsiz prostat kanserinin tanı almasını güçleştirir (84).

Tablo 2: Yaşa göre PSA

YAŞ	PSA
40-49	0 - 2,5 ng/ml
50-59	0 - 3,5 ng/ml
60-69	0 - 4,5 ng/ml
70-79	0 - 6,5 ng/ml

PSA hızı (PSAV) ve PSA ikilenme zamanı (PSADT): PSAV; serum PSA düzeyindeki yıllık mutlak artış, PSADT; psa değerinin ikiye katlandığı süre şeklinde tanımlanabilir. PSA hızının (PSAV) yıllık 0,75 ng/ml üzerinde olmasının prostat kanseri için spesifik bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (98) ancak güncel çalışmalarda PSAV ve PSADT bakılmasının PSA tetkiki çalışılması yanında ek bilgi sağlamadığı bildirilmiştir (99).

Serbest / Total PSA Oranı: Prostat kanseri olan bireylerde serumdaki PSA malign olmayanlara göre daha fazla kompleks halde bulunur. Yani PSA'nın kanda serbest olarak bulunma oranı düşer (100, 101). DRM benign palpe edilen ve PSA seviyesi 4-10 ng/ml olan bireylerde eşik değer %25 olarak alınırsa prostat kanserilerinin %95'i tespit edilebilmektedir (102). PSA düzeyi <4 ng/ml olan hastalarda serbest/total PSA oranı kullanılmasının prostat kanserini öngörmedeki değeri belirsizdir (103).

Serumda tetkik edilen FDA onaylı Prostate Health Index (serbest, total PSA ve [-2] proPSA) ve 4k Score (serbest, intakt, total PSA ve hK2) kullanımdadır. Bu her iki testin de amacı gereksiz biyopsilerin önüne geçmektir (104, 105). İdrarda tetkik edilen PCA-3 geni prostat kanseri hücrelerinde daha fazla salgılanan prostata

özgü bir mRNA'dır (106, 107). İdrarda PCA-3 tetkikinin amacı esas olarak negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda prostat kanseri riskini öngörmektir (107).

2.5.5. Prostat biyopsisi

Prostat biyopsisi 1930'lu yıllarda ilk tanımlandığında parmak eşliğinde transperineal olarak yapılmaktayken daha sonradan transrektal yol tanımlanmıştır (108). 1960'lı yıllarda TRUS geliştirilmesi sonrası 1989'da Hodge ve ark. tarafından sistematik 6 kadran biyopsi tanımlanmış ve PSA'nın da kullanımıyla rutin klinik kullanımı artmıştır (109). Bir meta analizde standart 12 kadran alınan prostat biyopsisinin sekstant altı kadran alınan biyopsiye göre %31 oranında prostat biyopsisini tespit etmede üstün olduğu ve 18-24 kor alınan biyopsilerin 12 kadrana göre prostat kanseri tespit etmede üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (110).

Şüpheli PSA yüksekliği ve/veya DRM'de anormal palpe edilen prostat varlığı ve/veya şüpheli görüntüleme varlığında prostat biyopsisi endikedir. PSA yüksekliğinde biyopsi kararı vermeden önce PSA seviyesini artırabilecek sebepler ortadan kaldırılarak birkaç hafta sonra aynı laboratuarda PSA tekrarı yapılmalıdır (111). Semptomatik olmayan hastada PSA düşürmek için ampirik antibiyoterapi başlanmamalıdır (112).

Ciddi immunsupresyon, ağırlı anorektal durumlar, akut prostatit ve ciddi koagülopati prostat biyopsisi için kontrendikedir (15). İşlem öncesi hastanın kullandığı antikoagülan (warfarin, aspirin (yüksek doz), klopidoğrel...) ilaçlar uygun süreler göz önüne alınarak kesilmelidir (15). Düşük doz aspirin kesilmemesi durumunda kanama ile ilgili komplikasyon oranlarında belirgin artma olmamıştır ve ilaç kesilmeden işlem uygulanabilir (113).

Prostat biyopsisi proflaktik antibiyotik uygulanması günümüzde standart prosedürdür (114). Antibiyotik süresi ile ilgili tek doz, işlem öncesi ile işlem sonrası toplamda iki doz ve işlem sonrası 1-3 gün uygulanması şeklinde görüşler mevcuttur (115). Florokinolonlar en çok tercih edilen proflaktik antibiyotikler olmakla birlikte etken madde tercih ederken bölgesel antibiyotik dirençleri göz önüne alınmalıdır (116, 117). Endokardit riski olan kardiyak anamnez veren hastalarda işlem öncesi

intravenöz ampicilin veya gentamisin ve işlem sonrası 2-3 gün florokinolon tedavisi verilmelidir (15).

Prostat biyopsisi öncesi barsak temizliğinin gerekliliği tartışmalıdır. Barsak temizliğinin enfeksiyon riskini azaltması tartışmalı olmakla birlikte rektumda feçes olmamasının görüntü kalitesini artırdığı belirtilmektedir (15). Enfeksiyon riskini azaltmak için işlem öncesi rektal povidon iyodin uygulanabilir (118).

Analjezi amacıyla günümüzde en sık kullanılan yöntem lokal anestezi (en sık lidokain) ile periprostatik sinir bloğu uygulamasıdır (119). Periprostatik ve intraprostatik kombine analjezinin ağrı kontrolünde daha etkin olduğu belirtilmiştir (120).

Prostat biyopsisi sonrası en sık görülen komplikasyon hematospermidir. İşlem sonrası ciddi enfeksiyon <1% olarak belirtilse de antibiyotik direnci nedeniyle artış göstermektedir (121).

Tablo 3: Biyopsi Komplikasyonları

KOMPLİKASYON	GÖRÜLME SIKLIĞI
Hematospermi	37.4
Hematüri (1 günden uzun süren)	14.5
Rektal Kanama (2 günden kısa süren)	2.2
Prostatit	1.0
Ateş (>38.5)	0.8
Epididimit	0.7
Rektal Kanama (2 günden uzun süren ve/veya cerrahi gerektiren)	0.7
Üriner Retansiyon	0.2
Yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	0.3

Re-biyopsi Endikasyonları:

- Artan ve/veya yüksek seyreden PSA (92)
- Şüpheli DRM (%5-30 PCa riski) (122)
- Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) varlığı (%31-40 PCa riski) (123)
- 3'ten fazla korda high grade prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) varlığı (%30 PCa riski) (124)

- HGPIIN lezyonu hemen komşuluğunda birkaç atipik gland varlığı (%50 PCa riski) (125)
- Tek bulgu olarak intraduktal karsinom (%90 yüksek dereceli PCa riski) (126)
- Pozitif MpMRI bulgusu

Saturasyon biyopsisi: Öncesinde negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda saturasyon biyopsisi (>20 kor) ile prostat kanseri tespit etme insidansı %30-43 olarak bulunmuştur (127, 128). Saturasyon biyopsisi uygulanan hastada ek analjezi ihtiyacı ve artmış üriner retansiyon riski mevcuttur (128).

2.5.6. Radyolojik görüntüleme

2.5.6.1. Direkt grafiler

Prostat kanseri sebebi ile ölen hastaların %85'inde kemik metastazları tespit edilmiştir. Kemik sintigrafisinde tespit edilen lezyonların diğer kemik patolojileri (paget hast, travma, artrit vb.) ile ayrımının yapılabilmesi için direkt grafiler kullanılabilir. Günümüzde görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle prostat kanserinde direkt grafilerin kullanımı sınırlıdır (12).

2.5.6.2. Transrektal ultrason

En sık uygulanan görüntülemelerden birisi olmasına rağmen hasta için rahatsız edici bir yöntem olup ilk değerlendirmede kullanılmamalıdır (12). Ultrason probu rektuma yerleştirildikten sonra rektum duvarı ve seminal vezikülleri içerecek şekilde prostat taranır. Longitudinal ve transvers kesitte ölçümler alınır (12). Kanser dokusu ultrasonda normal dokuya göre %60 daha hipoeoik, %30-35 izoeoik, nadiren hiperekoik olarak görülür (129). Hipoeoik alanlar içeren prostatlarda kanser tanısının daha çok tespit edilmesine rağmen, bir çalışmada izoeoik lezyonlarla karşılaştırıldığında tek başına hipoeoik lezyonlardan alınan biyopsilerin kanser sıklığı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (130). PSA yüksekliği ve şüpheli DRM varlığında TRUSG bulgusuna bakılmaksızın TRUSG eşliğinde biyopsi alınmalıdır (12).

2.5.6.3. Bilgisayarlı tomografi

BT ile intraprostatik anatomi değerlendirilmesi kısıtlı olduğu için prostat kanseri ilk tanısında kullanım yeri yoktur. Prostat kanseri tanısı almış hastada ekstraprostatik yayılım ve lokal evreleme için kullanımı sınırlıdır (131). BT'nin prostat kanseri evrelendirilmesinde en kullanışlı olduğu yer lenf nodu değerlendirilmesidir ancak BT'de lenf nodu metastazı saptanması lenf nodunun büyüklüğüne bağlıdır. Bu da duyarlılığını düşürmektedir (132).

2.5.6.4. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku görüntülemesinde başarısı sayesinde uzun zamandır prostat görüntülemesinde kullanılmaktadır (133). Radyolojik lenf nodu pozitifliğini saptamak için MR kullanılabilir. Morfolojik sekanslar klasik olarak T1-A ve T2-A sekanslardır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), dinamik kontrastlı MR ve MR spektroskopi (MRS) fonksiyonel görüntüleme sekanslarıdır. T2 ağırlıklı görüntülemeye iki fonksiyonel görüntüleme eklenmesi ile multiparametrik MR elde edilir (134). Multiparametrik MR prostatta tümör lokalizasyonunu tayin etmek, gereksiz prostat biyopsilerinin önüne geçmek ve tümörün lokal evrelemesi amacıyla kullanılır ve kanser şüpheli bölgeler yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptanabilir (135).

MR füzyon biyopsiler negatif sistemik biyopsiye rağmen PCa şüphesi bulunan, total PSA yüksekliği ile çekilen mpMR da şüpheli lezyon saptanan hastalar, aktif izlem planlanan hastalar ve küratif RT sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda kullanılmaktadır (136).

Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) v2 günümüzde mpMR görüntülerini değerlendirmeyi standardizasyonda kullanılan değerlendirme sistemidir. Bu sistemde 5'li değerlendirme sistemi kullanılır (133). Buna göre;

PI-RADS 1: Klinik önemli kanser çıkma olasılığı çok düşük

PI-RADS 2: Klinik önemli kanser çıkma olasılığı düşük

PI-RADS 3: Klinik önemli kanser çıkma olasılığı orta

PI-RADS 4: Klinik önemli kanser çıkma olasılığı yüksek

PI-RADS 5: Klinik önemli kanser çıkma olasılığı çok yüksek

2.5.6.5. PET-BT

Pozitron emisyon tomografisi (PET) Flor-18 (F-18), Karbon-11(C-11) ve Galyum-68 (Ga-68) gibi bir radyoizotopun görüntülenmek istenen hücrelere yönlendirilmesi sonrası bu izotoplardan yayılan gama ışınların detektörler tarafından tespit edilmesi temeline dayanır. PET görüntülerine bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme eklenerek morfolojik görüntüler elde edilir.

Ga-68 (PSMA) PET-CT kullanılan radyoizotopun biyolojik dağılımı ile prostat kanserinde metastatik lezyonların tespitinde diğer görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmektedir (137). Galyum-68 PSMA görüntüleme metastaz ve nüksleri tespitinde F-18 FDG görüntülemeye göre daha üstün bulunmuş ve bu üstünlüğün düşük PSA düzeyi olan hastada daha fazla olarak saptanmıştır (138). Ga-68 PET-BT görüntülemenin radikal prostatektomi uygulanan hastaların histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada lenf nodu görüntülemeye duyarlılığın %100 olduğu saptanmıştır (139). PSA katlanma hızı yüksek olan ve yüksek gleason skoru bulunan hastalarda daha yüksek Ga-68 PET-BT duyarlılığı gösterilmiştir (140, 141).

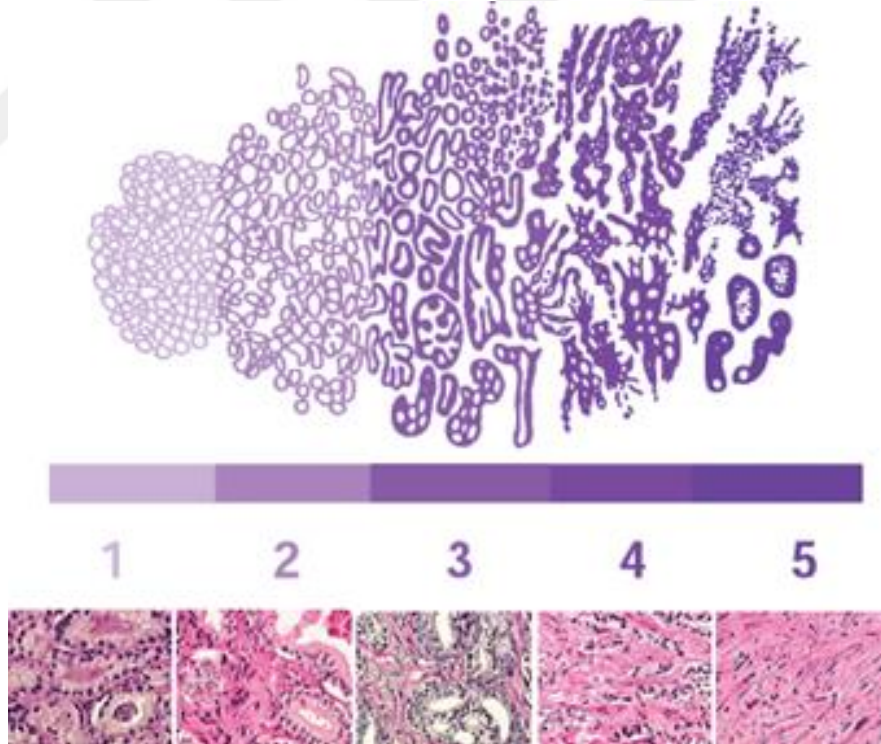
2.5.6.6. Kemik sintigrafisi

Sintigrafi prostat kanserinde kemik metastazlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hasta düzeyinde sensitivitesi %79, spesifitesi %82 olarak bulunmuşken lezyon düzeyinde bu oranlar sırasıyla %59 ve %75 olarak bulunmuştur (142). Kemik sintigrafisinde tanısal değer için PSA seviyesi, klinik evre ve ISUP derecesi bağımsız prediktif değerlerdir (143). Ancak semptomatik hastalarda PSA seviyesi, klinik evre ve ISUP derecesinden bağımsız olarak kemik taraması yapılmalıdır (144).

2.5.7. Prostat kanseri patolojisi

Prostat adenokarsinomunun histopatolojik değerlendirilmesinde pek çok değerlendirilme sistemi olmasına rağmen en sık kullanılan Gleason tarafından geliştirilen derecelendirilme sistemidir (145). Bu sistem tümöral glandların yapısal özelliklerini temel alır ve sitolojik özellikler derecelendirmede rol oynamaz (146).

2005 yılında güncellenen Gleason skorum sistemine göre en sık görülen yapısal paternler primer ve sekonder olarak belirtilmelidir. En sık görülen patern primer, ikinci en sık görülen ise sekonder olarak belirtilmeli, tek paterne ait görünüm var ise bu hem primer hem sekonder olarak not edilmelidir. Değerlendirmede üç patern mevcut ise en sık görülen primer olarak belirtilmeli sonrasında sıklığa bakılmaksızın yüksek grade sekonder olarak belirtilmelidir. Yüksek grade tümörün yanında düşük grade %5'den az ise göz ardı edilebilir ve tersiyer yüksek dereceli tümör ek olarak belirtilmelidir (147).



Şekil 2: Gleason Skorum Patolojik Görünüm

Gleason skor 3'ün altındaki paternler rapor edilmemektedir. Toplam gleason skor primer ve sekonder paternin toplamı olarak verilmektedir (147).

Gleason skor toplamı 7 olan hastalarda 3+4 ve 4+3 arasında prognoz ve tedavide belirgin farklılıklar mevcuttur. Karışıklıkları önlemek ve belirli gleason gruplarını bir arada değerlendirebilmek için 2014 yılında ISUP sınıflaması yayınlanmıştır (148, 149).

Tablo 4: ISUP Gradeleme Sistemi

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

2.5.8. Prostat kanserinde evreleme

Klinik evreleme; tedavi öncesi parametreler (DRM, PSA, prostat biyopsisi patolojisi, radyolojik görüntüleme) kullanılarak hastalık yaygınlığının değerlendirilmesidir. Patolojik evreleme ise radikal prostatektomi ile spesmen çıkarıldıktan sonra prostat, seminal veziküller ve çıkarıldıysa pelvik lenf nodlarının histopatolojik incelenmesi ile yapılır (15). Klinik evreden farklı olarak patolojik evrelemede T1 evresi yoktur. İnvazyon, kanser yükü ve prognoz konusunda patolojik evreleme daha doğru sonuçlar verir (150).

Günümüzde kullanılan TNM sınıflaması ilk olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanmış olup en güncel olarak 2017 yılında yapılan sınıflama kullanılmaktadır (151).

Tablo 5: EAU 2020 Kılavuzu Klinik TNM Evreleme

PRİMER TÜMÖR (T EVRESİ) KLİNİK		
Tx	Primer tümör değerlendirilemez	
T0	Primer tümöre ait kanıt yok	
T1	Klinik olarak saptanamayan, görüntülenemeyen veya palpe edilemeyen tümör	
	T1a	Rezeke edilen dokunun ≤%5 insidental olarak histolojik tümör saptanması
	T1b	Rezeke edilen dokunun >%5 insidental olarak histolojik tümör saptanması
	T1c	İğne biyopsisinde tümör saptanması
T2	Prostata sınırlı tümör	
	T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını kapsayan tümör
	T2b	Yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör
	T2c	Her iki lobu kapsayan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşmış tümör	
	T3a	Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım
	T3b	Tümör seminal vezikülü tutmuş
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara yayılmış (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, pelvik duvar)	
PRİMER TÜMÖR (T EVRESİ) PATOLOJİK		
pT2	Organa sınırlı	
	pT2a	Tek taraflı, bir tarafın yarısını veya daha azını kapsayan tümör
	pT2b	Tek taraflı, bir tarafın yarısından fazlasını kapsayan tümör
	pT2c	Bilateral tutulum
pT3	Ekstraprostatik yayılım	
	pT3a	Ekstraprostatik yayılım ya da mesane boynu mikroskopik tutulum
	pT3b	Seminal vezikül tutulumu
pT4	Mesane boynu ve rektum tutulumu	
BÖLGESEL LENF NODLARI (N EVRESİ)		
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var	
UZAK METASTAZ (M EVRESİ)		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu
	M1b	Kemik metastazı
	M1c	Diğer bölgeler

Tablo 6: Prostat Kanseri Stage

Gruplar	T	N	M	PSA	Gleason skor
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	Bilinmiyor	Bilinmiyor
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	>10 , <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	<7
	T2b	N0	M0	<20	<7
	T2b	N0	M0	Bilinmiyor	Herhangi Gleason
IIB	T2c	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	Herhangi PSA	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IV	T4	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi Gleason

Tümörün intraprostatik (T1/T2) ya da ekstraprostatik (T3/T4) yerleşimli olması tedavi seçeneklerini değiştireceği için önemlidir. Klinik T evresi sadece DRM'ye atıf yapmaktadır.

DRM klinik T evresi belirlemede kullanılan yöntemdir. Bir çalışmada anormal DRM ile yüksek dereceli hastalık arasında ilişki bulunmuştur (152). Ancak hem DRM'nin sensitivitesinin düşük olması hem de tekrarlanabilir olmaması nedeniyle DRM hastalık yaygınlığını tespit etmekte tek başına yetersizdir (153).

BPH'da PSA seviyesinde yükselme olması ve kötü diferansiye tümörlerin daha az PSA üretmesi gibi nedenlerle PSA tek başına kullanıldığında tümör yaygınlığını göstermekte doğru sonuçlar vermeyebilir (154). Buna rağmen organa sınırlı hastalık PSA seviyesi <4 ng/ml olan hastalarda %80, PSA 4-10 ng/ml olduğunda %66, PSA >10 ng/ml olduğu durumlarda ise %50 bulunmuştur. Ek olarak PSA seviyesi 20 ng/ml den yüksek olan hastalarda %20, 50 ng/ml'den yüksek olanlarda %50 pelvik lenf nodu tutulumu saptanmıştır (155, 156). Bu sebeplerle patolojik T evresini öngörmeye PSA tek başına kullanılmak yerine gleason skor ve DRM ile kombine halde kullanılması önerilmektedir (157).

Yüksek gleason skoru kötü prognoz ile ilişkili olsa da gleason skorlaması tek başına tümör yaygınlığını öngörmeye kullanılmamaktadır (158). Pozitif kor sayısı ve

yüzdesi, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon gibi parametreler tümör yaygınlığı hakkında fikir vermektedir (159).

2.5.9. Prostat kanseri risk grupları

Prostat kanserinde kullanılan hiçbir kriter risk grubunu belirlemek için tek başına yeterli değildir ve risk gruplarının tanımlanmasında fikir birliği yoktur (160). Risk grupları belirlenirken PSA, biyopsi patolojisi ve klinik T evresi kullanılır. Risk grupları görüntüleme tekniklerine, tedavi seçeneğinin tercihine, tedavi sonrası PSA nüksü ve mortalitenin öngörülmesinde kullanılmaktadır. PSA seviyesinin malignite dışı nedenlerle de yükselmesi, DRM'nin sensitivitesinin düşük olması, biyopsi ile radikal prostatektomi patolojileri arasında gleason seviyelerinin değişkenlik göstermesi risk gruplarının kısıtlılıklarındandır.

Tablo 7: EAU 2020 Kılavuzu D'amico Risk Grupları

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA <10 ng/ml ve Gleason <7 (ISUP 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skor 7 (ISUP 2/3) veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya Gleason skor >7 (ISUP 4/5) veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm gleason skorları cT3-4 veya N+
LOKALİZE HASTALIK			LOKAL İLERİ HASTALIK

Tablo 8: NCCN 2020 Kılavuzu Risk Grupları

Risk Grubu	Klinik / Patolojik Özellikler
Çok Düşük Risk	Aşağıdaki kriterlerin tümüne sahip olarak; T1c ISUP Grade 1 PSA <10 ng/ml Prostat biyopsisinde 3'ten az kor pozitifliği, her fragmentte ≤%50 kanser PSA dansitesi <0,15 ng/ml/g
Düşük Risk	Çok düşük risk kriterlerini karşılamadan aşağıdaki kriterlerin tümüne sahip; T1-T2a ISUP Grade 1 PSA <10 ng/ml
Orta Risk	Aşağıdaki kriterlerin tümüne sahip; Yüksek risk grubu özelliği içermeyen Çok yüksek risk grubu özelliği içermeyen Bir veya daha fazla orta risk özelliği taşıyan; T2b-T2c ISUP Grade 2 veya 3 PSA 10-20 ng/ml
Yüksek Risk	Çok yüksek risk kriterlerinden hiçbirisine sahip olmadan aşağıdakilerin en az birine sahip; T3a veya ISUP Grade 4 ya da 5 veya PSA >20 ng/ml
Çok Yüksek Risk	Aşağıdaki kriterlerin en az bir tanesine sahip; T3b-T4 Primer Gleason Patern 5 2 ya da 3 yüksek risk özelliği ISUP Grade 4 veya 5 içeren >4 kor

2.5.10. Prostat kanseri tedavi

Prostat kanseri biyolojik çeşitlilik gösteren heterojen bir hastalık olduğu için tedavi modaliteleri de çeşitlilik göstermektedir.

2.5.10.1. Aktif izlem

PSA taramasının kullanılmasının yaygınlaşması ve prostat biyopsisi için daha düşük eşik değerlerinin kullanılması prostat kanserinin daha erken tanı almasına sebep olmaktadır (161). PSA üzerine yapılan çalışmalar kanser spesifik mortalite üzerine sınırlı bir etki göstermiştir (162). Aktif izlem; yaşama ve sağlığa düşük tehdit oluşturduğu düşünülen klinik önemsiz prostat kanseri hastalarında sistemik ve periyodik takip programı olarak tariflenebilir. Amaç radikal tedavilerin morbiditesinden kaçınarak küratif tedavi için doğru zamanda müdahale etmektir (163).

Aktif izlem için en sık kullanılan kriterler şunlardır; ISUP grade 1, PSA<10 ng/ml, cT1c veya cT2a, PSA dansitesi <0,15 ng/ml/cc (164-166). Bazı çalışmalarda malign kor sayısı ≤ 2 ve kordaki malignite yüzdesi ≤ 50 kriterleri önerilmiştir ancak bu konuda kesin bir fikir birliği yoktur (165, 167). DETECTIVE çalışma grubu ISUP 3 patolojiyi, dominant duktal karsinom, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, ekstraprostatik yayılım veya lenfovasküler invazyon ve perineal tutulum mevcut hastaları aktif izlemiden dışlamayı önermektedir (166).

Belirli aralıklarla PSA, DRM, mpMRI ve tekrarlayan biyopsiler ile hastalık takibi yapılmalıdır. Multiparametrik MR görüntülemenin prostat biyopsisi yerini alamayacağı ve aktif tedaviye geçiş için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte mpMRI biyopsiyi yönlendirmesi amacıyla kullanılabilir (168). Aktif izlem takibi sırasında aktif tedaviye geçiş için progresyon kriterleri tartışmalı olmakla birlikte en sık kullanılan kriterler; PSA'da yükselme, gleason skorunda artış ve palpe edilebilen kitle boyutunda artıştır (166). PSA'da meydana gelen artış (PSA ikiye katlanma zamanı <3 yıl) tekrar MR ve tekrar biyopsi kararını etkilemektedir. PSA artışı progresyonu göstermede tek başına biyopsinin yerini alamaz (169).

2.5.10.2. Bekleyerek izlem

Bekle gör yaklaşımı hastaların klinik olarak izlenmesi ve hastada prostat kanserine bağlı semptom gelişmesi halinde semptomatik girişim yapılmasına dayanır. Lokal ilerleme ve metastazın ileriki zamanlarda gelişeceği ve bunlara palyatif önlemler alınması prensibine dayanır (170). Bu yaklaşımın daha çok prostata sınırlı hastalığa sahip, yaşam beklentisi 5-10 yıldan az olan, prostat kanseri progresyonu görülmesi veya hastalığa bağlı ölüm riski az olan hastalarda kullanılması uygun görülmüştür (171).

Tablo 9: Aktif İzlem ve Bekleyerek İzlem Farkları (172)

	Aktif İzlem	Bekleyerek İzlem
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
Takipler	Planlanmış program	Hastaya özgü
Kullanılan belirteçler	DRM, PSA, re-biyopsi, mpMR	Önceden tanımlanmamış
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Yaşam beklentisinden ödün vermeden tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek	Tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek
Yorum	Temel olarak düşük riskli hastalar	Tüm aşamadaki hastalar

2.5.10.3. Radikal prostatektomi

1900'lerin başında Young tarafında perineal olarak uygulanan radikal prostatektomide anatomik tanımlamalar ve cerrahi tekniğin gelişmesiyle günümüzde Walsh tarafından tanımlanan sinir korucu retropubik radikal prostatektomi standart tedavidir (173, 174). PSA'nın kullanımının yaygınlaşması sonrası, yaşam kalitesi ve onkolojik sonuçlardaki başarılı sonuçları ile lokalize prostat kanserinde altın standart tedavidir. Radikal prostatektomi ameliyatının hedefleri onkolojik kontrol, üriner kontinansın kontrolü, cinsel fonksiyonların korunmasıdır (15).

SCGT-4 çalışmasında bekleyerek izlem ve radikal prostatektomi karşılaştırılmış sonuçta 65 yaş altında ve yaşam beklentisi uzun olan hastada daha belirgin olmak üzere radikal prostatektomi uygulanan hastalarda ölüm için rölatif riskin %44 azaldığı saptanmıştır (175). PIVOT çalışması ise bu çalışmanın tersine hastalar radikal prostatektomi ve aktif izlem olarak gruplandırılmış ve radikal prostatektomi grubunda genel sağkalımda avantaj saptanmamıştır. Sadece orta risk grubunda az miktarda avantaj saptanmıştır (176). Bu çalışmada radikal prostatektomi grubunda kemik metastazları açısından anlamlı bir azalma saptanmıştır (176). PIVOT çalışması sonuçlarına göre orta risk hastalara mutlaka radikal prostatektomi önerilmeli ve lenf nodu metastaz riski nomogramda >5 olan hastalara lenf nodu disseksiyonu uygulanmalıdır (177).

ProtecT çalışmasında aktif izlem, radikal prostatektomi ve radyoterapi tedavileri karşılaştırılmış. Hastalığa özgü sağkalım primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiş ve 10 yıllık izlem sonunda aktif izlem, prostatektomi ve radyoterapi gruplarında sırasıyla %98.8, %99.0 ve %99.6 olarak saptanmış ve gruplar arasında

anlamli farklilik izlenmemiştir. Metastaz gelişimi (kemik, lenf nodu, visseral metastaz ya da PSA>100 saptanması) çalışmanın ikinci sonlanım noktası olarak kabul edilmiş ve aktif izlem grubunda anlamli olarak yüksek saptanmıştır. Klinik progresyon aynı şekilde aktif izlem grubunda anlamli olarak fazla saptanmıştır (178, 179).

Yüksek riskli hastalarda önceleri cerrahiden kaçınılmış ve bu hastalar RT ve androjen deprivasyon tedavisine yönlendirilmiş olsa da cerrahi doğru evrelemeyi sağlaması ve lokal tümör kontrolü ile sağkalıma katkı sağlaması nedeniyle günümüzde yüksek riskli ve lokal ileri hastalarda tedavi seçeneklerinin arasına girmiştir (180).

Gelişen görüntüleme yöntemleri ile daha fazla tanı alan oligometastatik prostat kanserinde sitoredüktif veya cerrahi ile tümör yükünün azaltılması ile ölüm riskinde azalma ve daha yüksek 5 yıllık sağkalım sağladığı gösterilmiştir (181, 182).

2.5.10.4. Radyoterapi

Radyoterapi tedavisi prostat kanserinde küratif, postoperatif, salvaj ve palyatif olarak kullanılabilmektedir. Eksternal radyoterapi (EBRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi, görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) ve bunların çeşitli kombinasyonları şeklinde uygulanabilmektedir.

Doz artışının (74-80 Gy) 5 yıllık biyokimyasal relaps üzerine anlamli etkisi olduğu gösterilmiştir (183-185). Ayrıca tek başına RT'ye göre RT ile birlikte ADT'nin daha üstün olduğu gösterilmiştir (186-188). Bu nedenle düşük riskli hastada RT yanında ADT önerilmezken, orta riskli hastada IMRT kombine kısa dönem ADT, yüksek riskli hastada ise pelvik lenf nodlarını da içerecek IMRT yanında uzun dönem ADT önerilmektedir (157).

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan RT değerlendiren çalışmalara bakıldığı zaman EORTC 22911 çalışması patolojik T3N0 hasta veya T2 olup cerrahi sınır pozitif olan hastada cerrahi sonrası erken RT uygulanmasının 10 yıllık progresyonsuz sağkalımı uzattığını ve lokal kontrolü daha iyi sağladığını göstermiştir

(189). SWOG 8794 çalışması ise bu hastalarda cerrahi sonrası erken dönem RT'nin 12 yıllık takipte metastazsız sağkalımı uzattığını göstermiştir (190).

2.5.10.5. Androjen deprivasyon tedavisi

Prostat kanseri hormona duyarlı bir tümör olması nedeniyle androjenler ortadan kaldırılarak direnç gelişene kadar kontrol altında tutulabilir. Bu durumun Huggins tarafından 1941 yılında ilk olarak tespit edilmesinden beri androjen baskılama tedavileri metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (191). Bu keşiften sonraki dönemde androjen baskılaması amacıyla cerrahi kastrasyon ve östrojenler kullanılmış, günümüzde ise LHRH analogları ve antagonistleri ile antiandrojenler kullanılmaktadır.

Testosteron ölçümlerinin günümüzdeki kadar duyarlı olmadığı dönemlerde belirlenen kastrasyon düzeyi <50 ng/dl'dir. Ancak günümüzde daha uygun seviye olarak <20 ng/dl tanımlanmalıdır (192, 193).

Bilateral orşiektomi basit, etkili ve ucuz olması yanı sıra 12 saat içerisinde hedeflenen kastrasyon seviyesine ulaşması nedeniyle halen ADT için primer tedavi yöntemidir (194). Östrojenler tromboembolizm başta olmak üzere ciddi yan etkileri nedeniyle günümüzde ilk basamak tedavide kullanılmamaktadır (195, 196).

LHRH analogları (löprolid, goserelin, tiptolin, buserilin, histerilin) hipofizde LHRH reseptörlerini duyarsızlaştırarak LH ve FSH salınımını engeller (197). Bu şekilde leydig hücrelerinden testosteron salınımını engelleyerek 2-4 hafta içerisinde kastrasyon sağlar. Ancak bu tedavi başlangıçta LHRH reseptörlerini uyarak testosteron düzeyinde artışa ve buna bağlı olarak “flare-up fenomeni” olarak adlandırılan kemik ağrılarında artış, mesane çıkım obstrüksiyonu, spinal kord kompresyonları, obstrüktif böbrek hasarı ve hiperkoagülasyona sebep olur (198). Bunu önlemek için 4 hafta süre ile antiandrojenlerle birlikte verilmelidir (199). LHRH antagonistleri (abarelix, degarelix) LHRH analogları aksine testosteron pikine sebep olmadan etkili bir şekilde kastrasyon sağlar (200).

Antiandrojenler steroidal (siproteron asetat megateron asetat) ve nonsteroidal (nilutamid, flutamid, bikalutamid) olarak ikiye ayrılır. Her iki grup da testosteron ile reseptör düzeyinde yarışır, steroidal antiandrojenler kan-beyin bariyerini geçebilir. Bu ajanlar içerisinde kullanım kolaylığı ve yan etki profili nedeniyle bikalutamid öne çıkmaktadır (157).

Androjen blokajı amacıyla nispeten yeni geliştirilen moleküller olarak abireteron asetat, enzalutamid, apalutamid, darolutamid mevcuttur. Bu moleküllerden abireteron ve enzalutamid kastrasyona dirençli PCa için onay almıştır. CYP17 blokajı ile etki eden abireteron bunun yanında ADT ile birlikte hormon duyarlı hastalıkta kullanım onayı almıştır. Enzalutamid, apalutaid, darolutamid için metastatik olmayan kastrastona dirençli prostat kanseri için kullanım onayı mevcuttur (157, 201, 202).

2.5.10.6. Kemoterapi

Metastatik prostat kanseri hastalarında birincil tercih ADT'dir. Bu tedaviye cevap oranı %80-90'lara ulaşmakla birlikte hemen hemen her hastada bir müddet sonra kastrasyona direnç gelişmekte ve hastalık progrese olmaktadır (203). Geçmiş yıllarda kullanılan kemoterapötik ajanlarla yeterli başarı sağlanamaması nedeniyle prostat kanseri nispeten kemoteropi rezistans olarak kabul edilse de (204) 2004 yılında dosetakselin kastrasyon dirençli hastada sağkalım avantajı sağladığı gösterilmesi sonrası dosetaksel bu grup hastada birincil tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır (205, 206).

Kemoterapi prostat kanseri tedavisinde sadece kastrasyona dirençli hastada değil bunu yanında yüksek riskli hastada RT veya RP öncesi ya da sonrası rekürrensi azaltmak amacıyla ve KT başarısını etkileyen ADT ile indüklenen mutasyonlar ortaya çıkmadan önce hormonal tedavinin yanına eklenerek kullanılabilir (207-209). Cerrahi öncesi neoadjuvan KT uygulamasının yüksek riskli hastada rekürrenssiz sağkalımı arttırdığı saptansa da kemoterapiye bağlı yan etkiler dikkati çekmiştir (210).

EAU 2020 Kılavuzu Aktif Tedavi İçin Genel Öneriler

Öneriler	
Hastaları hiçbir aktif tedavi seçeneğinin üstünlüğünün gösterilemediği konusunda bilgilendirin ve ertelenmiş aktif tedavi seçeneğini hastalara sunun.	Güçlü
Yaşam beklentisi 10 yıldan az (komorbiditelere göre) asemptomatik hastalara bekleyerek izlem seçeneğini önerin.	Güçlü
Hastaları tüm aktif tedavilerin yan etkileri olduğu konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Cerrahi tedavi	
Hastaları hiçbir cerrahi yaklaşımın (açık, laparoskopik, robotik) fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar bakımından açıkça üstünlük göstermediğini konusunda bilgilendirin.	Zayıf
Lenf nodu diseksiyonu (LND) gerekli görüldüğü takdirde optimum evreleme için genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (LND) uygulayın.	Güçlü
İpsilateral uzanım riski olduğunda (cT evresi, ISUP, nomogram, mpMR bulgularına dayanarak) sinir koruyucu cerrahi uygulamayın.	Zayıf
Cerrahi öncesi neoadjuvan ADT seçeneği sunmayın	Güçlü
Radyoterapi tedavisi	
Eksternal radyoterapide PCa kesin tedavisi için IMRT ile IGRT tedavilerini sunun	Güçlü
Hastalara hipofraksiyon (HFX) önerin.	Güçlü
İyi üriner fonksiyonu olan ve düşük veya iyi prognozlu orta risk hastalara düşük doz brakiterapi monoterapisi önerin.	Güçlü
İyi üriner fonksiyonu olan kötü özelliklere sahip orta riskli veya yüksek riskli hastalara IGRT eklenmiş IMRT ile birlikte düşük ya da yüksek doz brakiterapi desteğini sunun	
Diğer Aktif Tedavi Seçenekleri	
Yalnızca klinik deneme durumunda veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmada kriyoterapi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason seçeneklerini sunun.	Güçlü
Yalnızca klinik deneme durumunda veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmada fokal tedaviyi hastalarınıza sunun.	Güçlü

EAU 2020 Kılavuzu Düşük Risk Hasta Grubu İçin Tedavi Önerileri

Aktif izlem	Yaşam beklentisi 10 yıldan yüksek olan düşük riskli hastalara aktif izlem önerin	Güçlü
	Hastaya mpMR ve sonrasında sistematik ve target biyopsi uygulanmışsa doğrulayıcı biyopsiye gerek yoktur	Zayıf
	Biyopside kribriform ve intraduktal histoloji mevcut hastalar aktif izleme dahil edilmemeli	Güçlü
	Gerekirse doğrulayıcı biyopsi öncesinde mpMRI yapın.	Güçlü
	Doğrulayıcı biyopsi yapılırsa hem sistemik biyopsi hem de hedefe yönelik biyopsi yapın	Güçlü
	Hastadan her 6 ayda bir PSA tetkiki bakın	Güçlü
	Hastaya her 12 ayda bir DRM uygulayın	Güçlü
	PSA progresyonu, DRM'de progresyon ve mpMR'da radyolojik progresyon var ise tekrar biyopsi yapılmalı	Güçlü
	Takiplerde mpMR negatifse ve PCa progresyonu için klinik şüphe düşükse hasta ile konuşarak biyopsiyi atlayın	Zayıf
	Hastalara gelecekte daha fazla tedaviye ihtiyaç duyma olasılığı hakkında danışmanlık yapın	Güçlü
Aktif tedavi	Aktif izleme alternatif olarak cerrahi ve radyoterapiyi bu tedavilere uygun ve tedavinin toksisitesi ile hastalık progresyonu arasında değişimi kabul eden hastalara önerin	Zayıf
PLND	Pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulamayın (pN+ için tahmini risk <5)	Güçlü
Radyoterapi	İyi bir IPSS, prostat volümü <50 ml ve daha önce geçirilmiş transüretral prostat rezeksiyonu olmayan düşük riskli hastalara düşük doz brakiterapi önerin	Güçlü
	ADT olmadan toplam 74-80 Gy veya orta derecede hipofraksiyon ile yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi kullanın	Güçlü
Diğer tedavi seçenekleri	Yalnızca tüm gland tedavisi veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışma içerisinde fokal tedavi sunun	Güçlü

EAU 2020 Kılavuzu Orta Risk Hasta Grubu İçin Tedavi Önerileri

Aktif izlem	Uzak metastaz riskinin artışı kabul eden seçilmiş hastalara aktif izlem seçeneğini önerin	Zayıf
Radikal prostatektomi	Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan orta risk grubu hastalara radikal prostatektomi önerin	Güçlü
	Ekstrakapsüler yayılım riski düşük hastalara sinir koruyucu cerrahi önerin	Güçlü
ePLND	Pozitif lenf nodu riski >5 olan orta riskli hastalara ekstended pelvik lenf nod diseksiyonu uygulayın	Güçlü
Radyoterapi	İyi bir IPSS, prostat hacmi <50 ml olan ve geçirilmiş TURP öyküsü olmayan seçilmiş hastalara LDR brakiterapisi önerin	Güçlü
	Eksternal radyoterapi için neoadjuvan ve eşzamanlı ADT (4-6 ay) ile birlikte toplam 76-78 Gy veya orta derece hipofraksiyon kullanın	Güçlü
	ADT kullanmak istemeyen hastalara arttırılmış EBRT dozu (76-80 Gy) veya brakiterapi ile kombinasyon uygulayın	Zayıf
Diğer tedavi seçenekleri	Yalnızca tüm gland tedavisi veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışma içerisinde fokal tedavi sunun	Güçlü
	Herhangi bir fokal tedavi almayan asemptomatik orta riskli hastalara monoterapi ADT önermeyin	Zayıf

EAU 2020 Kılavuzu Yüksek Riskli Lokalize Pca Hasta Grubu İçin Tedavi Önerileri

Radikal prostatektomi	Potansiyel multimodal tedavinin bir parçası olarak seçilmiş hastada radikal prostatektomi uygulayın	Güçlü
ePLND	Yüksek riskli hastada esktdended pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulayın	Güçlü
	Radikal prostatektomiye devam edip etmeme konusunda karar vermek için lenf noduna frozen örnekleme yapmayın	Güçlü
Radyoterapi	Yüksek riskli lokalize PCa hastalarında uzun süreli ADT (2-3 yıl) ile birlikte 76-78 Gy EBRT uygulayın	Güçlü
	Uzun süreli ADT ile kombinasyon şeklinde brakiterapi desteği ile birlikte EBRT uygulayın	Zayıf
Diğer tedavi seçenekleri	Yüksek riskli hastada tüm gland veya fokal tedavileri önermeyin	Güçlü
	Asemptomatik hastada monoterapi ADT kullanmayın	Güçlü

EAU 2020 Kılavuzu Lokal İleri Hastada Tedavi Önerileri

Radikal prostatektomi	Cerrahi tedaviyi yalnızca multimodal tedavinin bir parçası olarak cT3-T4 N0 veya herhangi bir N1 seçilmiş hastada uygulayın	Güçlü
ePLND	Yüksek riskli hastada esktdended pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulayın	Güçlü
Radyoterapi	Lokal olarak ilerlemiş cN0 hastada uzun süreli ADT ile birlikte radyoterapi önerin	Güçlü
	En az iki yıl süreli ADT önerin	Zayıf
Diğer tedavi seçenekleri	Yüksek riskli hastada tüm gland veya fokal tedavileri önermeyin	Güçlü
	Yalnızca PSA ikiye katlanma süresi <12 ay, PSA >50, kötü diferansiye, lokal semptomları bulunan tedavi almak istemeyen veya tedaviye uygun olmayan hastalara monoterapi ADT önerin	Güçlü
	cT1 hastalığı olan hastalara lokal tedavi(EBRT veya RP) ve uzun süreli ADT önerin	Zayıf

EAU 2020 Kılavuzu Metastatik PCa Tedavi Önerileri

M1 hasta	M1 semptomatik hastalarda semptomları azaltmak ve potansiyel ciddi sekel riskini azaltmak için ADT ile acil sistemik tedavi önerin	Güçlü
	Özellikle spinal kord basısı ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda LHRH antagonistleri önerin	Zayıf
	M1 hastalığa sahip olup spinal kord basısı ve patolojik fraktür gibi komplikasyonlar gelişebilecek hastalara cerrahi ve/veya RT önerin	Güçlü
	Asemptomatik M1 hastalara immediate sistemik tedavi önerin	Zayıf
	Asemptomatik M1 iyi bilgilendirilmiş hastada yakından izlenmesi koşuluyla tedavinin yan etkilerini azalttığı için geciktirilmiş ADT'yi tartışın	Zayıf
	Flare-up fenomenini azaltmak için LHRH agonisti başlanan hastalara kısa süreli androjen reseptör antagonisti önerin	Zayıf
	M1 hastada androjen antagonisti monoterapisi önermeyin	Güçlü
	İlk tanıda M1 olan ve tedaviye uygun hastalarda ADT ile birlikte dosetaksel önerin	Güçlü
	İlk tanıda M1 olan ve tedaviye uygun olan hastalara ADT ile kombine abirateron asetat, apalutamide veya enzalutamid önerin	Güçlü
	İlk tanıda M1 olan ve CHAARTED kriterlerine göre hastalık yükü düşük olan hastalara ADT ile birlikte radyoterapi önerin	Güçlü
	Yüksek volümlü M1 hastalığı olan hastalara ADT ile birlikte fokal tedavileri klinik çalışmalar hariç hiçbir durumda önermeyin	Güçlü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın etik kurul onayı için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na gerekli başvuru yapıldı ve 04/11/2020 tarihli 2020/21 numaralı etik kurul onayı alındı. Kliniğimizde Ocak 2012 – Aralık 2020 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı ile tetkik ve takip edilmiş hastalar retrospektif olarak tarandı. Şüpheli DRM bulgusu ve/veya PSA yüksekliği nedeniyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanan veya dış merkezde biyopsi uygulanıp tedavi ve takip amacıyla merkezimize yönlendirilen hastalar tarandı. Daha önceden prostat dışı malignite tanısı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Transrektal prostat biyopsisi öncesi veya sonrası 6 aylık süreçte herhangi bir sebeple (metastatik tarama, nefrokalsinozis, RT öncesi planlama vs.) kesitsel abdominal görüntüleme yapılmış ve bu görüntülerine HBYS üzerinden ulaşılabilen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Bu şekilde 308 hasta mevcut olduğu saptandı. Bu hastalardan 32 tanesine MR çekilmiş olması ve MR görüntülerinde ölçüm uygulanamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 276 hasta çalışmaya alındı.

Hastalarımızın hiçbirisi görüntüleme öncesi prostat kanseri nedeniyle küratif veya palyatif tedavi almamıştı. Bu hastaların tanı anındaki yaşları, komorbid hastalıkları (HT, DM, KAH), açlık kan şekeri, üre, kreatin, alkalen fosfataz, PSA seviyeleri, DRM bulgusu ve TRUS prostat biyopsisi patoloji özellikleri (primer ve sekonder Gleason derecesi, ISUP grade, pozitif kor sayısı) HBYS üzerinden elde edildi. Bu veriler sonucunda hastaların D'amico ve NCCN risk kriterlerine göre risk sınıfları belirlendi.

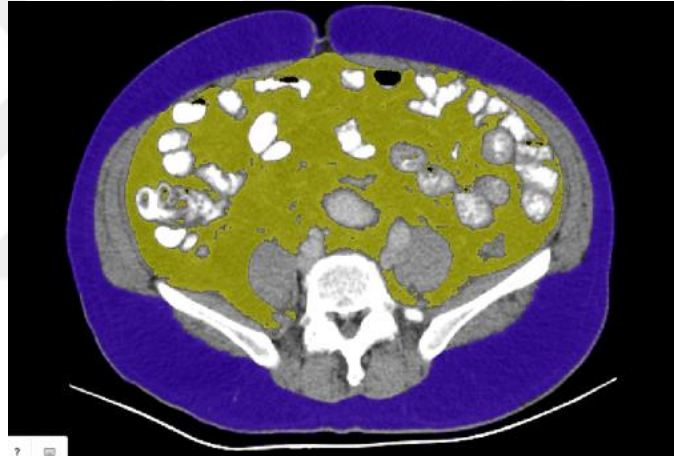
Hastaların kesitsel abdominal görüntülerine HBYS üzerinden ulaşıldı. Görüntülerin aksiyel kesitleri içerisinde L4 vertebra seviyesindeki kesit görüntüsü temel alındı. Bu kesit tercih edilirken Shen ve ark. yaptıkları ve L4-L5 vertebra seviyesinin 5 cm üstünden alınan kesitin total doku volümü ile korelasyonu en yüksek kesit olduğunu bildiren çalışmadan yararlanıldı (211).

Bu görüntülerde <http://www.coreslicer.com> software programı üzerinden – 50 ve -150 HU değerleri sınır kabul edilerek subkutan (SFA) ve visseral (VFA) yağ dokusunun alanı cm² cinsinden hesaplandı. Visseral yağ dokusu alanı toplam yağ dokusu (TFA) alanına oranlandı ve rölatif visseral fat area (rVFA) değeri elde edildi.

$$rVFA = VFA / (VFA + SFA)$$



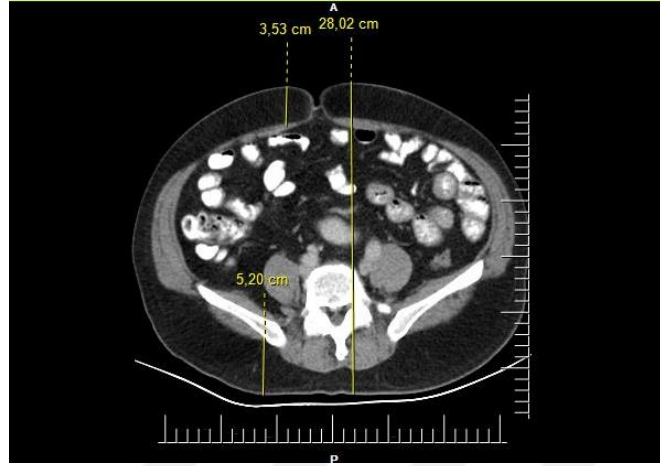
Şekil 3: L4 vertebra seviyesinden alınan aksiyel kesit



Şekil 4: <http://coreslicer.com> üzerinden yağ alanının cm² cinsinden hesaplanması

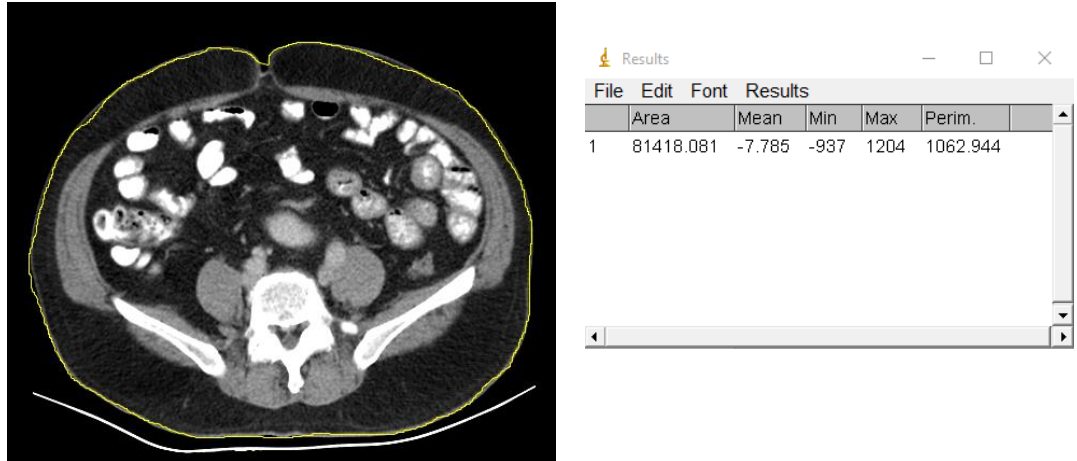
Aynı kesitte HBYS PACS sistemi üzerinden anterior subkutan abdominal yağ (ASF), posterior subkutan abdominal yağ (PSF) ve toplam anterior-posterior uzunluğu (AP diameter) cm cinsinden hesaplandı. Toplam abdominal AP uzunluktan anterior ve posterior ciltaltı mesafe çıkarılarak visseral abdominal mesafe (VAT) hesaplandı. Bu visseral abdominal mesafe toplam AP uzunluğa oranlanarak VAT/AP oranı elde edildi.

$$VAT/AP = AP - (ASF + PSF) / AP$$



Şekil 5: Anterior ve posterior subkutan mesafe ile total AP mesafenin cm cinsinden hesaplanması

Son olarak aynı kesit görüntüsü üzerinden ImageJ programı sayesinde bel çevresi mm cinsinden hesaplandı.



Şekil 6: ImageJ programı ile mm cinsinden bel çevresi ölçümü (perimeter)

Değerlendirme aşamasında hastaların Gleason skor <8 ve ≥ 8 olacak şekilde 2 gruba, ISUP gradeleme sistemine göre 5 gruba, D'amico risk sınıflamasına göre 3 gruba ve NCCN risk sınıflamasına göre 5 gruba ayrıldı. Bu gruplarda bulunan hastalar rVFA, VFA, VAT/AP ve bel çevresi değerleri ile karşılaştırıldı. Abdominal görüntülerden elde olunan değerler ile prostat kanseri risk grupları arasında ilişki varlığı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İki nicel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Kliniğimizde prostat kanseri nedeniyle tetkik ve takip edilen prostat biyopsisi öncesi ve sonrası erken dönemde abdominal kesitsel görüntülemesine ulaşılabilen 276 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada hastalara ait yaş ortalaması $68,32 \pm 7,54$ olarak bulundu. Hastaların %41,2'sinde hipertansiyon, %23,0'ünde diyabet, %31,4'ünde kardiyovasküler hastalık mevcuttur ve hastaların açlık kan şekeri, üre, kreatin ve ALP ortalamaları sırasıyla $121,11 \pm 52,27$, $39,58 \pm 15,04$, $1,02 \pm 0,34$ ve $140,77 \pm 218,58$ olarak saptandı (Tablo 1).

PSA ortalaması $50,48 \pm 105,37$ iken, PSA gruplamasına göre ise %35,5'inin PSA değeri <10 , %21,7'sinin 10-20 aralığında ve %42,8'inin >20 olarak bulundu. Hastaların %40,1'inde DRM bulgusu yok iken, %21,7'sinin bulgusu benign, %28,2'sinin ise maligndi. Ayrıca hastalara ait bel çevresi ve TFA(total fat area) ortalamaları ise sırasıyla $984,93 \pm 119,09$ mm ve $387,12 \pm 160,09$ cm² olarak bulundu (Tablo 1). Hastaların VFA ve SFA ölçüm ortalamaları sırasıyla $188,22 \pm 91,31$ ve $198,89 \pm 82,73$ olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların içerisinde 179 hastanın patolojisi Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Patoloji kliniğinde değerlendirilmiş olup kalan 97 hastanın patolojisi dış merkezde incelenmiş ve patoloji sonucuyla tarafımıza yönlendirilmiştir.

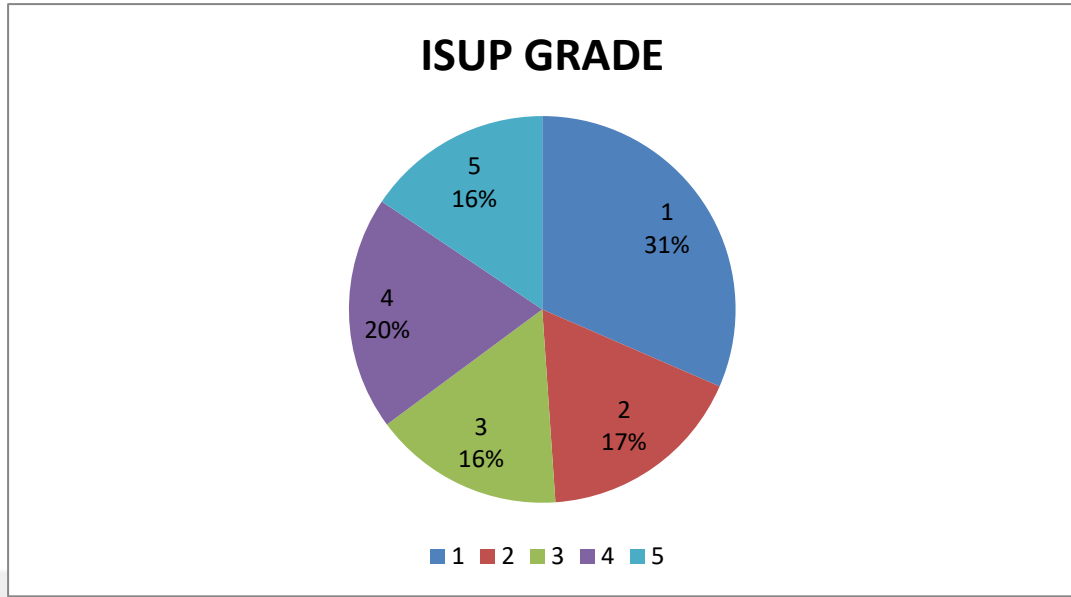
Tablo 10. Hastalara ait Demografik Verilere İlişkin Tanımlayıcılar

Değişkenler		
Yaş (yıl)	Ort.±SS	68,32±7,54
	Medyan (Min.-Maks.)	68,50 (47,00-93,00)
Hipertansiyon, n(%)	Yok	161 (58,3)
	Var	113 (41,2)
Diyabet, n(%)	Yok	211 (76,4)
	Var	63 (23,0)
Kardiyovasküler Hastalık, n(%)	Yok	188 (68,6)
	Var	86 (31,4)
DRM, n(%)	Yok	109 (40,1)
	Benign	59 (21,7)
	Malign	104 (38,2)
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	Ort.±SS	121,11±52,27
	Medyan (Min.-Maks.)	106,00 (23,00-450,00)
Üre (mg/dl)	Ort.±SS	39,58±15,04
	Medyan (Min.-Maks.)	36,00 (13,00-166,00)
Krea (mg/dl)	Ort.±SS	1,02±0,34
	Medyan (Min.-Maks.)	1,00 (0,50-4,30)
PSA (ng/dl)	Ort.±SS	50,48±105,37
	Medyan (Min.-Maks.)	15,65 (0,52-835,00)
PSA Aralık, n(%)	<10	98 (35,5)
	10-20	60 (21,7)
	>20	118 (42,8)
ALP (U/L)	Ort.±SS	140,77±218,58
	Medyan (Min.-Maks.)	85,50 (27,00-1937,00)
Bel Çevresi (mm)	Ort.±SS	984,93±119,09
	Medyan (Min.-Maks.)	989,00 (614,00-1317,00)
TFA	Ort.±SS	387,12±160,09
	Medyan (Min.-Maks.)	382,00 (33,00-878,00)
VFA	Ort.±SS	188,22±91,31
	Medyan (Min.-Maks.)	182,00 (9,00-575,00)
SFA	Ort.±SS	198,89±82,73
	Medyan (Min.-Maks.)	189,00 (24,00-470,00)

Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

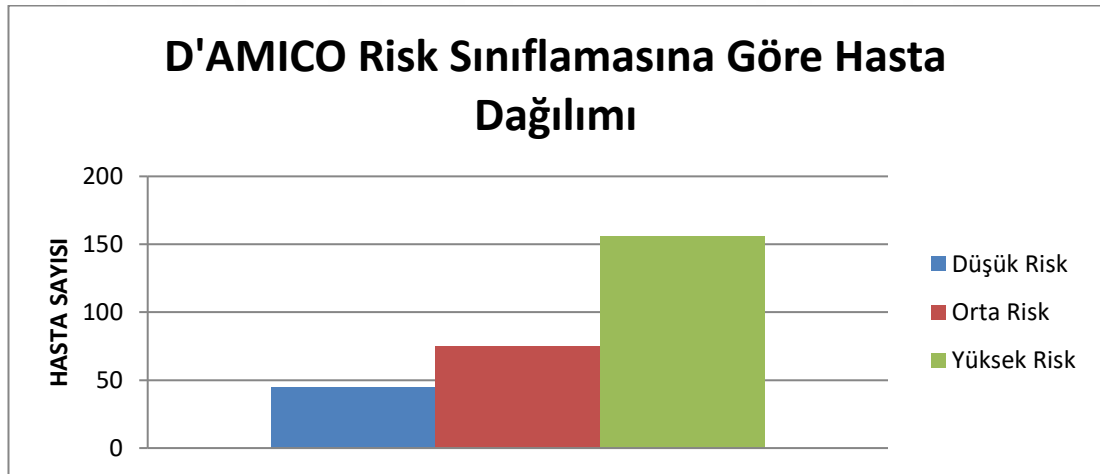
Hastaların ISUP gradeleme sistemine göre sınıflamasında 87 (%31,5) hasta ISUP grade 1, 48 (%17,3) hasta ISUP grade 2, 44 (%15,9) hasta ISUP grade 3, 54 (19,5) hasta ISUP grade 4 ve 43 (%15,5) hasta ISUP grade 5 olarak saptandı.

Hastaların Gleason Skor (GS) toplam değerleri $GS < 8$ ve $GS \geq 8$ olacak şekilde gruplandırılmış. Bu gruplama sonucu 179 (%64,9) hasta $GS < 8$, 97 (%35,1) hasta ise $GS \geq 8$ olarak saptandı.



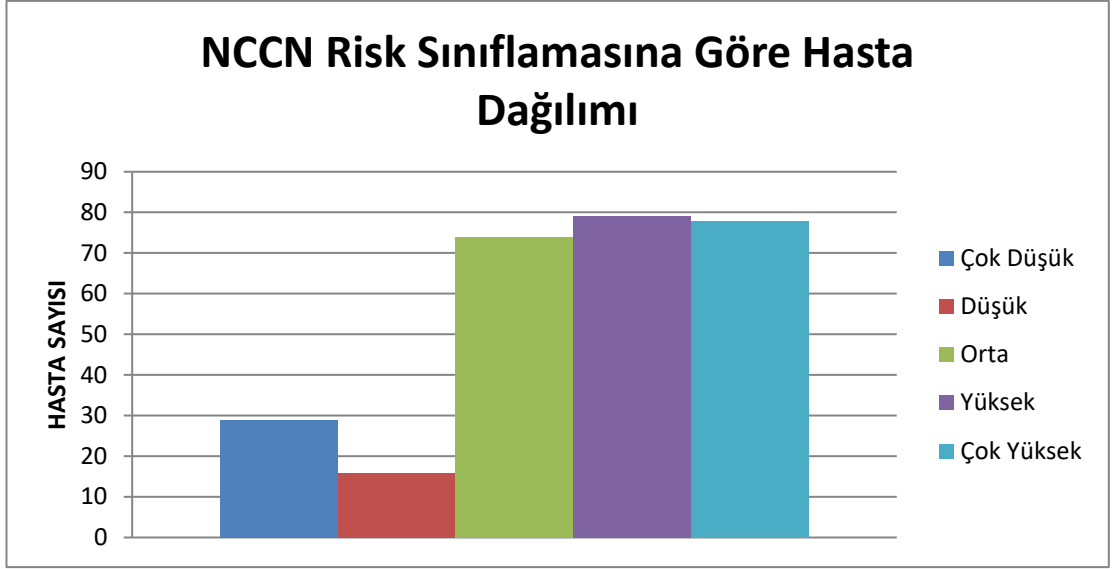
Şekil 7: ISUP Grade'e göre Hasta Dağılımı

Hastalar D'amico risk sınıflamasına göre dağıtıldığında 45 (%16,3) hastanın düşük risk grubunda, 75 (%27,1) hastanın orta risk grubunda ve 156 (%56,5) hastanın yüksek risk grubunda yer aldığı görüldü.



Şekil 8: D'Amico Risk Sınıflamasına göre Hasta Dağılımı

Aynı şekilde NCCN risk sınıflamasına göre kategorize edildiğinde ise 29 (%10,5) hastanın çok düşük risk, 16 (%5,7) hastanın düşük risk, 74 (%26,8) hastanın orta risk, 79 (%28,6) hastanın yüksek risk, 78 (%28,2) hastanın ise çok yüksek risk grubunda olduğu saptandı.

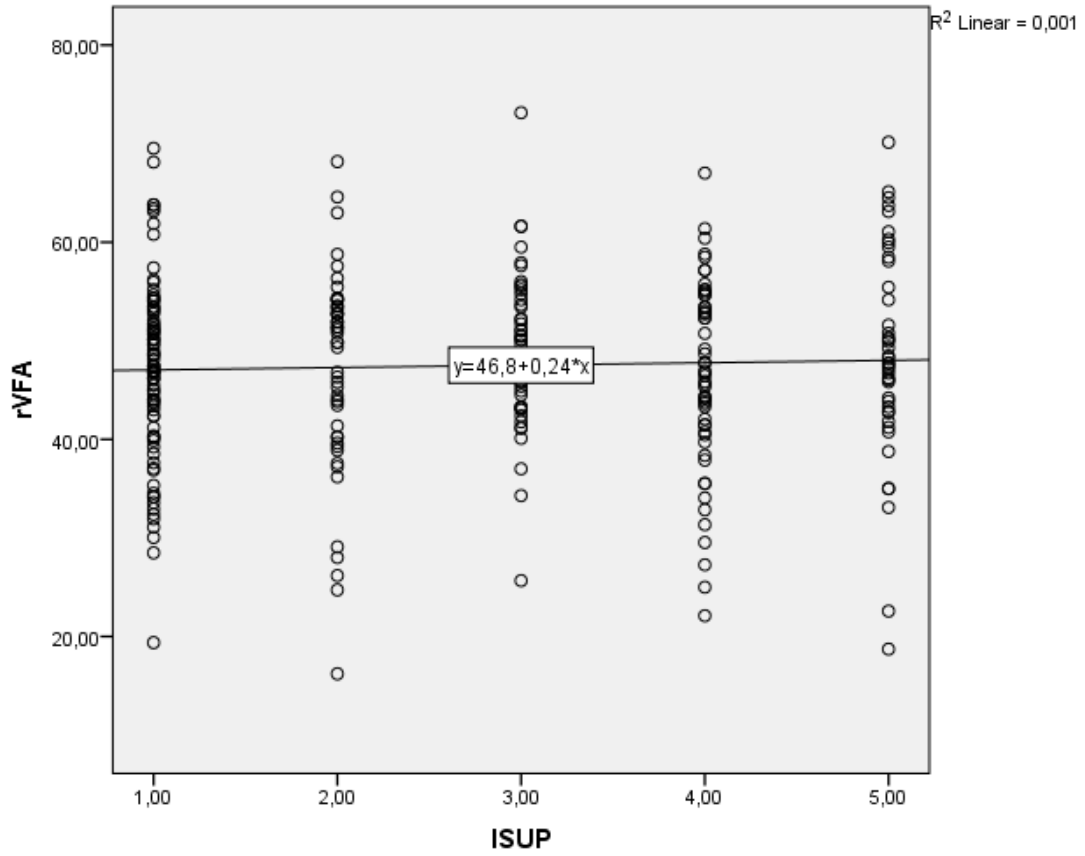


Şekil 9: NCCN Risk Sınıflamasına göre Risk Dağılımı

Tablo 11’de ISUP ile nicel değişkenlerin ilişkisine bakıldı ve hiçbir değişken ile ISUP arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,977$, $p=0,774$, $p=0,493$ ve $p=0,591$). ISUP ile rVFA ilişkisini gösteren grafik ise Şekil 10’da verilmiştir.

Tablo 11: ISUP ile Nicel Değişkenlerin İlişkisi

Değişkenler		ISUP
VAT/AP	Korelasyon Katsayısı (r)	-0,002
	p değeri	0,977
Bel Çevresi	Korelasyon Katsayısı (r)	0,017
	p değeri	0,774
rVFA	Korelasyon Katsayısı (r)	0,041
	p değeri	0,493
VFA	Korelasyon Katsayısı (r)	0,038
	p değeri	0,591



Şekil 10: ISUP ile rVFA ilişkisi

Hastaların Gleason Skor toplamaları <8 ve ≥ 8 olacak şekilde gruplandırılmasının nicel değişkenlerle ilişkisine bakıldı ve hiçbir değişken ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,828$, $p=0,858$, $p=0,881$ ve $p=0,685$). Bu ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Gleason Skor Gruplamasına Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı

Gleason Skor	VAT/AP	Bel Çevresi	rVFA	VFA
<8	$67,91 \pm 5,24$	$983,97 \pm 113,01$	$47,52 \pm 9,36$	$186,58 \pm 86,78$
≥ 8	$68,05 \pm 5,49$	$986,68 \pm 130,16$	$47,33 \pm 10,20$	$191,26 \pm 99,53$
p değeri	0,828	0,858	0,881	0,685

Hastaların PSA değerleri $x < 10$, $10 \leq x \leq 20$, $20 < x$ şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplar ile nicel değişkenlerin ilişkisi incelendiğinde PSA aralıkları ile VAT/AP, rVFA ve VFA değişkenleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,508$, $0,669$ ve $p=0,510$). Ancak PSA aralıkları ile bel çevresi ilişkisi incelendiği zaman yüksek PSA aralığında bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak bulundu ($p=0,029$). Korelasyon katsayısı $-0,156$ olarak bulundu (Tablo 13). Alt

gruplar arasında yapılan analizde PSA<10 grubu ile PSA>20 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,016). 10≤PSA≤20 grubu ile PSA>20 grubu arasında ise bel çevresinde belirgin azalma saptandı ancak fark anlamlı değildi (p=0,056). PSA<10 ve 10≤PSA≤20 grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p=0,859).

Kanda bakılan PSA değerlerinin gruplandırılmaksızın nicel değerler ile yapılan analizinde de PSA aralıklarına benzer şekilde bel çevresi artışı ile PSA değerinde azalma anlamlı olarak tespit edildi (p=0,028). Korelasyon katsayısı -0,134 olarak hesaplandı. PSA değerleri ile VAT/AP, rVFA ve VFA ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,496, p=0,867 ve p=0,128).

Tablo 13: PSA Aralıklarına Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı

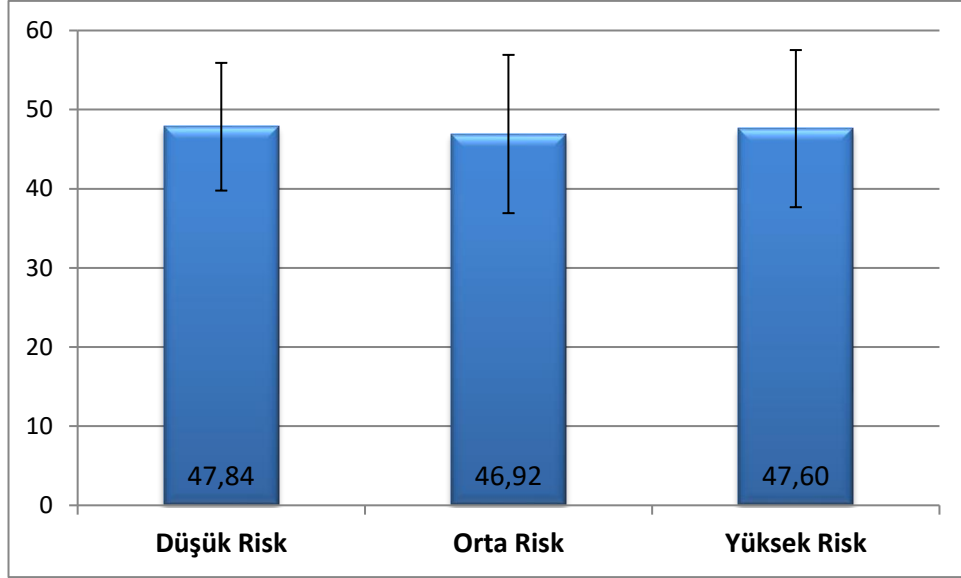
PSA aralık	VAT/AP	Bel Çevresi	rVFA	VFA
x<10	67,60±5,49	1002,62±115,44	47,28±9,43	195,23±90,33
10≤x≤20	67,69±5,17	999,30±112,28	46,66±9,28	190,88±85,66
20<x	68,39±5,27	962,92±122,77	46,00±10,03	181,05±95,06
p değeri	0,508	0,029	0,669	0,510

Tablo 14’te D’AMICO kategorileri arasında nicel değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına bakıldı ve hiçbir değişken için anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,960, p=0,302, p=0,521 ve p=0,640). D’AMICO kategorileri için rVFA’ya ait ortalamaları gösteren grafik ise Şekil 11’de verilmiştir.

Tablo 14: D’AMICO Kategorilerine Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı

D’AMICO		VAT/AP	Bel Çevresi	rVFA	VFA
Düşük Risk	Ort±SS	67,76±5,22	1006,13±116,70	47,84±8,07	199,68±85,44
	Ortanca (Min.-Maks.)	67,78 (53,45-80,05)	1012,00 (701,00-1261,00)	48,62 (30,04-69,53)	211,00 (26,00-504,00)
Orta Risk	Ort±SS	67,96±5,17	990,24±111,51	46,92±10,00	187,93±92,99
	Ortanca (Min.-Maks.)	67,81 (53,67-81,35)	993,00 (778,00-1250,00)	46,26 (19,38-73,14)	183,00 (25,00-475,00)
Yüksek Risk	Ort±SS	68,02±5,46	976,26±123,05	47,60±9,93	185,06±92,44
	Ortanca (Min.-Maks.)	68,14 (50,58-79,50)	977,50 (614,00-1317,00)	47,96 (16,22-70,15)	176,00 (9,00-575,00)
p değeri		0,960	0,302	0,521	0,640

Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum



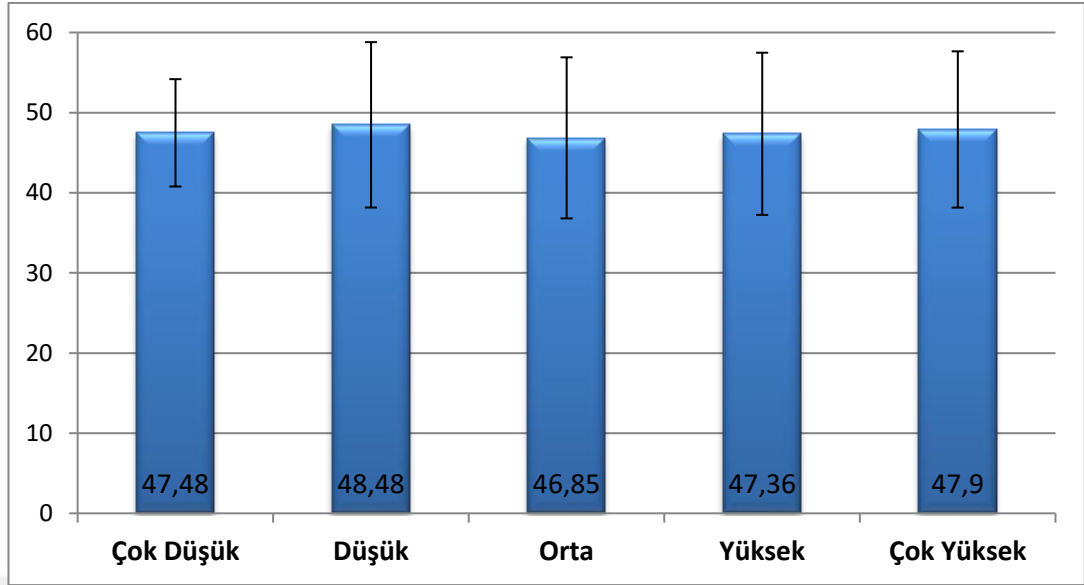
Şekil 11: D'AMICO kategorileri için rVFA'ya ait tanımlayıcılar

Tablo 15'de NCCN kategorileri arasında nicel değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına bakıldı ve hiçbir değişken için anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,900$, $p=0,701$, $p=0,760$ ve $p=0,894$). NCCN kategorileri için rVFA'ya ait ortalamaları gösteren grafik ise Şekil 12'de verilmiştir.

Tablo 15: NCCN Kategorilerine Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı

NCCN		VAT/AP	Bel Çevresi	rVFA	VFA
Çok Düşük	Ort±SS	67,72±5,72	1005,41±130,40	47,48±6,70	197,93±91,77
	Ortanca (Min.-Maks.)	68,07 (53,45-80,05)	1031,00 (701,00-1261,00)	48,10 (33,58-61,89)	200,00 (26,00-504,00)
Düşük	Ort±SS	67,83±4,34	1007,44±90,58	48,48±10,32	202,87±75,36
	Ortanca (Min.-Maks.)	67,62 (60,43-74,62)	1004,00 (857,00-1198,00)	50,88 (30,04-69,53)	213,00 (68,00-336,00)
Orta	Ort±SS	68,01±5,19	988,53±111,28	46,85±10,05	186,62±92,92
	Ortanca (Min.-Maks.)	67,93 (53,67-81,35)	991,50 (778,00-1250,00)	46,07 (19,38-73,14)	182,00 (25,00-475,00)
Yüksek	Ort±SS	67,58±5,77	978,97±117,78	47,36±10,12	182,21±83,94
	Ortanca (Min.-Maks.)	68,56 (50,58-79,50)	977,00 (753,00-1317,00)	49,56 (16,22-68,13)	177,00 (12,00-396,00)
Çok Yüksek	Ort±SS	68,43±5,11	975,31±129,14	47,90±9,75	189,23±100,83
	Ortanca (Min.-Maks.)	67,90 (55,01-79,16)	978,50 (614,00-1256,00)	47,72 (18,71-70,15)	175,50 (9,00-575,00)
p değeri		0,900	0,701	0,760	0,894

Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum



Şekil 12: NCCN kategorileri için rVFA'ya ait tanımlayıcılar

Tablo 16'da hastaların komorbiditeleri ile D'amico risk grupları arasındaki ilişki incelendi. Komorbid hastalıkların hiçbirisi ile anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,613$, $p=0,991$ ve $p=0,949$).

Tablo 16: D'AMICO kategorilerine göre komorbiditelerin dağılımı

D'amico		DM		HT		KVH	
		var	yok	var	yok	var	yok
Düşük Risk	n (%)	10 (15,9)	34 (16,1)	18 (15,9)	26 (16,1)	13(15,1)	31(16,5)
Orta Risk	n (%)	20 (31,7)	54 (25,6)	31 (27,4)	43 (26,7)	23(26,7)	51(27,1)
Yüksek risk	n (%)	33 (52,4)	123 (58,3)	64 (56,6)	92 (57,1)	50(58,1)	106(56,4)
p değeri		0,613		0,991		0,949	

Hastaların komorbiditeleri ile NCCN risk grupları arasındaki ilişki Tablo 17'de incelendi. Komorbid hastalıkların hiçbirisi ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,557$, $p=0,819$ ve $p=0,975$).

Tablo 17: NCCN Kategorilerine Göre Komorbiditelerin Dağılımı

NCCN		DM		HT		KVH	
		var	yok	var	yok	var	yok
Çok Düşük Risk	n(%)	8 (12,7)	20 (9,5)	13 (11,5)	15 (9,3)	9 (10,5)	14 (10,1)
Düşük Risk	n(%)	2 (3,2)	14 (6,6)	5 (4,4)	11 (6,8)	4 (4,7)	12 (6,4)
Orta Risk	n(%)	20 (31,7)	53 (25,1)	31 (27,4)	42 (26,1)	23 (26,7)	50 (26,6)
Yüksek Risk	n(%)	15 (23,8)	64 (30,3)	30 (26,5)	49 (30,4)	24 (27,9)	55 (29,3)
Çok Yüksek Risk	n(%)	18 (28,6)	60 (28,4)	34 (30,1)	44 (27,3)	26 (30,2)	52 (27,7)
p değeri		0,557		0,819		0,975	

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri seyri sırasında heterojenite göstermesi nedeniyle tümöre ve hastaya özgü karar alma gerekliliği vardır. Takip ve tedavi kararı verme aşamasında histolojik derece, klinik ve patolojik evre, risk sınıflaması, PSA değerleri karar verdirici faktörlerdir. Klinik önemsiz kanserin tespiti ve bu tip tümörlerin takiplerinin planlanması, tedaviye bağlı morbiditelerin azaltılması, hangi tümörün agresif seyredeceğinin tespiti günümüzde prostat kanseri ile ilgili araştırmaların temelini oluşturmaktadır.

Prostat kanseri etiyolojisinde pek çok etken tanımlanmıştır. Metabolik sendrom ve obezite bunların arasında önemli bir yere sahiptir. Metabolik sendrom ve obezite pek çok kanser türü ile ilişkilendirilmiş olup, bu kanser türlerinin takip ve tedavi aşamasında önemi araştırılmıştır. Biz de çalışmamızda obezite açısından önemli bir parametre olan visseral obezitenin prostat kanseri risk sınıfları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Prostat kanserinin tanı anındaki ortalama yaşı 66 dır (1). Bizim çalışmamızda da tanı anında hastaların ortalama yaşı $68,32 \pm 7,54$ olarak saptandı.

Prostat kanseri ile birlikte görülen komorbiditeler incelendiğinde PCa tanısı almış hastalarda tip 2 diabetes mellitus görülme sıklığı Morote ve ark. çalışmasında %23,4 (212), Blanc-Lapierre ve ark. çalışmasında ise %10,6 olarak verilmiştir (43). Morote ve ark. 2408 erkek hasta ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada antidiyabetik tedavi alan ve almayan hastalar arasında D'amico risk sınıflamasında yüksek risk grubu hastalık görülme riski anlamlı olarak saptanmamıştır (212). Çalışmamızda PCa tanılı hastalarda DM görülme sıklığı Morote'nin çalışması ile benzer olarak %23,0 olarak saptandı. Risk sınıflamasına göre hastalar değerlendirildiğinde D'amico risk sınıflaması ile DM arasında ilişki literatür ile benzer şekilde anlamlı olarak saptanmadı ($p=0,613$). Ek olarak diyabetik hastalarda yüksek riskli prostat kanseri riski NCCN risk sınıflaması ile değerlendirildiğinde benzer şekilde anlamlı risk artışı saptanmadı ($p=0,557$).

Hipertansiyon ile PCa görülme sıklığı Morote ve ark. %27,4 (212), Blanc-Lapierre ve ark. %37,9 (43) olarak bildirilmiştir. Morote ve ark. HT tanılı hastalarda

yüksek riskli prostat kanseri görülme riskini istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir (212). Bizim çalışmamızda da PCa tanılı hastalarda HT görülme sıklığı %41,2 bulundu. Çalışmamızda Morote ve ark. sonuçları ile benzer şekilde hem D'amico hem de NCCN risk sınıflamasına göre incelemede HT ile yüksek riskli hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p değerleri sırasıyla $p=0,991$ ve $p=0,819$)

Obezite ve prostat kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalar incelendiğinde obezitenin pek çok farklı yoldan prostat kanseri tanı ve tedavisine etkisi olduğu görülmektedir. Obezitenin çalışmalarda hemodilüsyona sekonder PSA değerinin düşük saptanması ve daha büyük prostat hacmi nedeniyle tanı aşamasına etkili olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında ADT ile testosteron seviyesinde yetersiz düşme, cerrahi tekniğin daha zor olması nedeniyle radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrenste artma ve aşırı kilonun komorbiditeleri nedeniyle mortalite riskinde artış ile tedavi başarısızlığı üzerine etkileri vardır (213).

Motamedinia ve ark. radikal prostatektomi uygulanmış 702 hastanın VKİ ile karşılaştırmalı değerlendirilmesinde obez hastalar ve obez olmayan hastalar arasında preop PSA değeri benzer olarak bulurken biyopsi gleason skoru obezlerde anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada radikal prostatektomi ile obez hastalarda daha yüksek riskli tümör görüldüğü saptanmış ancak biyokimyasal rekürrens açısından fark saptanmamıştır (214).

Rodriguez ve ark. yayınladığı ve 816.268 hastayı takip ettikleri geniş serili kohort çalışmasında VKİ <25 ve VKİ >30 olan hastalar arasında prostat kanserine bağlı ölüm riskinde anlamlı derecede fark saptanmıştır [Rölatif Risk=1,27 (%95 Güven Aralığı 1,04-1,56)] (215). Benzer şekilde Engeland ve ark. 33 000 hasta ile yaptıkları kohort çalışmada VKİ >30 olan hastaların referans hasta grubuna ($18,5 < \text{VKİ} < 25$) kıyasla prostat kanserine yakalanma riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [RR=1,09 (%95 GA 1,04-1,56)] (216).

MacInnis ve ark. 56 çalışmayı inceledikleri meta-analizde rölatif risk VKİ'de her 5 kg/m^2 artış için 1,05 olarak (%95 GA 1,01-1,08) zayıf olarak ilişkili bulunmuştur. Bu risk artışının ileri evre hastalıkta daha güçlü olduğu belirtilmiştir.

Aynı çalışmada prostat kanseri riski ile santral obezite ilişkisi arasında çok az kanıt olduğu belirtilmiştir (217).

Baillargeon ve ark. 125 vaka ile küçük bir örneklem grubu ile yaptıkları çalışmada prostat kanseri görülme riski ile tanı alan hastalarda yüksek riskli görülmesi obez ve obez olmayan hastalar arasında anlamlı olarak bulunmamıştır (218).

Porter ve ark 753 hasta ve kontrol grubu ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada VKİ 18-24 arası referans olarak kabul edildiğinde artan VKİ'nin prostat kanseri için koruyucu olduğu saptanmıştır [VKİ > 30 için Odds Ratio 0,77 (%95 GA 0,56-1,06)] (219). Benzer şekilde Rodriguez ve ark. 69.991 hasta ile yaptıkları geniş serili kohortta düşük dereceli metastatik olmayan hastalık için VKİ artışının koruyucu olduğunu belirtmiştir [RR 0,84 (%95 GA 0,66-1,06)]. Yüksek dereceli hastalık için ise tam tersi olarak VKİ artışı ile riskin arttığı belirtilmiş [RR 1,22 (%95 GA 0,96-1,55)] ancak VKİ 27-30 ile VKİ>30 hastalar arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada metastatik veya ölümcül prostat kanseri riskinin VKİ artışı ile arttığı saptanmıştır [RR 1,54 (%95 GA 1,06-2,23)] (220). Gong ve ark çalışmasında da Rodriguez'in çalışmasına benzer olarak obezitenin düşük dereceli hastalık için koruyucu olduğu [OR 0,82 (%95 GA 0,69-0,98)] ve yüksek dereceli hastalıkta ise riski artırdığı [OR 1,29 (%95 GA 1,01-1,67)] saptanmıştır (45).

Obez ve obez olmayan hastalar arasında PSA değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar incelendiğinde Banez ve ark. 3 farklı kliniğin verilerini retrospektif olarak inceledikleri ve 13634 hastayı içeren çalışmada VKİ yüksek hastalarda serum PSA konsantrasyonları anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada obez hastalarda daha yüksek plazma volümü saptanmıştır ve yazarlar PSA konsantrasyonundaki bu düşüklüğün volüm artışına ikincil hemodilüsyona bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (221). Bizim çalışmamızda PCa tanısı almış hastaların tanı anındaki PSA değerleri nicel kriterler ile karşılaştırıldığında PSA değerinin sadece bel çevresinde artış ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü ($p=0,029$). Diğer parametreler olan rVFA, VFA ve VAT/AP kriterleri ile PSa arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Fowke ve ark. PCa tanısı olmayan 300 beyaz ve Afro-amerika kökenli erkek ile yaptıkları PSA taraması şeklindeki çalışmada VKİ<25 olan bireylerde VKİ>35 olan erkeklerde PSA yaklaşık %22 daha yüksek olarak saptanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Aynı çalışmada <60 yaş erkeklerde VKİ ile PSA arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmuştur (222). Aynı şekilde Baillargeon ve ark. PCa tanısı olmayan 2779 erkek ile yaptıkları çalışmada yaş ve ırktan bağımsız olarak VKİ arttıkça PSA seviyesinde anlamlı şekilde azalma (VKİ<25 PSA:1,03; VKİ>40 PSA:0,63) tespit etmişlerdir. Yazarlar bu sonuçları obez erkeklerde düşük testosteron ve yüksek östrojen seviyelerinin olası sonucu olarak yorumlamışlardır (223).

Cao ve ark. yayınladıkları meta-analizde başlangıçta prostat kanseri olmayan 1.263.483 erkekte VKİ’de her 5 kg/cm² artışta prostat kanserine bağlı ölüm oranında %15 artış [RR 1,15 (%95 GA 1,06-1,25)] ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar ayrıca prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan 26.479 hastada VKİ’de her 5 kg/cm² artışta biyokimyasal rekürrens oranında %21’lik artış ile ilişkili [RR 1,21 (%95 GA 1,11-1,31)] olduğunu belirtmiştir (224).

Freeland ve ark. 7 farklı yüksek volümlü cerrah tarafından açık radikal prostatektomi uygulanmış 7.027 hasta verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmada istatistiksel olarak anlamlı hafif obez hastalarda normal kilolu erkeklerle göre %30 daha fazla kapsüler insizyon [OR 1,30 (%95 GA 0,92-1,83)] saptanmış. Orta ve yüksek kilolu erkeklerde bu oran %57 olarak [OR 1,57 (%95 GA 0,82-3,00)] anlamlı saptanmıştır. Yazarlar bu durumu obez erkeklerde açık radikal prostatektominin teknik olarak daha zor olması ile ilişkilendirmişlerdir (225).

Castle ve ark. yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan 140 hasta üzerine yaptıkları çalışmada obez hastalarda ortalama operasyon süresi 301,7 dakika, obez olmayan hastalarda ise 239,7 dakika olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. İntraoperatif kan kaybı aynı çalışmada obez ve obez olmayan hastalarda sırasıyla 396,2 ml ve 292,8 ml olarak anlamlı saptandı (226). Benzer şekilde Boorjian ve ark. robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan 400 hasta ile yaptıkları retrospektif değerlendirmede obez erkeklerde normal kilolu erkeklerle göre anlamlı şekilde vaka süresinin uzadığı ve intraoperatif

kan kaybının arttığı belirtilmiştir. Yazarlar bu durumu obez hastalarda cerrahi tekniğin daha zor olmasına bağlamışlardır (227). Bizim çalışmamız hastaların tanı anındaki yağ ölçümleri üzerine kurulduğu için radikal prostatektomi ve sonrası nüks ile komplikasyonlar değerlendirilemedi.

Cao ve ark. yaptıkları meta-analizde obez ve obez olmayan hastalar arasında brakiterapi sonrası biyokimyasal rekürrenste anlamlı fark saptanmazken [RR 0,99 (%95 GA 0,78-1,25)], eksternal radyoterapi alan hastalarda biyokimyasal rekürrens obez hastalarda anlamlı düzeyde fazla saptandı [RR 1,16 (%95 GA 1,08-1,26)] (224). Benzer sonuçlar bulan Wong ve ark. çalışmasında bu durum obez hastalarda prostatın günlük mobilitesinin artmasına ve EBRT ile prostata optimum radyasyon dozu verilememesine bağlanmıştır (228).

Çalışmalarda da görüldüğü gibi obezitenin belirteci olarak VKİ kullanılmıştır. Ancak VKİ genel yağlanmayı gösterir ve özellikle daha fazla kas kütlesine sahip erkeklerde yağlanmayı ve yağsız vücut kütlesini kesin olarak sınıflandırmaz. Ek olarak VKİ visseral yağ dokusu ve subkutan yağ dokusu gibi antropometrik farklılıkları ölçemez. Bu nedenle çalışmamız genel yağlanmadan ziyade abdominal yağ dağılımının daha önemli olduğu hipotezi üzerine kuruldu.

BT ve MR da visseral ve subkutan yağ ölçümlerini standartize etmek ve bu alanda eşik değerleri oluşturmak amacıyla Doyle ve ark. 170 erkek ve 66 kadın üzerinde L3-L4 vertebra seviyesinden ölçümler almışlar ve bu ölçümlerin metabolik sendrom varlığı için eşik değerlerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada erkek bireylerde metabolik sendrom bulunan hastalarda bel çevresi, TFA, VFA ve SFA değerleri metabolik sendrom bulunmayan bireylere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (229). Erkek bireyler için metabolik sendrom bulunmayan ve bulunan bireylerde ortalama değerler sırasıyla bel çevresi için $92,5 \pm 11,3$ ve $104,7 \pm 7,7$ bizim çalışmamızda bu ortalama cm biriminden metabolik sendrom olup olmadığı gözetilmeden $98,4 \pm 11,9$ olarak saptandı. Bu çalışmada TFA için bu ortalamalar sırasıyla $291,0 \pm 149,8$ ve $416,7 \pm 102,7$ olarak belirtilmiş bizim çalışmamızda ise bu ortalama $387,1 \pm 160,1$, VFA değeri sırasıyla $140,7 \pm 79,7$ ve $228,6 \pm 69,7$ olarak belirtilmiş çalışmamızda ise $188,2 \pm 91,3$ olarak bulundu. Bahsedilen çalışmada SFA değeri için ortalamalar sırasıyla $150,3 \pm 85,6$ ve $188,1 \pm 59,1$ verilmişken bizim

çalışmamızda bu $198,9 \pm 82,7$ olarak saptandı. Bu ortalamalar çalışmamızda metabolik sendrom varlığı ayrımı gözetilmediği halde literatür ile benzer şekilde bulundu.

Tümör progresyonu ve onkolojik sonuçları öngörmek için görüntülemelerde visseral yağ miktarı ölçümü pek çok malignitede araştırılmıştır. Örnek olarak böbrek kanseri (230-234), endometrium kanseri (235, 236), kolorektal kanser (237-240), pankreas kanseri (241), mide kanseri (242), meme kanseri (243) verilebilir.

Abdominal yağ dağılımı ölçümleri ile yapılan en geniş çalışmalardan biri olan Dickerman ve ark. AGES-Reykjavik kohortunda bulunan hastaların verileri incelediği ve 1832 erkeği dahil ettikleri 2019 yılında yayınlanan çalışmada hastaların boy, kilo, VKİ, bel çevresi ölçümleri yapılmış, BT'de L4-L5 seviyesinde aksiyel kesitte visseral ve subkutan yağ ölçümleri yapılmış ek olarak uyluk bölgesinde intermusküler ve subkutan yağ ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçüm sonuçları PCa görülme riski, yüksek derece PCa riski ($GS \geq 8$), ileri PCa ($\geq cT3b$, N1 veya M1) ve ölümcül PCa riski açısından değerlendirilmiştir (244). Bu veriler incelendiğinde visseral obezite artışının ileri PCa riskini arttırdığı [HR 1 standart sapma (SS) artış için 1,31 (%95 GA 1,00-1,72)], uyluk subkutan yağ miktarı artışı ise ölümcül PCa riskini arttırdığı [HR 1 SS artış için 1,37 (%95 GA 1,00-1,88)] bulunmuştur. Yağ miktarı ölçümleri ile PCa görülme riski ve yüksek derece PCa ($GS \geq 8$) riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (244). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak ISUP derecesi ile VFA ile rVFA (VFA/TFA) karşılaştırıldığında yüksek ISUP derecesi ile anlamlı risk artışı saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,591$ ve $p=0,493$). Çalışmamızda hastaların gleason skorları Dickerman ve ark. çalışması ile benzer şekilde $GS < 8$ ve $GS \geq 8$ olarak sınıflandırıldığında Dickerman ve ark. çalışmasından farklı olarak VFA ve rVFA ile $GS < 8$ ve $GS \geq 8$ hastalar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,685$ ve $p=0,881$). Ek olarak hastalar risk sınıflarına ayrılarak yapılan değerlendirmede hem VFA hem de rVFA artışının D'amico ve NCCN risk sınıfı artışı ile korele olmadığı saptandı.

Lee ve ark. kastasyona dirençli PCa tanısı alan 282 hastanın BT kesitlerinde yaptıkları yağ ölçümlerinde subkutan yağ indeksi artışı ile radyolojik progresyonsuz sağkalım ve kanser spesifik sağkalımda anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir.

Visseral yağ indeksi ve iskelet kası indeksi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (245). Ancak bu çalışmada ölçüm alınan hastalarda ADT sonrası tedaviye sekonder vücut yağ dağılımında değişiklikler olduğuna dikkat edilmelidir.

Radikal prostatektomi uygulanan hastaların patoloji sonuçlarını değerlendiren Von Hafe ve ark. PCa tanısı almış 63 hasta ve bu hastalara benzer yaş ve VKİ'de 63 sağlıklı ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada visseral (VF), subkutan (211) ve total (TF) yağ miktarları abdomen BT görüntülerinden hesaplanmış ve bu değerler ile oranları kullanılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda PCa tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre visseral yağ miktarı ve VF/SF oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (PCa ve sağlıklı denekler sırasıyla VF 324.7 ± 145.6 , 177.4 ± 88.4 $p < 0,001$; VF/SF $1,8 \pm 0,4$, $1,2 \pm 0,4$ $p < 0,001$) Hastalık tanısı alan denekler kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise lokalize, lokal ileri ve metastatik hastalık tanısı alan hastalar arasında VF ve VF/SF oranı arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı fark saptanmamıştır (246).

Visseral yağ ölçümleri RT alan hastaların risk grubu ve prognozu açısından önemlidir. Bu amaçla Allot ve ark. PCa tanısı ile radyoterapi uygulanan 308 hastanın verileri ile yaptıkları retrospektif çalışmada VKİ ve bel çevresi artışı ile agresif tümör görülme oranı arasında korelasyon saptamıştır. Visseral yağ ölçümü (VFA) ile yapılan değerlendirmede Afro-Amerikan erkeklerde VFA artışı ile yüksek dereceli hastalık görülme riski [OR 4,23 (%95 GA 1,67-10,69)] arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunurken, beyaz erkeklerde bizim çalışmamız ile benzer şekilde visseral yağ artışı ile yüksek riskli hastalık [OR 0,64 (%95 GA 0,18-2,24)] arasında ilişki saptanmamıştır (247). Aynı çalışmada antropometrik ölçümler içerisinde periprostatik yağ doku miktarı da ölçülmüş ancak bu parametre ile yüksek dereceli hastalık arasında korelasyon bulunmamıştır (247).

Zilli ve ark. orta risk PCa nedeniyle RT uygulanan 147 hasta ile yaptıkları çalışmada visseral yağ miktarı ölçümleri ile tümör derecesi ve tedavi sonrası biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptanmamıştır (248).

Yağ dağılımını göstermek amacıyla aksiyel kesitte cm^2 cinsinden alan ölçümü dışında başka metotlar da tanımlanmaya çalışılmıştır. Qu ve ark. lokalize

PCa nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan 413 hastanın abdomen MR görüntüleri üzerine retrospektif olarak yaptıkları çalışmada yazarlar visseral obezite ölçümü için diğer çalışmalardan farklı bir yol tercih etmişlerdir. Yazarlar MR görüntüsünde sagittal kesitte yağ dokusu mesafesi ölçümü yapmışlardır. Sonuç olarak radikal prostatektomi uygulanan lokalize PCA hastalarında %VAT (Visseral mesafe / total mesafe oranı) değerinde artış; gleason skoru (≤ 8 , ≥ 8), ekstrakapsüler invazyon ve seminal vezikül invazyonu artışı için istatistiksel olarak anlamlı olarak belirtilmiştir (249). Bizim abdomen BT görüntülerinde aynı teknikle yaptığımız ölçümlerde VAT/AP oranı artışının; Qu ve ark. çalışmasında olduğu gibi hastalar $GS \leq 8$ ve $GS \geq 8$ şeklinde ayrıldığı zaman ($p=0,828$) veya ISUP derecesine göre değerlendirilmesi arasında ($p=0,977$) anlamlı ilişki saptanmadı. VAT/AP oranının D'amico ($p=0,960$) ve NCCN ($p=0,900$) risk grupları arasındaki ilişki incelendiğinde de parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prostat kanseri tanı ve tedavisinde yaşanan gelişmeler nedeniyle günümüzde erken tanı ve hastalık seyrini tahmin etme önem kazanmıştır. Obezite pek çok hastalıkta olduğu gibi prostat kanseri için de bir risk faktörü olarak görülmektedir. Obezitenin prostat kanseri üzerine hemodilüsyon ile PSA seviyesinde düşme, daha büyük prostat hacmi ile biyopsi ile tanıyı güçleştirme, ADT tedavisi ile testosteronda yetersiz düşme, cerrahi tekniği güçleştirme gibi etkileri olduğu bilinmektedir.

Obezitenin günümüzde en yaygın kullanılan belirteci vücut kitle indeksidir. Ancak çalışmalarda VKİ için farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu nedenle vücut yağ kütlelerinin dağılımını gösteren antropometrik ölçümler öne çıkmaktadır. Biz de bu sebeple ile visseral yağ miktarı ile subkutan yağ miktarı dağılımlarının prostat kanseri risk grubunun ve prognozunu bir belirteci olabileceği hipotezi ile çalışmamızı dizayn ettik.

Yeni tanı almış prostat kanseri hastalarında yaptığımız ölçümlerde visseral yağ miktarı, subkutan yağ miktarı, bel çevresi parametrelerinin prostat kanseri derecesine ve risk grupları üzerine etkili olmadığını saptadık. Sadece hastalarda PSA değerinin bel çevresi arttıkça anlamlı olarak azaldığı saptandı bu da prostat kanseri tanısının gecikmesine neden olabileceği için önemlidir.

Hastalarımızın PCa nedeniyle tedavilerini ve takiplerini çalışmaya katılmaması tanı anındaki veriler üzerinden analiz yapılması çalışmamız için bir bias olarak öne çıkmaktadır. Özellikle yüksek riskli hastalarda metastatik tarama endikasyonu bulunması, düşük riskli hastalarda rutin olarak önerilmemesi nedeniyle görüntülerine ulaşabildiğimiz hastalarda yüksek riskli hasta oranımız daha fazlaydı. Bu da çalışma grubunun heterojen olmasına sebep oldu. Çalışmanın retrospektif olarak planlanması da verilere erişim açısından bir başka bias noktasıydı.

Çağımızın en büyük sorunlarından biri olan obezite ile günümüzde en sık görülen kanser türlerinden birisi olan prostat kanserinin ilişkisinin net olarak aydınlatılması gerektiği aşîkârdır. Bu nedenle bu konuyla ilgili daha geniş serilerde hastalık tedavi ve takiplerini de içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World journal of oncology. 2019;10(2):63.
2. McGregor M, Hanley JA, Boivin J-F, McLean RGJC. Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdetetection. Cmaj. 1998;159(11):1368-72.
3. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. Jama. 1997;277(18):1445-51.
4. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(10):766-71.
5. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology: Elsevier Health Sciences; 2018.
6. Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. Differentiation. 2008;76(6):587-98.
7. Vezina CM, Lin T-M, Peterson RE. AHR signaling in prostate growth, morphogenesis, and disease. Biochemical pharmacology. 2009;77(4):566-76.
8. Timms BG, Mohs TJ, Didio LJ. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. The Journal of urology. 1994;151(5):1427-32.
9. Kellokumpu-Lehtinen P. Development of sexual dimorphism in human urogenital sinus complex. Neonatology. 1985;48(3):157-67.
10. Timms BG. Prostate development: a historical perspective. Differentiation. 2008;76(6):565-77.
11. Evatt EJ. A Contribution to the Development of the Prostate in Man. Journal of anatomy physiology. 1909;43(Pt 4):314.

12. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011.
13. Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ. Urologic pathology: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA; 2009.
14. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.
15. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology: Elsevier Health Sciences; 2011.
16. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinology Metabolism Clinics. 2011;40(3):565-75.
17. Yıldırım M. Topografik Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
18. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. The American journal of surgical pathology. 1989;13(1):21-7.
19. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. European urology. 2003;43(5):444-54.
20. McNeal JE. Normal histology of the prostate. The American journal of surgical pathology. 1988;12(8):619-33.
21. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. American journal of clinical pathology. 1968;49(3):347-57.
22. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The prostate. 1981;2(1):35-49.
23. Lee JY, Spratt DE, Liss AL, McLaughlin PW. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy. The Lancet Oncology. 2016;17(5):e198-e208.
24. McAninch JW, Lue TF. Smith & Tanagho's general urology: McGraw-Hill Medical New York; 2020.
25. Fair WR, Couch J, Wehner N. Prostatic antibacterial factor identity and significance. Urology. 1976;7(2):169-77.

26. Watt K, Lee P-J, M'timkulu T, Chan W-P, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(10):3166-70.
27. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α -reductase: two genes/two enzymes. *Annual review of biochemistry*. 1994;63(1):25-61.
28. McConnell JD, Barry M, Bruskewitz R. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical practice guideline Quick reference guide for clinicians. 1994(8):1-17.
29. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.; 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>].
30. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
31. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*. 2020;77(1):38-52.
32. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.
33. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
34. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: A meta-analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(8):1894-903.

35. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU international*. 2016;117(4):576-83.
36. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:443-53.
37. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA oncology*. 2019;5(4):523-8.
38. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019;76(6):831-42.
39. Castro E, Goh C, Olmos D. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(14):1748.
40. Amin Al Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ, Li Q, Leongamornlert D, Saunders EJ, et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Human molecular genetics*. 2015;24(19):5589-602.
41. Tan D, Mok T, Rebbeck TR. Cancer genomics: diversity and disparity across ethnicity and geography. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(1):91-101.
42. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.
43. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC public health*. 2015;15:913.

44. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2014;23(12):2936-42.
45. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers.* 2006;15(10):1977-83.
46. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2015;24(7):1086-93.
47. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2013;16(3):254-9.
48. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. 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.
49. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2014;23(8):1494-504.

50. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *International journal of food sciences nutrition*. 2015;66(5):587-9.
51. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(33).
52. Rowles JL, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate cancer prostatic diseases*. 2018;21(3):319-36.
53. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition journal*. 2015;14(1):1-18.
54. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1502-16.
55. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(18):1375-83.
56. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*. 2015;193(1):80-6.
57. Zhou CK, Levine PH, Cleary SD, Hoffman HJ, Graubard BI, Cook MB. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American journal of epidemiology*. 2016;183(3):210-7.
58. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho Sm, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(S10):2371-490.

59. Taylor ML, Mainous A, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Family Medicine-Kansas City*-. 2005;37(7):506.
60. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016;70(6):974-82.
61. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *Jama*. 2004;291(13):1578-86.
62. Pabalan N, Singian E, Jarjanazi H, Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2015;18(4):352-7.
63. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E1015-23.
64. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DC. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Jama*. 2002;287(23):3110-5.
65. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):152-6.
66. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England journal of medicine*. 2009;360(13):1320-8.
67. Cooner WH, Mosley B, Rutherford Jr CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2002;167(2):966-74.
68. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.

69. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M, van der Kwast TH, Schröder FH. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0–3.9 ng/ml). *The Prostate*. 2001;47(4):252-61.
70. Schröder FH, Kruger AB, Rietbergen J, Kranse R, Maas Pvd, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(23):1817-23.
71. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
72. Ablin R, Soanes W, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *Reproduction*. 1970;22(3):573-4.
73. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon hoigaku zasshi= The Japanese journal of legal medicine*. 1971;25(4):322-4.
74. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer research*. 1980;40(12):4658-62.
75. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball Jr AW, Bruzek DJ, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1988;139(4):766-72.
76. Chan D, Bruzek D, Oesterling J, Rock R, Walsh P. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clinical chemistry*. 1987;33(10):1916-20.
77. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(15):909-16.

78. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW. Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1998;35(4):275-368.
79. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(5):1899-903.
80. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen M-T, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clinical chemistry*. 1991;37(9):1618-25.
81. Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer research*. 1991;51(1):222-6.
82. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *The Journal of urology*. 1999;162(2):293-306.
83. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urologic Clinics of North America*. 1997;24(2):293-7.
84. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
85. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *Jama*. 1992;267(16):2227-8.
86. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJJU. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997;50(2):239-43.
87. Kirkali Z, Kirkali G, Esen A. Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *European urology*. 1995;27:292-4.

88. Shingleton W, Terrell F, Kolski J, May W, Renfro D, Fowler J. Prostate specific antigen measurements after minimally invasive surgery of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Prostate cancer prostatic diseases*. 2000;3(3):200-2.
89. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(3):434-41.
90. Guess H, Heyse J, Gormley G. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 1993;22(1):31-7.
91. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Pàez A, de Vries SH, Roobol MJ, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*. 2004;63(2):316-20.
92. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2239-46.
93. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology*. 1992;147(3):815-6.
94. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *The Urologic Clinics of North America*. 1993;20(4):653-63.
95. Taneja SS, Tran K, Lepor HJU. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology*. 2001;58(2):222-6.
96. Kalish J, Cooner WH, Graham Jr SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1994;43(5):601-6.

97. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *The Journal of urology*. 1996;156(2):428-31.
98. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
99. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(3):398.
100. Leinonen J, Lövgren T, Vornanen T, Stenman U. Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clinical chemistry*. 1993;39(10):2098-103.
101. Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M-T, Cockett AT, Abrahamsson P-A, et al. Serum prostate specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993;150(1):100-5.
102. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
103. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *The Journal of urology*. 2002;167(6):2427-34.
104. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(7).

- 105.Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1650-5.
- 106.Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3:: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer research*. 1999;59(23):5975-9.
- 107.Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007;69(3):532-5.
- 108.AsTRALDI A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev*. 1937;41:421.
- 109.Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4.
- 110.Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
- 111.Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. 2006;52(1):59-64.
- 112.Egger SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU international*. 2013;112(7):925-9.
- 113.Maan Z, Cutting C, Patel U, Kerry S, Pietrzak P, Perry M, et al. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. *BJU international*. 2003;91(9):798-800.

114. Puig J, Darnell A, Bermúdez P, Malet A, Serrate G, Baré M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *European radiology*. 2006;16(4):939-43.
115. Sabbagh R, McCormack M, Péloquin F, Faucher R, Perreault J-P, Perrotte P, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Canadian journal of urology*. 2004;11(2):2216-9.
116. Taylor H, Bingham J. The use of prophylactic antibiotics in ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Clinical radiology*. 1997;52(10):787-90.
117. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy—are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *The Journal of urology*. 2008;179(3):952-5.
118. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *European urology focus*. 2019;5(1):20-8.
119. Soloway MS, Öbek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2000;163(1):172-3.
120. Cam K, Sener M, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: a double-blind, placebo controlled, randomized trial. *The Journal of urology*. 2008;180(1):141-5.
121. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876-92.
122. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161(3):835-9.
123. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*. 2017;24(2):8714-20.

124. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):820-34.
125. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Human pathology*. 2001;32(4):389-95.
126. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19(12):1528-35.
127. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006;50(3):498-505.
128. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *The Journal of urology*. 2000;163(1):158-62.
129. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *The Journal of urology*. 1989;142(1):76-82.
130. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *The Journal of urology*. 2004;172(2):512-4.
131. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *European urology*. 2011;59(1):51-60.

132. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2122-7.
133. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
134. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. *Radiologic Clinics*. 2014;52(4):811-37.
135. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1818-24.
136. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging–ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *European urology*. 2015;68(1):8-19.
137. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer research*. 1994;54(7):1807-11.
138. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68 Ga-labelled PSMA ligand and 18 F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine molecular imaging*. 2014;41(1):11-20.
139. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68 Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine molecular imaging*. 2015;42(2):197-209.
140. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68 Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *European journal of nuclear medicine molecular imaging*. 2016;43(3):397-403.

- 141.Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *European journal of nuclear medicine molecular imaging*. 2015;42(8):1284-94.
- 142.Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2014;43(11):1503-13.
- 143.Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. 2010;57(4):551-8.
- 144.Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
- 145.Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:125-8.
- 146.Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*. 1992;23(3):273-9.
- 147.Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
- 148.Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *European urology*. 2016;69(3):428-35.
- 149.Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.

150. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urologic Clinics of North America*. 1997;24(2):395-406.
151. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
152. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
153. Walsh PC, Jewett HJ. Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer*. 1980;45:1906-11.
154. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *The Journal of urology*. 1990;143(4):747-52.
155. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AEB, Kirkels WJ, Schroder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *The Journal of urology*. 1999;161(4):1192-8.
156. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997;277(18):1452-5.
157. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2020.
158. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1993;71(11):3582-93.

159. Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(4):432-40.
160. Eastham JA, Evans CP, Zietman A, editors. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2010: Elsevier.
161. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):374-83.
162. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1310-9.
163. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature reviews Urology*. 2017;14(5):312-22.
164. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):830-5.
165. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*. 2015;67(4):619-26.
166. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813.

167. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage t1 c) prostate cancer. *Jama*. 1994;271(5):368-74.
168. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2018;122(6):946-58.
169. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2810-6.
170. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer*. 1992;70(S1):307-10.
171. Johansson J-E, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami H-O. Fifteen-year survival in prostate cancer: a prospective, population-based study in Sweden. *Jama*. 1997;277(6):467-71.
172. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Annals of internal medicine*. 2013;158(12):853-60.
173. Young HH. VIII. Conservative perineal prostatectomy: the results of two years' experience and report of seventy-five cases. *Annals of surgery*. 1905;41(4):549.
174. WALSH PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *The Journal of urology*. 1998;160(6 Part 2):2418-24.
175. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977-84.

176. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-13.
177. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*. 2012;61(3):480-7.
178. Hamdy FC, Donovan JL, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415-24.
179. Donovan JL, Hamdy FC, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1425-37.
180. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar. *Üroonkoloji Bülteni*. 2015;14:113-9.
181. Thompson IM, Tangen C, Basler J, Crawford ED. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *The Journal of urology*. 2002;168(3):1008-12.
182. 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.
183. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary J-P, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2018;4(6):e180039-e.
184. Beckendorf V, Guerif S, Le Pris   E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;80(4):1056-63.

185. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy Oncology*. 2014;110(1):104-9.
186. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The lancet oncology*. 2010;11(11):1066-73.
187. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(3):289-95.
188. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The lancet oncology*. 2011;12(5):451-9.
189. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*. 2005;366(9485):572-8.
190. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, 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.
191. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. *Cancer res*. 1941;1:297.
192. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021-4.
193. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international*. 2009;103(3):332-5; discussion 5.

- 194.Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. British journal of urology. 1988;61(2):143-5.
- 195.Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol. 1999;161(1):169-72.
- 196.Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2008;42(3):220-9.
- 197.Limonta P, Marelli MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert opinion on investigational drugs. 2001;10(4):709-20.
- 198.Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology. 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
- 199.Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. European urology focus. 2019;5(1):81-9.
- 200.Van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? Urology. 2008;71(6):1001-6.
- 201.Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-74.
- 202.Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-46.
- 203.Omlin A, de Bono JS. Therapeutic options for advanced prostate cancer: 2011 update. Current urology reports. 2012;13(2):170-8.

204. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1985;3(6):827-41.
205. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-12.
206. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1513-20.
207. Gleave M, Kelly WK. High-risk localized prostate cancer: a case for early chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(32):8186-91.
208. Oh WK, George DJ, Kaufman DS, Moss K, Smith MR, Richie JP, et al., editors. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Seminars in oncology*; 2001: Elsevier.
209. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004;63(6):1138-42.
210. Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli L, et al. Phase 1/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2010;116(7):1699-708.
211. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *Journal of applied physiology*. 2004;97(6):2333-8.
212. Morote J, Ropero J, Planas J, Bastarós JM, Delgado G, Placer J, et al. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. *BJU international*. 2013;111(7):1031-6.

213. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *European urology*. 2013;63(5):800-9.
214. Motamedinia P, Korets R, Spencer BA, Benson MC, McKiernan JM. Body mass index trends and role of obesity in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology*. 2008;72(5):1106-10.
215. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers*. 2001;10(4):345-53.
216. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950 000 Norwegian men. *British journal of cancer*. 2003;89(7):1237-42.
217. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(8):989-1003.
218. Baillargeon J, Platz EA, Rose DP, Pollock BH, Ankerst DP, Haffner S, et al. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers*. 2006;15(7):1331-5.
219. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 2005;62(4):316-21.
220. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers*. 2007;16(1):63-9.
221. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama*. 2007;298(19):2275-80.

- 222.Fowke JH, Signorello LB, Chang SS, Matthews CE, Buchowski MS, Cookson MS, et al. Effects of obesity and height on prostate-specific antigen (PSA) and percentage of free PSA levels among African-American and Caucasian men. *Cancer*. 2006;107(10):2361-7.
- 223.Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;103(5):1092-5.
- 224.Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer prevention research*. 2011;4(4):486-501.
- 225.Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs WB, et al. Obesity and capsular incision at the time of open retropubic radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1798-801.
- 226.Castle EP, Atug F, Woods M, Thomas R, Davis R. Impact of body mass index on outcomes after robot assisted radical prostatectomy. *World Journal of Urology*. 2008;26(1):91-5.
- 227.Boorjian SA, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Karnes RJ, Frank I, et al. Impact of obesity on clinicopathologic outcomes after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Journal of endourology*. 2008;22(7):1471-6.
- 228.Wong JR, Gao Z, Merrick S, Wilson P, Uematsu M, Woo K, et al. Potential for higher treatment failure in obese patients: correlation of elevated body mass index and increased daily prostate deviations from the radiation beam isocenters in an analysis of 1,465 computed tomographic images. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009;75(1):49-55.
- 229.Doyle SL, Bennett AM, Donohoe CL, Mongan AM, Howard JM, Lithander FE, et al. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutrition Research*. 2013;33(3):171-9.

230. Hu Z, Wu J, Lai S, Xu Y, Zhan J, Li R, et al. Clear cell renal cell carcinoma: the value of sex-specific abdominal visceral fat measured on CT for prediction of Fuhrman nuclear grade. *European radiology*. 2020;30(7):3977-86.
231. Keehn A, Srivastava A, Maiman R, Taylor J, DiVito J, Ghavamian R, et al. The relationship between visceral obesity and the clinicopathologic features of patients with small renal masses. *Journal of endourology*. 2015;29(3):372-6.
232. Park YH, Lee JK, Kim KM, Kook HR, Lee H, Kim KB, et al. Visceral obesity in predicting oncologic outcomes of localized renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1043-9.
233. Nguyen GK, Mellnick VM, Yim AK-Y, Salter A, Ippolito JE. Synergy of sex differences in visceral fat measured with CT and tumor metabolism helps predict overall survival in patients with renal cell carcinoma. *Radiology*. 2018;287(3):884-92.
234. Zhu Y, Wang H-K, Zhang H-L, Yao X-D, Zhang S-L, Dai B, et al. Visceral obesity and risk of high grade disease in clinical t1a renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2013;189(2):447-53.
235. Mauland KK, Eng Ø, Ytre-Hauge S, Tangen IL, Berg A, Salvesen HB, et al. High visceral fat percentage is associated with poor outcome in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017;8(62):105184.
236. Ye S, Wen H, Jiang Z, Wu X. The effect of visceral obesity on clinicopathological features in patients with endometrial cancer: a retrospective analysis of 200 Chinese patients. *Bmc Cancer*. 2016;16(1):1-9.
237. Moon H-G, Ju Y-T, Jeong C-Y, Jung E-J, Lee Y-J, Hong S-C, et al. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(7):1918-22.
238. Rickles AS, Iannuzzi JC, Mironov O, Deeb A-P, Sharma A, Fleming FJ, et al. Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *Journal of gastrointestinal surgery*. 2013;17(1):133-43.

- 239.Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Watanabe A, et al. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *International journal of colorectal disease*. 2014;29(3):343-51.
- 240.Lee J-Y, Lee H-S, Lee D-C, Chu S-H, Jeon JY, Kim N-K, et al. Visceral fat accumulation is associated with colorectal cancer in postmenopausal women. *PloS one*. 2014;9(11):e110587.
- 241.Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Visceral adiposity and sarcopenic visceral obesity are associated with poor prognosis after resection of pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(12):3732-40.
- 242.Ueda J, Ichimiya H, Okido M, Kato M. The impact of visceral fat accumulation on laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *Journal of Laparoendoscopic Advanced Surgical Techniques*. 2009;19(2):157-62.
- 243.Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer*. 1994;74(2):632-9.
- 244.Dickerman BA, Torfadottir JE, Valdimarsdottir UA, Giovannucci E, Wilson KM, Aspelund T, et al. Body fat distribution on computed tomography imaging and prostate cancer risk and mortality in the AGES-Reykjavik study. *Cancer*. 2019;125(16):2877-85.
- 245.Lee JS, Lee HS, Ha JS, Han KS, Rha KH, Hong SJ, et al. Subcutaneous fat distribution is a prognostic biomarker for men with castration resistant prostate cancer. *The Journal of urology*. 2018;200(1):114-20.
- 246.Von Hafe P, Pina F, Pérez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obesity research*. 2004;12(12):1930-5.
- 247.Allott EH, Howard LE, Song H-J, Sourbeer KN, Koontz BF, Salama JK, et al. Racial differences in adipose tissue distribution and risk of aggressive prostate cancer among men undergoing radiotherapy. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers*. 2014;23(11):2404-12.

248. Zilli T, Nguyen T, Bahary J, Chagnon M, Dufresne A, Taussky D. Prognostic impact of abdominal adiposity, waist circumference and body mass index in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *International journal of obesity*. 2011;35(11):1421-6.
249. Qu Y-Y, Dai B, Kong Y-Y, Chang K, Ye D-W, Yao X-D, et al. Influence of obesity on localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Asian journal of andrology*. 2013;15(6):747.



8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 04/11/2020
TOPLANTI NO : 2020/21

KARARLAR :

- 23- Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Bilgisayarlı Tomografide Ölçülen Abdominal Visseral Yağ Miktarının Prostat Kanseri Gleason Skoru Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı