



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**METASTATİK PROSTAT KANSERLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN LAKTAT
DEHİDROGENAZ ALBUMİN ORANI (LAO) SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ
(SII) VE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİNİN (PNI) GENEL SAĞKALIM VE
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET EMİN KOCABAŞ

İZMİR/2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**METASTATİK PROSTAT KANSERLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN LAKTAT
DEHİDROGENAZ ALBUMİN ORANI (LAO) SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ
(SII) VE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİNİN (PNI) GENEL SAĞKALIM VE
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET EMİN KOCABAŞ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ HÜSEYİN SALİH SEMİZ

İZMİR/2022

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Tez planı ve yazım süresince desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin Salih Semiz ile Uzm. Dr. Halil İbrahim Ellez ve Uzm. Dr. Eda Çalışkan'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta eşkıdemim olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

İlköğretim, lise ve üniversite eğitimimde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Bugünlere gelmemi sağlayan babam Eyup Kocabaş, annem Leyla Kocabaş'a ve kardeşlerim Büşra Kocabaş ve Mustafa Kocabaş'a,

Üniversite sıralarından bu yana benimle olan ve sonsuza kadar beraber yürüyeceğim eşim Dr. Zeynep Akay Kocabaş'a,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PROSTATIN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	2
2.2. PROSTAT KANSERİ	2
2.2.1. PROSTAT KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.2.2. PROSTAT KANSERİNDE SEMPTOMLAR	3
2.2.3. PROSTAT KANSERİNDE TANI	3
2.2.4. PATOLOJİ, GLEASON SKORU VE ISUP DERECE GRUBU.....	4
2.2.5. EVRELEME.....	5
2.2.6. PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ.....	7
2.2.6.1. LOKALİZE PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA TEDAVİ.....	7
2.2.6.2. METASTATİK PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA TEDAVİ.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ	12
3.2. ETİK KURUL ONAYI.....	12
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ	12
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI.....	12
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	13
4. BULGULAR	14
4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PATOLOJİK VERİLER.....	14
4.2. SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ VERİLER.....	16
4.2.1. GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİŞİ VERİLER.....	16

4.2.2. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ VERİLER	20
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKÇA.....	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: GS derecelendirme sistemine göre PKa histopatolojik paternleri.....	4
Tablo 2: ISUP derece grubu sistemi	5
Tablo 3: PSA düzeyi sınıflaması	6
Tablo 4: Klinik evrelemede T sınıflaması	6
Tablo 5: Patolojik evrelemede T sınıflaması	6
Tablo 6: N sınıflaması	6
Tablo 7: M sınıflaması.....	7
Tablo 8: PKa TNM prognostik evre grupları AJCC UICC 8. Baskı	7
Tablo 9: Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN) lokalize PKa için risk sınıflandırma şeması ..	8
Tablo 10: Prostat adenokanserinde hormonal tedavi türleri	10
Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların PKa dışındaki komorbidite sayısı dağılımı	14
Tablo 12: Çalışmaya dahil edilen hastaların metastaz evre dağılımı	14
Tablo 13: Çalışmaya dahil edilen hastaların GS ve ISUP derece gruplarına göre dağılımı....	15
Tablo 14: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametrelerinin ortalama verileri ve standart deviasyonları.....	15
Tablo 15: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki SII, PNI, NLO, PLO, LAO indekslerinin ortalama verileri ve standart deviasyonları.....	15
Tablo 16: Çalışmanın medyan OS süresi, mortalite oranı	16
Tablo 17: Tanı yaşına göre medyan OS verisi.....	16
Tablo 18: Metastaz evresine göre medyan OS verisi	17
Tablo 19: ISUP derece grubuna göre medyan OS verisi.....	17
Tablo 20: ROC Curved analizi ile biyokimyasal parametreler ve indekslerin OS ile ilişkisinin değerlendirilmesi	17
Tablo 21: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması.....	18
Tablo 22: OS için Univariate COX Regresyon analizi verileri	19
Tablo 23: OS için Multivariate COX Regresyon analizi verileri	20
Tablo 24: Çalışmanın medyan PFS süresi ve progresyon oranları.....	20
Tablo 25: Tanı yaşına göre medyan PFS verisi	20
Tablo 26: Metastaz evresine göre medyan PFS verisi.....	21

Tablo 27: ISUP derece grubuna göre medyan PFS verisi	21
Tablo 28: ROC Curved analizi ile biyokimyasal parametreler ve indekslerin PFS ile ilişkisinin değerlendirilmesi	22
Tablo 29: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması.....	22
Tablo 30: PFS için Univariate COX Regresyon analizi verileri.....	24
Tablo 31: PFS için Multivariate COX Regresyon analizi verileri.....	24



SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Belirlenen yaş gruplarının Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması	16
Şekil 2: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması.....	18
Şekil 3: PNI cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması.....	19
Şekil 4: Belirlenen yaş gruplarının Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması.....	21
Şekil 5: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması.....	23
Şekil 6: PNI cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması.....	23

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C Reaktif Protein

CRPC: Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri

CSPC: Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri

CSS: Kansere Özgü Sağkalım

DHT: Dihidrotestesteron

DRM: Dijital Rektal Muayene

GS: Gleason Skoru

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

LAO: LDH Albumin Oranı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAB: Maksimum Androjen Blokajı

MON: Monosit Sayısı

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NEU: Nötrofil Sayısı

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

OS: Genel Sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

PIN: Prostat intraepitelyal neoplazi

PKa: Prostat Kanseri

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

PLT: Platelet Sayısı

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostata özgü membran antijeni

ROC: Receiver Operating Characteristic

SD: Standart Deviasyon

SII: Sistemik İnflamatuvar İndex

SPSS: Statical Package fort the Social Sciences

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

WBC: Total Lökosit Sayısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

METASTATİK PROSTAT KANSERLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN LAKTAT DEHİDROGENAZ ALBUMİN ORANI (LAO), SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII) VE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİNİN (PNI) GENEL SAĞKALIM VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet Emin Kocabaş

Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: Metastatik prostat adenokanseri tanılı hastalarda; ilk tedavi öncesi hematolojik, biyokimyasal parametreler ve bu parametreler ile oluşturulan indekslerin genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkisinin incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 01/01/2011 ile 01/11/2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde prostat adenokanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen, doku biyopsisi ile patolojik tanısı olan, tanı anında metastatik saptanan, sekonder malignitesi olmayan, 18 yaşından büyük, ilk tedavi öncesi hemogram ve biyokimyasal parametreleri hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı 83 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların demografik, klinik, patolojik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ile literatüre uygun olarak hematolojik-biyokimyasal parametrelerle oluşturulan Laktat Dehidrogenaz Albumin Oranı (LAO), Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Platelet Lenfosit Oranı (PLO), Sistemik İnflamatuar İndeks (SII), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) skorlarının OS ve PFS süresi ile olan ilişkisi incelendi. $LAO \leq 56.5$ olan gruptaki hastaların, >56.5 olan gruptaki hastalara göre daha iyi OS (57 ay / 24 ay) ve daha iyi PFS (40 ay / 11 ay) sürelerine ulaştığı saptandı. ($p < 0.05$) $PNI > 50$ olan gruptaki hastaların, ≤ 50 olan gruptaki hastalara göre daha iyi OS (94 ay / 44 ay) ve daha iyi PFS (39 ay / 15 ay) sürelerine ulaştığı saptandı. ($p < 0.05$) NLO, PLO, SII indekslerinin OS ve PFS süresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p > 0.05$)

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular prostat adenokanseri tanısı alan hastalarda ilk tedavi öncesi LAO ve PNI skorunun prognoz öngörüsü için klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Prostat Adenokanseri, Progresyonsuz Sağkalım, Genel Sağkalım

ABSTRACT

THE EFFECT OF LACTATE DEHYDROGENASE ALBUMIN RATIO (LAO), SYSTEMIC INFLAMMATORY INDEX (SII) AND PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX (PNI) MEASURED BEFORE TREATMENT IN METASTATIC PROSTATE CANCER ON PROGRESSION FREE SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL

Mehmet Emin Kocabaş, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Objectives: The aim of the study was to examine the relationship of hematological and biochemical parameters and indices created with these parameters with overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients diagnosed with metastatic prostate adenocarcinoma before the first treatment.

Material and Methods: Between January 1, 2011 and November 1, 2021; 83 patients who were diagnosed with prostate adenocarcinoma and treated and followed up in the Dokuz Eylül University Medical Oncology Department, had tissue biopsy, were found to be metastatic at the time of diagnosis, had no secondary malignancy, were older than 18 years, and whose laboratory parameters were registered before the first treatment were included. The data of the patients were analyzed retrospectively.

Results: The effects of demographic data, clinical and pathological features, hematological and biochemical parameters and indices created with these parameters Lactat Dehydrogenase Albumin Ratio (LAR), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Systemic Inflammatory Index (SII), Prognostic Nutritional Index (PNI) on OS and PFS were evaluated. Patients in the group of $LAO \leq 56.5$ have reached a better OS (57 months / 24 months) and better PFS. (40 months / 11 months) ($p < 0.05$) Patients in the group with $PNI > 50$ have reached better OS (94 months / 44 months) and better PFS (39 months / 15 months). ($p < 0.05$) The relationship of NLR, PLR and SII indices with overall survival and progression-free survival was not statistically significant.

Conclusion: Our findings show that LAO and SII scores calculated before treatment in patients with prostate adenocarcinoma can help clinicians in terms of prognosis prediction.

Keywords: Prostate Adenocarcinoma, Progression Free Survival, Overall Survival

1. GİRİŞ VE AMAC

Prostat kanseri (PKa), yılda tahmini 1.600.000 vaka ile dünya çapında erkeklerde en sık görülen kanserler arasındadır ve tüm dünyada yılda yaklaşık 366.000 kişinin ölümüne neden olmaktadır (1). Dünyada en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (2). İnsidans yaş artışı ile korelasyon göstermekte olup ortalama tanı yaşı 66'dır (3). PKa insidans oranları dünya çapında oldukça değişkendir. Bu değişkenlik, Prostat Spesifik Antijen (PSA) testi çalışılma oranlarındaki farklılık ile ilişkili olarak değerlendirilebilir (4). PKa için uluslararası ölüm oranları da dünya çapında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir.

PKa'nın klinik davranışı; bir taramada saptanan asemptomatik, mikroskobik, iyi farklılaşmış bir tümör veya klinik olarak semptomatik, agresif seyirli, metastatik, morbidite ve ölüme neden olan yüksek dereceli kansere kadar değişebilmektedir. Genellikle tanı anında belirti göstermemektedir. Tanı anında hastaların yüzde 78'inde lokalize kanser, yüzde 12'sinde bölgesel lenf nodu tutulumu ve yüzde 6'sında uzak metastaz mevcuttur (5).

PKa tanısında PSA düzeyi, dijital rektal muayene (DRM), transrektal ultrason (TRUS), prostat magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve transrektal iğne biyopsisi kullanılır. Tanı, prostat biyopsisinde elde edilen dokunun histopatolojik incelemesi ile belirlenir. Gleason skorlaması (GS), tümörün derecelendirilmesi ve tedavi planı amacıyla 50 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. 2014 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) konsensüs konferansı, değiştirilmiş GS'ye dayalı yeni bir derecelendirme sistemini benimsemiştir (6). Tümörün evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Yeni tanı alan hastalar için; hastalığın anatomik yaygınlığı (TNM evresi), tümörün histolojik derecesi (GS, ISUP derece grubu, moleküler özellikleri), serum PSA seviyesi, hastanın yaşı ve genel klinik durumu ilk tedavi seçiminde ve prognoz belirlemede en önemli faktörlerdir.

Klasik prognostik faktörler dışında; literatürde hematolojik ve solid malignitelerde tanı anında elde edilen hematolojik-biyokimyasal parametreler ile bu parametreler ile oluşturulan immün temelli indekslerin OS ve PFS ile ilişkisini değerlendirilen çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın amacı Kasım 2011-Kasım 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran; doku biyopsisi ile prostat adenokarsinomu tanısı alan hastalarda, tanı anında değerlendirilmiş olan hematolojik-biyokimyasal parametreler ve bu parametreler ile oluşturulan indekslerin OS ve PFS süresine olan etkisi incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTATIN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Prostat symphysis pubis'in inferior kollarının altında yerleşimli; 18-20 gram ağırlığında, 3x4x2 cm boyutlarında, ovoid şekilli, pelvik taban üzerinde uzanan bir organdır. Proksimalinde mesane, distalinde eksternal sfinkter, posteriorunda rektum, süperiorunda seminal vezikül komşuluk etmektedir. İçinden prostatik üretra ve ejakülatuar kanallar geçmektedir.

John McNeal tarafından 1968 yılında zonal anatomisi tanımlanmıştır. Zonal anatomi sınıflamasına göre anterior periferal zon, santral zon, periferal zon, transizyonel zon ve anterior fibromuskuler stroma olmak üzere 5 bölgeden oluşmaktadır (7). Prostat adenokanseri %70 ile en sık periferal zon kaynaklı meydana gelmektedir (8).

Prostat salgısı semenin volüm ve akışkanlığını arttırarak fertilizasyon için rol oynar. Prostatta 5-alfa redüktaz enzimi ile testesterondan daha potent olan dihidrotestesteron (DHT) dönüşümü sağlanır (9).

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. PROSTAT KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PKa, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser çeşidi ve dünya çapında beşinci önde gelen ölüm nedenidir. Erkeklerde tüm kanserlere bağlı ölümlerin %3.8'ine neden olmaktadır. (10) Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve diğer batı ülkelerinde yüksek PSA düzeyi nedeniyle asemptomatik erkeklerde gerçekleştirilen prostat biyopsilerinin sıklığının artması dünya çapındaki insidans oranlarındaki farklılığı açıklamaktadır. PSA taraması uygulamayan ülkeler çok daha düşük insidans oranlarına sahiptir. İnsidans yaş artışı ile korelasyon göstermektedir (10). İnsidans 65-74 yaş arasında pik yapmaktadır. PKa için Afroamerikan erkekler, beyaz erkeklerle kıyasla daha erken başlangıca, daha yüksek insidans oranlarına, daha yüksek PSA düzeylerine, daha kötü GS'ye sahip olup daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir (10). Bununla birlikte farklı çalışmalarda PKa'nın herhangi bir aşamasında tanı alan ve uygun tedavi uygulanan hastalarda Afroamerikan erkeklerle beyaz erkekler arasında fark saptanmamıştır (11,12). PKa için Afroamerikan

erkeklerde ölçülen daha yüksek mortalite oranlarında prostat kanseri dışındaki nedenlerin rol oynaması muhtemel görünmektedir.

Ailesel geçiş PKa için önemli bir diğer risk faktörüdür. Birinci derece yakınlarından 65 yaşından önce PKa tanısı almış olan erkekler prostat kanseri için daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır (13,14).

Literatürde besin alışkanlığı ve prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. (15,16) Yüksek hayvansal yağ tüketimi, düşük sebze tüketimi PKa için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (17,18).

Obezite ile PKa insidansı arasındaki korelasyonu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. (19) Ayrıca obezite ile PKa'ya bağlı artmış mortalite ve nüks oranları arasındaki ilişki farklı çalışmalarda istatistiksel olarak gösterilmiştir (20,21).

Sigara tüketiminin PKa'da hem hastalık gelişimi hem de agresif seyir için bir risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (22,23). Bununla birlikte sigaranın bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (24,25).

Alkol tüketimi ve PKa arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da karışık sonuçlar bildirmiştir (26,27).

2.2.2. PROSTAT KANSERİNDE SEMPTOMLAR

PKa erken evrede asemptomatik olabilir, genellikle sakin bir seyir göstermektedir. En sık şikayetler idrara çıkmada güçlük, pollaküri, hematüri ve noktüri olup tüm belirtiler benign prostat hipertrofisinden de kaynaklanabilir. Kemik metastazının en yaygın bölgesi aksiyal iskelet olduğundan ileri evrelerde bel ve sırt ağrısı görülmektedir (10).

2.2.3. PROSTAT KANSERİNDE TANI

Tanıda PSA düzeyi, DRM, TRUS, prostat MRG ve transrektal iğne biyopsisi kullanılır. PKa tanısı, prostat biyopsisinde elde edilen dokunun histopatolojisine dayanır. Prostat biyopsisi TRUS, BT veya MRG kılavuzluğunda yapılabilir. Biyopsi için herhangi bir yaklaşımın diğerlerine göre belirgin üstünlüğü saptanmamıştır. İlk biyopside kanser saptanmaması tanıyı dışlamaz; ilk biyopsisinde malignite saptanmayan hastaların tekrar biyopsilerinde prostat

kanseri saptanabilir (28). Biyopsi sonucu prostat intraepitelyal neoplazi (PIN) gibi prekanseröz lezyon olarak raporlanan hastalarda klinik şüphe ve PSA progresyonu varlığında tekrar biyopsi yapılması önerilmektedir (29).

2.2.4. PATOLOJİ, GLEASON SKORU VE ISUP DERECE GRUBU

Adenokarsinom, prostat malignitelerinin yüzde 95'inden fazlasını oluşturur. Nöroendokrin farklılaşması olan neoplazmlar, ürotelyal (geçiş hücresi) karsinom, karsinosarkom, bazal hücreli karsinom, lenfomalar veya stromal sarkom dahil olmak üzere diğer malign türleri mevcuttur (30). Prostat adenokarsinomunun asiner ve duktal olmak üzere iki tipi mevcuttur. Asiner tip duktal tipe göre daha yaygındır (31).

Prostat biyopsisi malign olarak sonuçlanan hastaların patoloji raporları detaylı şekilde değerlendirilmelidir. Raporda GS, tümörün lokalizasyonu, miktarı ve perinöral ya da seminal vezikül invazyonu hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Patolojik veriler; klinik (yaş, genel durum, evre) ve biyokimyasal (PSA değeri) verilerle birleştirildiğinde tümörün klinik davranışı hakkında yorum yapılmasını sağlayacaktır.

Gleason derece sistemi; 1966 yılında Donald Gleason ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tümörün histopatolojik yapısına göre patern 1 (iyi diferansiye) ile patern 5 (kötü diferansiye) arasında derecelendirme yapılır (32). İki ayrı sayısal değer ile belirtilir. İlk değer tümörde en sık belirlenen paterni, ikinci değer tümörde ikinci sıklıkta belirlenen paterni tanımlamaktadır. Tümör tek bir histolojik paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Belirlenen iki sayısal değer toplamı GS'yi belirler. Tablo 1'de GS derecelendirme sistemine göre PKa histopatolojik paternlerinin sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 1: GS derecelendirme sistemine göre PKa histopatolojik paternleri (33)

Patern 1	Keskin sınırlı nodül, uniform sırt sırta vermiş bez yapıları
Patern 2	Keskin sınırlı nodül, daha az benzer sırt sırta vermiş bez yapıları, fokal invazyon
Patern 3	İnfiltratif, boyutları farklı bez yapıları, nadir kribriform bezler
Patern 4	Füzyon gösteren, kribriform, abortif bezler
Patern 5	Glandüler diferansiasyon yok, komedo nekroz gösteren kribriform bezler

Total GS arttıkça PFS ve tedaviye yanıt azalmakta ve mortalite artmaktadır (34). GS 2-4 ise iyi diferansiye, 5-6 ise orta diferansiye, 7-10 ise kötü diferansiye olarak tanımlanmaktadır (35,36).

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) konsensüs konferansı Gleason skorumu sistemini baz alan yeni bir derecelendirme sistemi benimsemiştir. Bu derecelendirme sistemi 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiştir. ISUP derecelendirme sistemi ile 2005-2014 yılları arasında, 20000'den fazla hasta analizi ile doğrulanmıştır (37,38).

Tablo 2: ISUP derece grubu sistemi

ISUP derece grubu	Gleason Skoru ve Paterni
1	Grade 6 (3+3)
2	Grade 7 (3+4)
3	Grade 7 (4+3)
4	Grade 8 (4+4, 3+5, 5+3)
5	Grade 9 (4+5, 5+4, 5+5)

2.2.5. EVRELEME

Tanı sonrası prognozu belirlemek ve uygun tedavi planını oluşturmak amacıyla evreleme yapılmalıdır. Evreleme için 'DRM, Bilgisayarlı Tomografi (BT), MRG, Galyum-68 Prostat Spesifik Antijen Membran PET (Ga-86 PSMA PET), Kemik Sintigrafisi (Tc-99m-MDP)' tetkikleri kullanılır (39–44).

Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen evreleme sistemi kullanılmaktadır. AJCC/UICC evreleme sisteminin sekizinci baskısı (2017), prognostik grupları tanımlamak için PSA düzeyi, ISUP derece grubu ve anatomik verileri (TNM evrelemesi) kullanır (45). Cerrahi rezeksiyon (Radikal Prostatektomi) ile elde edilen materyalin histopatolojik incelemesi ile patolojik evreleme belirlenir. Prostatektomi uygulanmayan hastalarda klinik evrelemeye göre tedavi planı belirlenmektedir. AJCC/UIJ evreleme sistemine göre PSA ayrımı tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: PSA düzeyi sınıflaması

PSA düzeyi (ng/ml)	<10, (≥10, <20), <20, ≥20
--------------------	---------------------------

AJCC/UIJJ evreleme sistemine göre oluşturulan TNM grupları Tablo 4-5-6-7’de listelenmiştir.

Tablo 4: Klinik evrelemede T sınıflaması

Tx	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
T1a	Rezeke edilen dokuda ≤%5 tümör, tesadüfi histolojik bulgu.
T1b	Rezeke edilen dokuda >%5 tümör, tesadüfi histolojik bulgu.
T1c	İğne biyopsisi ile tanı, palpe edilemez.
T2a	Tümör bir tarafın yarısını veya daha azını içerir.
T2b	Tümör bir tarafın yarısından fazlasını içerir.
T2c	Tümör her iki tarafı da içerir.
T3a	Ekstraprostatik genişleme.
T3b	Seminal vezikül invazyonu.
T4	Seminal vezikül dışındaki komşu yapı/organ invazyonu.

Tablo 5: Patolojik evrelemede T sınıflaması

T2	Organ sınırlı.
T3a	Ekstraprostatik genişleme, mikroskobik mesane boynu invazyonu.
T3b	Seminal vezikül invazyonu.
T4	Seminal vezikül dışındaki komşu yapı/organ invazyonu.

Tablo 6: N sınıflaması

NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.
N1	Bölgesel lenf nodu tutulum var.

Tablo 7: M sınıflaması

M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu.
M1b	Kemik tutulumu.
M1c	Kemik dışı organ tutulumu. (Kemik tutulumu pozitif veya negatif.)

Tablo 8: PKa TNM prognostik evre grupları AJCC UICC 8. Baskı

T Skoru	N Skoru	M Skoru	PSA düzeyi	Grade Grup	Evre
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, c/pT2a	N0	M0	≥10, <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-T2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-T2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-T2	N0	M0	<20	4	IIC
T1-T2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-T4	N0	M0	Herhangi	1-4	IIIB
Herhangi T	N0	M0	Herhangi	5	IIIC
Herhangi T	N1	M0	Herhangi	Herhangi	IVA
Herhangi T	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IVB

2.2.6. PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

2.2.6.1. LOKALİZE PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA TEDAVİ

PKa teşhisi sonrası ilk tedavi seçiminde hastalığın anatomik yaygınlığı (TNM evrelemesi), tümörün histolojik derecesi (GS/ISUP derece grubu), serum PSA düzeyi, farklı tedavi seçenekleri ile tahmini sonuçlar, tedavi seçeneği ile ilgili olası komplikasyonlar, hastanın yaşı, genel durumu ve komorbiditeleri gibi faktörler rol oynar. Elde edilen verilerle birincil tümöre göre risk durumu belirlenir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından sağlanan ‘Lokalize prostat kanserinde risk sınıflandırması’ Tablo 9’da şemalanmıştır (46).

Lokalize prostat adenokarsinomu tedavisinde temel seçenekler brakiterapli veya brakisiz harici ışın radyasyon tedavisi, tek başına brakiterapi, radikal prostatektomi veya aktif gözetimdir. Radikal prostatektomi retropubik veya transperineal yaklaşımla her iki seminal

vezikülle birlikte üretra ve mesane arasından çıkarılmasıdır (47). Radikal prostatektominin lokalize prostat kanserinin tedavisinde konservatif yöntemlerle kıyaslandığında kanser spesifik sağkalım avantajı sağlayan tek tedavi olduğu prospektif ve randomize bir çalışmada gösterilmiştir (48).

Tablo 9: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) lokalize PKa için risk sınıflandırma şeması

Risk Grubu	Klinik/Patolojik Özellikler
Çok düşük	‘T1c, ISUP Grup Derece 1, PSA<10 ng/ml’ ve ‘<3 Prostat biyopsi koru pozitif’ ve ‘Her korda ≤%50 kanser’ ve ‘PSA yoğunluğu <0.15 ng/ml/g’
Düşük	‘T1-T2, ISUP Grup Derece 1, PSA<10 ng/ml’ ve ‘Patolojik bulguların çok düşük risk ile uyumlu olmaması’
Olumlu orta	‘Yüksek ve çok yüksek riskli özellikler yok’ ve ‘≤1 Orta risk faktörü’ ve ‘ISUP Grup Derece 1 veya 2’ ve ‘Pozitif biyopsi kor yüzdesi <%50’
Olumsuz orta	‘Yüksek veya çok yüksek riskli özellikler yok’ ve ‘Orta risk faktörlerinden 2 veya 3’ünün olması (T2b-T2c, ISUP Grup Derece 2 veya 3, PSA 10-20 ng/ml)’ ve/veya ‘ISUP Grup Derece 3’ ve/veya ‘Pozitif biyopsi kor yüzdesi ≥%50’
Yüksek	‘Çok yüksek riskli özellikler yok’ ve ‘T3a’ veya ‘ISUP Grup Derece 4-5’ veya ‘PSA>20 ng/ml’
Çok yüksek	‘T3b-T4’ veya ‘Birincil Gleason Paterni 5’ veya ‘2-3 yüksek riskli özellik’ veya ‘ISUP Grup Derece 4-5’

Klinik olarak lokalize ve NCCN PKa risk sınıflamasına göre çok düşük/düşük risk sınıfında olan durumlarda; metastaz için düşük riskli biyolojik kriterler mevcutsa yakın takip önerilmektedir. Hasta isteği ile RT veya radikal prostatektomi uygulanabilir.

Klinik olarak lokalize, NCCN orta risk sınıfında olan durumlarda radyoterapi, radikal prostatektomi veya artmış nüks ve/veya yaygın hastalık riski nedeniyle ‘Andojen deprivasyon tedavisi (ADT) ile kombine radyoterapi uygulanabilir (49). Radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu örnekleme ile olumsuz patolojik bulguların varlığında adjuvan radyoterapi uygulanabilir.

Klinik olarak lokalize, NCCN yüksek risk sınıfında olan durumlarda radyoterapi, radikal prostatektomi veya artmış nüks ve/veya yaygın hastalık riski nedeniyle uzun süreli (18-36 ay) ADT ile kombine radyoterapi uygulanabilir (49). Radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu örnekleme ile olumsuz patolojik bulguların varlığında adjuvan radyoterapi veya ADT uygulanabilir. Lokal tedaviye kontraendikasyon oluşturan durumlarda tek başına ADT kullanılabilir.

Klinik olarak lokalize ileri, NCCN çok yüksek risk sınıfında uzun süreli ADT ile birlikte radyoterapi (brakiterapili veya brakiterapisiz) veya genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ile kombine radikal prostatektomi uygulanabilir. Pelvik lenf nodu tutulumu varsa adjuvan ADT ve radyoterapi uygulanabilir (50–52).

2.2.6.2. METASTATİK PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA TEDAVİ

Tanı anında metastatik saptanan veya lokalize hastalığın tedavisi sonrası takipte metastatik olan veya yalnızca izole PSA progresyonu saptanan (biyokimyasal nüks) hasta grubu ‘Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri (CSPC)’ olarak kabul edilir. ADT alırken nüks eden hasta grubu ‘Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (CRPC)’ olarak kabul edilir.

Androjenlerin prostat adenokarsinomu büyümesini stimüle ettiği 1941 yılından bu yana bilinmektedir (53). İlerlemiş prostat adenokanseri sistemik tedavisinde ADT kullanılmaktadır. Palyatif bir tedavi olmasına karşın hastaların büyük bir kısmında objektif tümör tepkileri oluşturabilir ve PSA düzeylerini normalleştirebilir. Ayrıca antitümör aktivite ile kemik ağrısının yanı sıra üreter obstruksiyonu, kemik fraktürü, omurilik kompresyonu gibi komplikasyonları azaltmaktadır.

Lokalize hastalıkta tedavi sonrası biyokimyasal nüks gelişen hastalarda; yaşam beklentisi >10 yıl ise, yüksek riskli hastalık grubu ise ve serum PSA ikiye katlanma süresi <10 ay olan hastalarda erken ADT tedavisine başlanması önerilir. Erken tedavi zamanı ile ilgili kesin bir uzlaşma yoktur. Biyokimyasal nükte kombine tedavi yaklaşımlarının etkinliği kesin olarak belirlenememiştir. Tedavi ile PSA'nın 5 ng/ml altında tutulması hedeflenmektedir (54).

Lokal olarak nüks eden veya tanı anında metastatik CSPC hastalarında Dosetaksel veya Abirateron (Anti androjen) ile kombine tedavi tek başına ADT'ye tercih edilen bir yaklaşımdır.

Tablo 10: Prostat adenokanserinde hormonal tedavi türleri

Tedavi grubu	Tipleri
Testesteron Düşürücü Tedavi (Testis)	-Bilateral orşiektomi -Östrojenler (Diethylstilbesterol) -LH Agonistleri (Goserelin, Leuprolid) -LH Antagonistleri (Abarelix)
Testesteron Düşürücü Tedavi (Adrenal)	-Steroidal Anti-Androjenler (Siproteron asetat, Megestrol Asetat, Medroksiprogesteron Asetat) -Non Steroidal Anti-Androjenler (Flutamid, Bicalutamid, Nilutamid)
Yeni bileşikler	-Abirateron asetat (CYP17A1 inhibisyonu, testis, adrenal bez ve prostat tümör dokusunda androjen dönüşümünü baskılar.) -Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid (Androjen reseptör antagonistleri)
Maksimum Androjen Blokajı	Bilateral Orşiektomi LHRH Analogları+Antiandrojen ajanlar

Kastrasyon direnci ADT altında serum testesteron düzeyinin <50 ng/ml altında tutulmasına rağmen progresyon kanıtı olan PSA artışı, yeni metastaz gelişimi, mevcut metastazların progresyonu olarak tanımlanır (55). CSPC'den CRPC'ye ilerlemeye neden olan mekanizmalar büyük ölçüde belirsizdir, ancak dolaşımdaki androjenlerin tükenmesine ve androjen reseptör blokajına rağmen androjen reseptör sinyalinin devamının progresyona neden olduğu düşünülmektedir. CRPC'nin varlığı, hastalığın androjenlerden tamamen bağımsız

olduğu ve androjen uyarımını bloke etmeye yönelik diğerk tedavilere dirençli olduğu anlamına gelmez.

Metastatik olmayan, PSA ikiye katlanma süresi ≤ 10 ay olan CRPC hastalarında ADT'ye veya başka bir hormon tedavisine devam etmek yerine bir androjen reseptör yolak inhibitörü ile ADT kombinasyonu önerilir. İkiye katlanma süresi daha uzun hastalarda gözlem veya hormon tedavisi seçenekler arasındadır.

Metastatik, hızlı ilerleyen ve metastatik CRPC hastalarında taksan (Dosetaksel, Kabazitaksel) tedavisi önerilmektedir. Önceki Dosetaksel kürü sonrası kastrasyon direnci gelişmişse Kabazitaksel kullanılmalıdır. Yavaş ilerleyen, metastatik CRPC hastalarında taksan bazlı kemoterapi yerine Abirateron veya Enzalutamid önerilmektedir.

Taksan ve Abirateron gibi androjen reseptör yolak inhibitörü tedavilerine dirençli olan metastatik CRPC hastalarında prostata özgü membran antijeni (PSMA) pozitif ise Lutesyum Lu 177 vipivotid tetrakesetan bir seçenektir.

Metastatik PKa'da kemik metastazlarına bağılı gelişen ağrı yakınması, fraktür, deformite, spinal kanal basısı gibi komplikasyonları azaltmak amacıyla bifosfonat tedavisi (21 günde 1 Zolendronik asit) ve almakta olduğu tedaviye prednison, hidrokortizon eklenmesi önerilir.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmamıza 01/01/2011 ile 01/11/2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde prostat kanseri tanısıyla değerlendirilen, doku biyopsisi ile patolojik tanısı prostat adenokanseri olan ve tanı anında metastatik saptanan, ilk tedavi tarihinden önce biyokimyasal parametreleri çalışılmış olan, >18 yaş grubunda, takip ve tedavi süreci Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde gerçekleştirilmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak ikincil bir solid ya da hematolojik malignite varlığı, hastanın tedavi öncesinde herhangi bir akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı veya enfeksiyonu olması, hemoliz varlığı, kronik karaciğer hastalığı veya son dönem böbrek hastalığı varlığı, hastanın takiplerinin başka bir klinikte yapılıyor olması şeklinde belirlenmiştir.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Tez çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 02/02/2022 tarihli 2022/04-15 dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmamız retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların demografik verileri doğum tarihi ile mevcut komorbiditeleri olarak belirlendi. Hastaların tanı tarihleri patolojik olarak tanının kesinleştiği tarih olarak kaydedildi. İlk tedavi başlangıç tarihi ilk hormonoterapi ve/veya kemoterapi alınan tarih olarak kaydedildi. Hastaların almış olduğu ilk sıra tedaviler belirlenerek kaydedildi. Tedavi altında laboratuvar ve radyolojik tetkik raporları ile ilk progresyon tarihleri belirlenerek kaydedildi ve PFS verileri hesaplandı. Hastaların son vizit tarihi ve exitus tarihi kaydedilerek OS verileri hesaplandı.

Tedavi öncesi total lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı (NEU), platelet sayısı (PLT), lenfosit sayısı (LYM), PSA düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH), albumin düzeyi verileri hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlardan elde edildi.

Biyokimyasal parametrelerle literatüre uygun olarak hesaplanan Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), LDH/Albumin oranı (LAO), PLT/LYM oranı (PLO), NEU/LYM oranı (NLO) düzeyleri veri olarak kullanıldı. SII için $[PLT \cdot 10^3/uL \times (NEU \cdot 10^3/uL / LYM \cdot 10^3/uL)]$, PNI için $[(10 \times \text{Albümin g/dL}) + (0.005 \times NEU \cdot 10^3/uL)]$ formülleri kullanıldı.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 24 ®IBM programı kullanılarak metastatik prostat adenokarsinomu tanılı hastalarda; GS, ISUP derece grubu, tanı anında metastaz evresi, tanı yaşı, komorbidite sayısı parametreleri gruplandırılarak OS ve PFS ile ilişkileri Kaplan Meier Log Rank analizi ile değerlendirildi. Tedavi başlangıcı öncesi çalışılan hematolojik ve biyokimyasal parametreler ve bu parametrelerle hesaplanan indekslerin OS, PFS üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanılarak optimal cut-off değeri bulundu, sonrasında Kaplan Meier Log Rank analizi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. OS ve PFS için Kaplan-Meier analizinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanan parametrelere Univariate ve Multivariate COX Regression analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık, $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PATOLOJİK VERİLER

Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın ortalama tanı yaşı 68.2 ($\pm$ SD 9.47) olarak hesaplandı. Hastaların 15'inde (%18.1) diabetes mellitus, 35'inde (%42.2) hipertansiyon, 11'inde (%13.3) koroner arter hastalığı, 11'inde (%13.3) kronik obstruktif akciğer hastalığı, 6'sında (%7.2) kalp yetmezliği, 2'sinde (%2.4) serebrovasküler hastalık tanısı mevcuttur.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların PKa dışındaki komorbidite sayısı dağılımı

Komorbidite sayısı	n	%
0	29	34.9
1	23	27.7
2	19	22.9
3	7	8.4
4	4	4.8
5	1	1.2

Hastaların tanı anındaki metastaz evreleleri incelendiğinde; 11 hasta (%13.3) M1a, 61 hasta (73.5) M1b, 11 hasta (%13.3) M1c olarak saptandı. M1c hastaların tamamında kemik metastazı mevcuttur.

Tablo 12: Çalışmaya dahil edilen hastaların metastaz evre dağılımı

Metastaz evresi	n	%
M1a	11	13.3
M1b	61	73.4
M1c	11	13.3

Hastaların patolojik verileri incelendiğinde; 1 hasta (%1.1) ISUP grup derece 1, 1 hasta (%1.1) ISUP grup derece 2, 5 hasta (%6) ISUP grup derece 3, 21 hasta (%25.3) ISUP grup derece 4, 55 hasta (66.3) ISUP grup derece 5 olarak saptandı.

Hastaların tamamına birinci sıra tedavi rejimi uygulanmış olup; 41 hastaya (%49.4) MAB, 42 hastaya (50.6) MAB+Dosetaksel rejimi uygulandığı görüldü.

Tablo 13: Çalışmaya dahil edilen hastaların GS ve ISUP derece gruplarına göre dağılımı

Gleason evresi	n	%	ISUP derecesi	n	%
3+3	1	1.2	1	1	1.2
3+4	1	1.2	2	1	1.2
4+3	5	6	3	5	6
4+4	21	25.3	4	21	25.3
4+5	39	47	5	55	66.3
5+4	10	12			
5+5	6	7.2			

Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın biyokimyasal parametrelerinin ve bu parametreler ile oluşturulan immün temelli indekslerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 14 ve Tablo 15’de listelenmiştir.

Tablo 14: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametrelerinin ortalama verileri ve standart deviasyonları

Biyokimyasal Parametreler	Mean (±SD)
WBC 10*3/uL	7.74 (2.10)
NEU 10*3/uL	4.92 (1.69)
LYM 10*3/uL	1.85 (0.74)
PLT 10*3/uL	257.8 (89.64)
PSA ng/ml	289.3 (499.36)
LDH U/L	283.4 (226.87)
Albümin g/dL	3.9 (0.47)

Tablo 15: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki SII, PNI, NLO, PLO, LAO indekslerinin ortalama verileri ve standart deviasyonları

İndeks	Mean (±SD)
SII	805.68 (584.76)
PNI	47.96 (6.46)
NLO	2.95 (1.40)
PLO	157.98 (88.34)
LAO	77 (75.18)

4.2. SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ VERİLER

4.2.1. GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİŞİ VERİLER

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun medyan OS süresi 52 ay olarak hesaplandı. 83 hastanın 42'si (%50.6) exitus olmuştur.

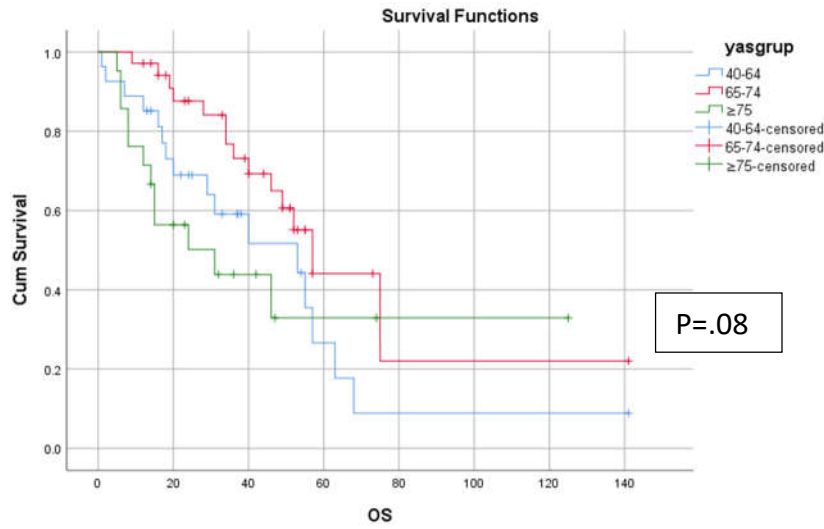
Tablo 16: Çalışmanın medyan OS süresi, mortalite oranı

Genel sağkalım (OS) medyan, ay	52 ay
Mortalite oranı	42 (%50.6)

Tanı yaşı 40-64, 65-74, ≥ 75 yaş olarak olarak gruplandırılıp Kaplan Meier analizi uygulanarak karşılaştırıldığında gruplar arasında OS için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.08$) Fakat ≥ 75 yaş olan grupta OS süresinin belirgin azaldığı görüldü.

Tablo 17: Tanı yaşına göre medyan OS verisi

Gruplar	Medyan OS (ay)	95% CI
40-64	53	18.5 - 87.5
65-74	57	45.6 - 68.3
≥ 75	31	2.1 - 59.9



Şekil 1: Belirlenen yaş gruplarının Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması

Tanı anındaki metastaz evre grupları Kaplan Meier analizi uygulanarak karşılaştırıldığında OS için istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. ($p=0.016$)

Tablo 18: Metastaz evresine göre medyan OS verisi

Gruplar	Medyan OS (ay)	95% CI
M1a	52	30.7 - 73.3
M1b	55	44.7 - 65.3
M1c	19	8.9 - 29.1

ISUP grup derecesi; ≤ 3 , 4 ve 5 olarak 3 gruba ayrılarak Kaplan Meier analizi ile karşılaştırıldığında OS için istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. (p=0.009)

Tablo 19: ISUP derece grubuna göre medyan OS verisi

Gruplar	Medyan OS (ay)	95% CI
≤ 3	75	32.8 - 117.1
4	55	48.7 - 61.3
5	34	21.8 - 46.2

Tablo 20’de OS üzerine WBC, NEU, LYM, PLT, LDH, Albumin, PSA parametreleri ile SII, PNI, LAO, NLO, PLO indekslerinin etkisi ROC Curved analizi ile incelenmiştir.

Tablo 20: ROC Curved analizi ile biyokimyasal parametreler ve indekslerin OS ile ilişkisinin değerlendirilmesi

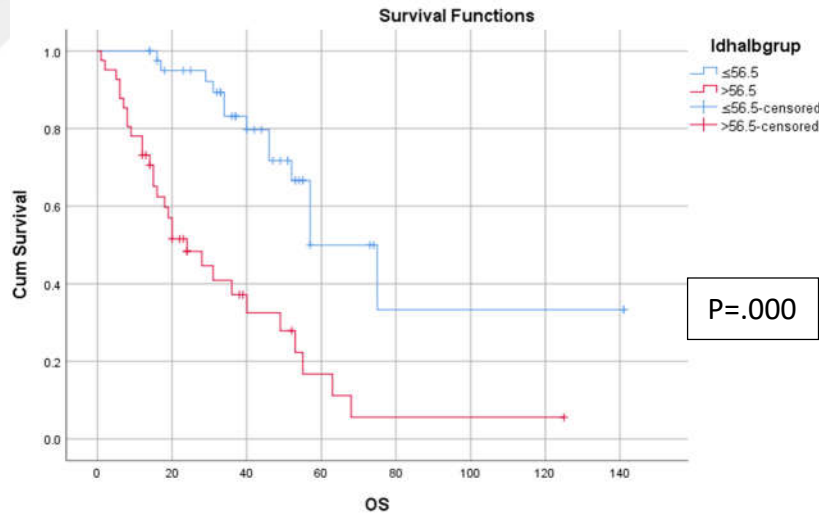
Parametreler	AUC	p	95% CI
WBC	.472	.662	.35 - .60
NEU	.486	.823	.36 - .61
LYM	.399	.112	.28 - .52
PLT	.529	.652	.40 - .66
LDH	.687	.003	.57 - .80
Albumin	.750	.000	.65 - .85
PSA	.510	.870	.39 - .64
SII	.560	.344	.44 - .69
PNI	.741	.000	.63 - .85
LAO	.719	.001	.61 - .83
NLO	.587	.175	.46 - .71
PLO	.589	.163	.46 - .71

Çalışmamızda tanı anında bakılan WBC, NEU, LYM, PSA parametreleri ve SII, NLO, PLO indekslerinin OS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0.05$)

Yüksek LDH ve düşük albumin düzeyleri, artmış mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.003$, $p=0.000$) Tanı anındaki LAO düzeyinin OS ile ilişkisi incelendiğinde; yüksek LAO düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili saptandı. ($p=0.001$) ROC Curved analizi kullanılarak OS için LAO cut-off değeri 56.5 olarak belirlendi. (Sensitivite: %69, Spesifite %75) Kaplan Meier analizi uygulanarak gruplar karşılaştırıldığında OS için istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. ($p=0.000$) Tanı sonrası medyan OS süresi LAO ≤ 56.5 olan grupta 57 ay, >56.5 olan grupta 24 ay olarak hesaplandı.

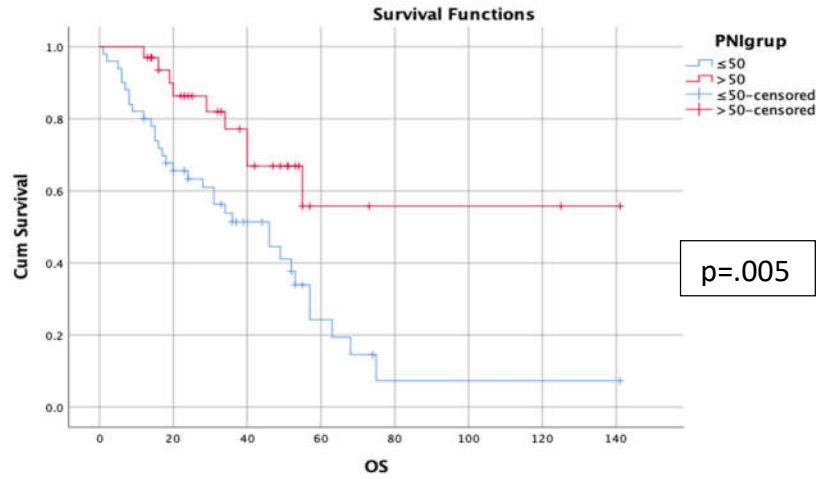
Tablo 21: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması

LAO	Medyan OS (ay)	95%CI
≤ 56.5	57	40.4 - 73.6
>56.5	24	12.3 - 35.66



Şekil 2: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması

ROC Curved analizi kullanılarak OS için PNI cut-off değeri 50 olarak hesaplandı. (%79 sensitivite, %61 spesifite) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında daha yüksek PNI skoru daha iyi OS süresi ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu görüldü. ($p=0.005$). PNI ≤ 50 olan grupta ortalama OS süresi 44 ay, PNI >50 olan grupta ortalama OS süresi 94 ay olarak hesaplandı.



Şekil 3: PNI cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile OS için karşılaştırılması

OS için istatistiksel olarak anlamlı parametreler ile tek ve çok değişkenli COX regresyon analizleri yapıldı. ISUP grup derecesi, PNI, LAO ve metastaz evre skorları OS için tek değişkenli COX Regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılığını devam ettirmektedir. ($p<0.05$) $LAO>56.5$ olan grupta, $LAO\leq 56.5$ olan gruba göre mortalite oranının 4.3 kat arttığı saptandı. PNI ≤ 50 olan grupta PNI >50 olan gruba göre mortalite oranının 2.75 kat arttığı saptandı.

Tablo 22: OS için Univariate COX Regresyon analizi verileri

	p	HR	95% CI
ISUP ≤ 3	.016	ref	ref
ISUP 4	.026	2.45	.52 - 11.5
ISUP 5	.022	5.65	1.28 - 24.9
M1a	.024	ref	ref
M1b	.58	.79	.34 - 1.82
M1c	.091	2.43	.87 - 6.81
PNI (≤ 50 vs >50)	.007	2.754	1.32 - 5.76
LAO (>56.5 vs ≤ 56.5)	.000	4.3	2.22 - 8.34

Çok değişkenli COX Regresyon analizde LAO istatistiksel olarak anlamlılığını korumaktadır. ($p=0.000$)

Tablo 23: OS için Multivariate COX Regresyon analizi verileri

	p	HR	95% CI
ISUP ≤3	.093	ref	ref
ISUP 4	.44	1.92	.37 - 9.82
ISUP 5	.09	3.84	.78 - 18.8
M1a	.021	Ref	Ref
M1b	.711	.85	.35 - 2.05
M1c	.07	2.78	.92 - 8.35
PNI (≤50 vs >50)	.053	2.13	.99 - 4.60
LAO (>56.5 vs ≤56.5)	.000	3.51	1.74 - 7.09

4.2.2. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ VERİLER

Daha önce de belirtildiği üzere hastaların tümü tanı sonrası tedavi almakta olup takiplerde PSA veya radyolojik olarak ilk progresyon gelişen tarih kaydedilerek PFS verileri oluşturuldu. Hastaların 58'inde (%69.8) radyolojik ve/veya biyokimyasal progresyon saptandı. Medyan PFS süresi ortalama 18 ay olarak hesaplandı.

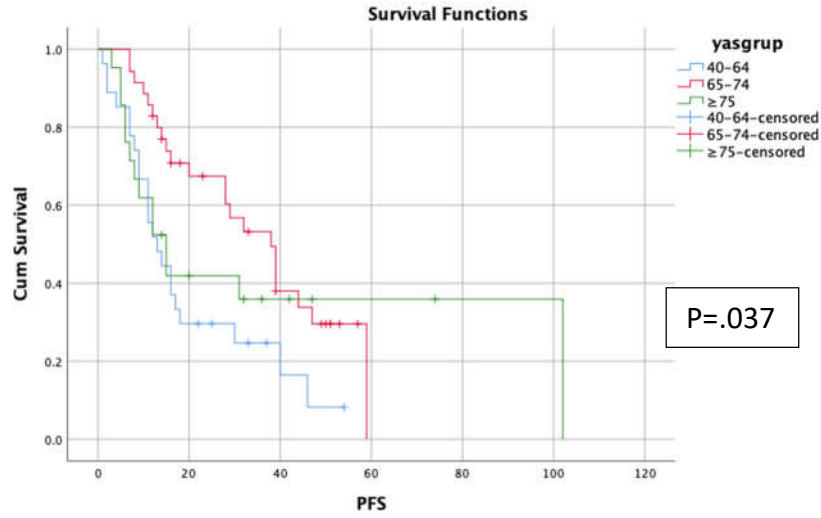
Tablo 24: Çalışmanın medyan PFS süresi ve progresyon oranları

Progresyon oranı	58 (%69.8)
Progresyonsuz sağkalım (PFS) medyan, ay	18

Tanı yaşı 40-64, 65-74, ≥75 olarak gruplandırılarak Kaplan Meier analizi ile karşılaştırıldığında PFS için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.037)

Tablo 25: Tanı yaşına göre medyan PFS verisi

Gruplar	Medyan PFS (ay)	95% CI
40-64	13	7.91 - 18.1
65-74	38	28.47 - 47.5
≥75	15	8.56 - 21.4



Şekil 4: Belirlenen yaş gruplarının Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması

Tanı anındaki metastaz evre grupları Kaplan Meier analizi uygulanarak karşılaştırıldığında PFS için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.595$) Fakat metastaz evresi ilerledikçe klinik olarak belirgin şekilde değerlendirilebilecek üzere PFS süresinde azalma mevcut olduğu görüldü.

Tablo 26: Metastaz evresine göre medyan PFS verisi

Gruplar	Medyan PFS (ay)	95% CI
M1a	38	.09 - 75.91
M1b	28	12.8 - 43.2
M1c	14	4.9 - 23.1

ISUP grup derecesi; ≤ 3 , 4 ve 5 olarak 3 gruba ayrılarak Kaplan Meier analizi ile karşılaştırıldığında PFS için istatistiksel açıdan anlamlılık saptandı. ($p=0.007$)

Tablo 27: ISUP derece grubuna göre medyan PFS verisi

Gruplar	Medyan PFS (ay)	95% CI
≤ 3	102	-
4	40	13.32 - 66.68
5	15	11.47 - 18.5

Çalışmamızda tanı anında bakılan WBC, NEU, LYM, PLT, PSA parametreleri ve SII, NLO, PLO indeksleri; PFS için istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0.05$)

Tablo 28: ROC Curved analizi ile biyokimyasal parametreler ve indekslerin PFS ile ilişkisinin değerlendirilmesi

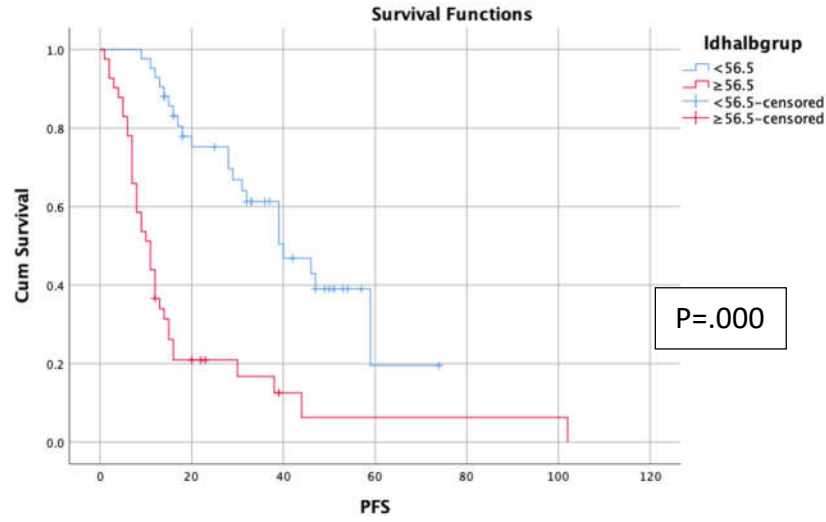
Parametreler	AUC	p	95% CI
WBC	.559	.399	.42 - .70
NEU	.548	.493	.41 - .68
LYM	.474	.713	.34 - .61
MON	.519	.781	.37 - .67
PLT	.553	.448	.43 - .68
LDH	.671	.014	.55 - .79
Albumin	.768	.000	.67 - .87
PSA	.531	.870	.39 - .67
SII	.534	.344	.40 - .67
PNI	.684	.008	.56 - .81
LAO	.722	.001	.61 - .84
NLO	.543	.762	.40 - .69
PLO	.521	.532	.39 - .66

Yüksek LDH ve düşük Albumin düzeylerinin, progresyon ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p=0.014, p=0.000) Yüksek LAO düzeyleri azalmış PFS süresi ile ilişkili bulundu. (p=0.001)

PFS için LAO cut-off değerinde; OS için hesaplanan 56.5 değeri kullanıldı. (Sensitivite: %59, Spesifite %80) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında PFS için istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. (p=0.000) Tanı sonrası ortalama PFS LAO $\leq$ 56.5 olan grupta 40 ay, >56.5 olan grupta 11 ay olarak hesaplandı.

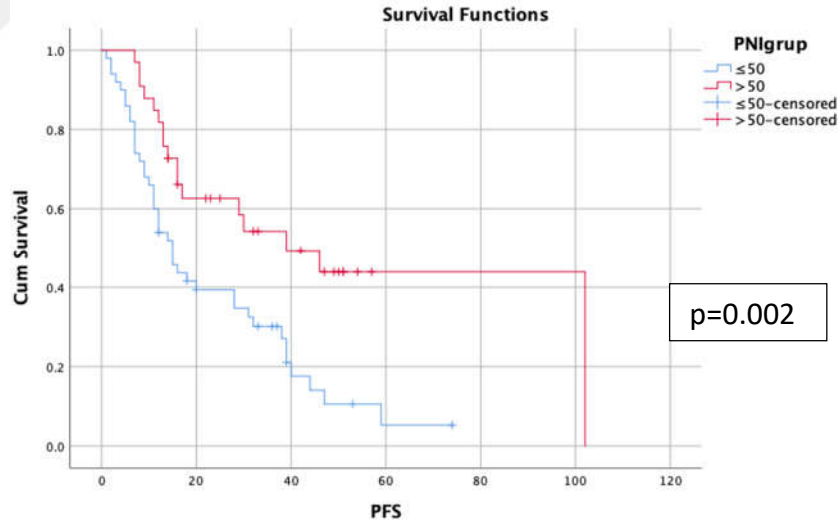
Tablo 29: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması

LAO	Medyan PFS (ay)	95% CI
$\leq$ 56.5	40	26.9 - 53.1
>56.5	11	7.88 - 14.11



Şekil 5: LAO cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması

PFS için PNI cut-off değerinde; OS için hesaplanan 50 değeri kullanıldı. (Sensitivite %69, Spesifite: %61) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında PFS için istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. ($p=0.002$) $PNI \leq 50$ olan grupta medyan PFS süresi 15 ay, $PNI > 50$ olan grupta medyan PFS süresi 39 ay olarak hesaplandı.



Şekil 6: PNI cut-off düzeyine göre belirlenen grupların Kaplan Meier analizi ile PFS için karşılaştırılması

PFS için istatistiksel olarak anlamlı parametreler ile önce tek ve çok değişkenli COX regresyon analizleri yapıldı. LAO, ISUP derece skoru, PNI parametrelerinin dahil edildiği PFS için tek değişkenli COX Regresyon analizinde istatistiksel anlamlılığın devam ettiği görüldü. ($p < 0.05$) $LAO > 56.5$ olan grupta, $LAO \leq 56.5$ olan gruba göre progresyon oranının 4.19 kat

arttığı saptandı. PNI ≤ 50 olan grupta PNI > 50 olan gruba göre progresyon oranının 2.39 kat arttığı saptandı.

Tablo 30: PFS için Univariate COX Regresyon analizi verileri

	p	HR	95% CI
ISUP ≤ 3	.015	ref	ref
ISUP 4	.108	3.44	.76 – 15.57
ISUP 5	.014	6.33	1.45 – 27.72
PNI (≤ 50 vs > 50)	.003	2.39	1.34 – 4.28
LAO (> 56.5 vs ≤ 56.5)	.000	4.19	2.40 – 7.31

PFS için çok değişkenli COX Regresyon analizinde LAO ve PNI istatistiksel anlamlılığını korumakta olduğu görüldü.

Tablo 31: PFS için Multivariate COX Regresyon analizi verileri

	p	HR	95%CI
ISUP ≤ 3	.024	ref	ref
ISUP 4	.17	3.0	.628 - 14.4
ISUP 5	.026	5.83	1.24 - 27.4
PNI (≤ 50 vs > 50)	.021	2.04	1.11 - 3.74
LAO (> 56.5 vs ≤ 56.5)	.000	3.82	2.12

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 68.2, ortanca tanı yaşı 69 olarak saptandı. Klinik olarak teşhis edilen PKa nadiren 40 yaşından önce ortaya çıkmakla birlikte 65-74 yaşları arasında pik yapmaktadır. İlimiz İzmir’de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 2020 yılında yayınlanan, 1992-2017 yılları arasında prostat kanseri tanısı alan 4792 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 60-69 yaş aralığındaki grubun tüm vakaların %42.88’ini, ≥ 70 yaş olan grubun tüm vakaların %36.69’unu oluşturduğu gösterilmiştir (56). Çalışmamızda 60-69 yaş grubu tüm vakaların %31’i, ≥ 70 yaş ise tüm vakaların %40.8’ini oluşturmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı tanı anında metastatik olup OS medyanı 52 ay, PFS medyanı 18 ay olarak hesaplandı. Nayyar R. ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada tanı anında metastatik olan 412 PKa hastasının OS süresi ortalama 5.7 yıl; PFS süresi ortalama 3.7 yıl olarak saptanmıştır (57). 2019 yılında yayınlanan LATITUDE çalışmasında Abirateron+Prednison uygulanan 597 mCSPC hastasının medyan OS verisi 53.3 ay olarak belirtilmiştir (58).

Çalışmamızda tanı yaşı verisi 40-64, 65-74, ≥ 75 yaş olarak olarak gruplandırılarak birbirleriyle karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki fark OS için istatistiksel olarak anlamsız, PFS için istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fakat ≥ 75 yaş olan grupta, diğer gruplara göre OS süresinin belirgin azaldığı görüldü.

Dahil edilen hastaların tanı anında 72’sinde (86.7) kemik metastazı mevcuttur. (M1b ve M1c) Hastaların sadece 11’inde (%13.3) kemik metastazı saptanmamıştır. (M1a) Nayyar R. ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %95.4’ünde kemik metastazı mevcuttur. (57) Çalışmamızda metastaz evre grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında OS için istatistiksel olarak anlamlı, PFS için istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Fakat klinik olarak önemi değerlendirilebilecek şekilde metastaz evresi ilerledikçe PFS’de kısalma olduğu görüldü.

ISUP grup derecelendirme sistemi; tümör hücrelerinin diferansiasyonunu derecelendirmek amacıyla Gleason skorumla sisteminden baz alınarak 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) konsensüs konferansında benimsenmiştir, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiştir (59). GS’ye göre daha optimal bir risk sınıflandırması sağlamaktadır (60). Literatürde ISUP derece grubu skorlamasının

prognoz ile ilişkisini değerlendirilen çalışmalar mevcuttur. British Journal of Cancer'da 2016 yılında yayınlanan validasyon çalışmasında derece grubuna göre mortalite riski değerlendirilmiştir. ISUP derece gurup 1'e göre; grup 2 HR:2.8, grup 3 HR:6.0, grup 4 HR:7.1, grup 5 HR:12.7 olarak hesaplanmıştır (61). John Hopkins Üniversitesinde 2012 yılında yayımlanan bir çalışmada 5 yıllık nüksüz sağkalım derece grubu 1'de %95, derece grubu 2'de %83, derece grubu 3'te %65, derece grubu 4'de %63, derece grubu 5'te %35 olarak saptanmıştır (62). Çalışmamızda hastalar ISUP derece grubu ≤ 3 , 4 ve 5 şeklinde 3 gruba ayrılarak prognostik açıdan incelendiğinde; OS ve PFS için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.009$, $p=0.007$) Hem OS hem de PFS açısından diğer anlamlı parametreler ile oluşturulan modellemelere uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli COX Regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlılığını devam ettirdiği görüldü. Klinisyenler için ISUP derece grup sistemi; prognozu ön görme, tedavi kararı alma ve tedavi modalitesini belirleme için en önemli parametrelerden biri olduğu aşıkardır.

PSA hem normal hem de neoplastik prostat dokusu tarafından eksprese edilen bir glikoproteindir. Prostat kanseri olmayan erkeklerde PSA, prostat boyutunu yansıtan glandüler epitel miktarını yansıtır. Yaşla beraber prostat boyutu arttıkça PSA konsantrasyonu da yükselmektedir (63). Sonuç olarak yaşa göre farklı normal PSA referans aralıkları mevcuttur. Bu yaşa özgü referans aralıkları, PKa taramasında serum PSA düzeyinin özgüllüğünü ve pozitif prediktif değerini arttırmak amacıyla önerilmektedir. Fizyolojik nedenler dışında Benign Prostat Hipertrofisi (BPH), PKa, prostatitler, perineal travma gibi nedenler PSA yüksekliğine neden olmaktadır (64,65). ABD'de yapılan bir çalışmada prostat kanseri tanısı alan erkeklerin %20-50'sinin serum PSA düzeyi 4 ng/ml'nin altında saptanmıştır (66,67). Yine aynı çalışmada PSA düzeyinin 4 ng/ml altında olduğu hastalarda prostat kanserinin organa sınırlı olma olasılığı 4 ng/ml üstünde olan hastalara göre daha yüksek olarak raporlanmıştır.

Literatürde PSA düzeyinin PKa hastalarında prognostik açıdan değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. PSA yüksekliği ile kemik metastazı varlığı ve daha yüksek kanser evresi arasındaki ilişki gösterilmiştir (68,69). Freedland ve arkadaşlarının 1992-2004 yılları arasında prostatektomi uygulanan 2312 hastanın verilerini inceledikleri bir çalışmada; operasyon öncesi ölçülen PSA düzeyleri ile operasyon sonrası nüks riski ve agresif seyir arasındaki ilişki istatistiksel olarak gösterilmiştir (70). He M. ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları bir çalışmada tanı anında metastatik olan 92 hasta dahil edilerek başlangıç tedavisi olarak MAB

uygulanan bu hastaların geriye dönük verileri incelenmiştir. Tedavi öncesi PSA düzeyi ile kastrasyon direnci gelişme süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Aynı çalışmada minimum PSA düzeyine ulaşma süresi <9 ay olan hastalarda kastrasyon direncinin daha erken geliştiği saptanmıştır (71). Hiroaki I. ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladıkları çalışmada tedavi öncesi PSA düzeylerine göre hastalar 20-70 ng/ml ve >70 ng/ml olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir. 20-70 ng/ml arasındaki grupta daha yüksek PSA düzeylerine sahip hastalarda daha kötü GS, daha yüksek metastaz prevelansı ve daha erken kastrasyon direnci gelişimi saptanmıştır. PSA düzeyi >70 ng/ml olan grupta; artan PSA düzeyleri daha kötü GS, daha yüksek metastaz prevelansı ve kastrasyon direnci gelişimi ile ilişkilendirilmemiştir (72). Çalışmamızda prognostik açıdan incelendiğinde; PSA yüksekliği ile OS ve PFS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0.05$)

Literatürde daha düşük albümin düzeylerinin PKa hastalarında lenf nodu metastazı varlığı, agresif seyir, nüks ve mortalite açısından anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73,74). Literatüre uygun olarak çalışmamızda daha düşük albümin düzeyleri; progresyon ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (Her iki parametre için de $p=0.000$ olarak hesaplanmıştır.)

Yüksek LDH düzeylerinin, kanser hastalarında kötü prognostik faktörlerden biri olduğu iyi bilinmektedir. Rujiao Liu ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, tanı anında farklı tiplerde metastatik kanser hastalığına sahip, tanı anında LDH düzeyi >1000 IU/L olarak ölçülen 311 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup LDH düzeyi mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (75). Fan Li ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayınlanan 9813 metastatik PKa hastasının dahil edildiği bir meta analizde daha yüksek LDH düzeylerinin, daha kötü OS (HR:2.17, %95 CI: 1.91-2.47, $p<0.00001$) ve daha kötü PFS süresi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (HR:1.6, %95 CI: 1.2-2.13, $p=0.001$) (76) Çalışmamızda ortalama LDH: 283.4 IU/L olarak hesaplanmıştır. Daha yüksek LDH düzeylerinin mortalite açısından ve progresyon ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p=0.003$, $p=0.014$) Bu açıdan elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu olarak görülmüştür.

Literatürde LAO skorunun metastatik PKa'da prognostik önemini değerlendiren bir çalışma bulunmamıştır fakat hepatik kanser, kolorektal kanser, özofagus kanserinde prognostik önemi olabileceğini gösterilen çalışmalar mevcuttur (77-79). Çalışmamızda OS için

ROC analizi uygulanarak LAO cut-off değeri 56.5 olarak belirlendi. (Sensitivite %69, Spesifite %75) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında OS için istatistiksel anlamlılık saptandı. (p=.000) Tanı sonrası medyan OS LAO ≤ 56.5 olan grupta 57 ay, >56.5 olan grupta 24 ay olarak hesaplandı. PFS için LAO cut-off değeri OS için hesaplanan 56.5 değeri kullanıldı. (Sensitivite %59, Spesifite %80) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptandı. (p=0.000) Tanı sonrası ortalama PFS süresi LAO <56.5 olan grupta 40 ay, >56.5 olan grupta 11 ay olarak hesaplandı. LAO skoru hem OS hem de PFS açısından diğer anlamlı parametreler ile oluşturulan modellemelere uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli COX regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlılığını devam ettirdiği görüldü. LAO >56.5 olan grupta, LAO ≤ 56.5 olan gruba göre mortalite oranının 4.3 kat arttığı saptandı. (p=0.000) LAO >56.5 olan grupta, LAO ≤ 56.5 olan gruba göre progresyon oranının 4.19 kat arttığı saptandı. (p=0.000)

Çalışmamızda tanı anında bakılan WBC, NEU, LYM, PLT düzeyleri OS ve PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda immün temelli skorlamalardan SII, NLO ve PLO skorlamaları OS ve PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Literatürde bahsettiğimiz immün temelli skorlamaların çeşitli malignitelerde prognoz ile olan saptanmış ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur (80–84). Qi W. Ve arkadaşlarının 2022 yayınladığı 7986 (1442 hasta CRPC, 6544 non-metastatik PKa) hastanın dahil edildiği bir meta analizde yüksek SII düzeyleri metastatik CRPC’de daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (85). Çalışmamızın aksine Kawahara T. ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları, 1464 hormon naif metastatik PKa tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada daha yüksek NLO düzeyleri daha yüksek PSA düzeyleri ile ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (86). Uemura K. Ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı 47 metastatik CRPC hastasının dahil edildiği bir çalışmada tüm hastalara Kabazitaksel tedavisi uygulanmış olup, NLO cut-off değeri 3.83 olarak belirlenmiştir. NLO <3.83 olan grupta medyan OS 13.2 ay, ≥ 3.83 olan grupta medyan OS 5.8 ay olarak hesaplanmıştır. Daha yüksek NLO skorunun artmış mortalite riski ile ilişkisi istatistiksel olarak gösterilmiştir. (p=0.015) (87) Çalışmamızın aksine 2018 yılında Wang J. ve arkadaşlarının yayınladıkları 1324 PKa hastasının dahil edildiği bir meta analizde daha yüksek PLO skorlarının daha kötü OS ve hastalıksız sağkalım ile körele olduğu gösterilmiştir (88). Literatürün aksine immün temelli bu skorlamaların çalışmamızda prognostik açıdan anlamlı

çıkması yukarıda bahsedilen çalışmalara göre çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlamaktayız. Daha fazla hasta sayısı; daha iyi dağılım sağlayarak çalışılan skorlamaların istatistiksel gücünü arttırmaktadır.

Çalışmamızda daha yüksek PNI düzeyleri daha iyi OS ve PFS için istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ROC analizi kullanılarak OS için PNI cut-off değeri 50 olarak hesaplandı. (%79 sensitivite, %61 spesifite) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında daha yüksek PNI skoru daha iyi OS süresi ile istatistiksel olarak ilişkili değerlendirildi. ($p=0.005$). PNI $\leq$ 50 olan grupta ortalama OS süresi 44 ay, PNI $>$ 50 olan grupta OS süresi 94 ay olarak hesaplandı. PFS için PNI cut-off değerinde; OS için hesaplanan 50 değeri kullanıldı. (Sensitivite %69, Spesifite: %61) Kaplan Meier analizi ile gruplar karşılaştırıldığında daha yüksek PNI skoru daha iyi PFS süresi ile istatistiksel olarak ilişkili değerlendirildi. ($p=0.002$) PNI $\leq$ 50 olan grupta ortalama PFS süresi 24 ay, PNI $>$ 50 olan grupta OS süresi 56 ay olarak hesaplandı. PNI skoru OS için tek ve çok değişkenli COX regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılığını devam ettirdiği görüldü. PNI $\leq$ 50 olan grupta, PNI $>$ 50 olan gruba göre mortalite oranının 2.75 kat arttığı saptandı. ($p=0.007$) PNI $\leq$ 50 olan grupta, PNI $>$ 50 olan gruba göre progresyon oranının 2.39 kat arttığı saptandı. ($p=0.003$) 2020 yılında Li B. Ve arkadaşlarının 280 CSPP hastasını dahil ettiği bir çalışmada PNI cut-off değeri 50.2 olarak hesaplanarak gruplar karşılaştırılmış; PNI PFS, kansere özgü sağkalım (CSS) ve OS için olumlu bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (89). 2022 yılında Yang F. ve arkadaşları tarafından radikal prostatektomi sonrası yüksek ve çok yüksek riskli PKa tanılı 193 hastanın verileri değerlendirilmiş olup PNI cut-off değeri 46.23 olarak belirlenmiştir. (AUC:0.789) PNI $\leq$ 46.23'ün operasyon sonrası kötü prognozu etkileyen bağımsız bir faktör olduğu ayrıca diğer patolojik verilerle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (90). PNI skorunun prognostik açısından etkisini değerlendirerek elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu saptanmıştır.

6. SONUC

Çalışmamıza 01/01/2011 ile 01/11/2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde prostat adenokarsinomu tanısı ile takibi yapılan, tanı anında metastatik olan 83 hasta dahil edilerek, hastaların ilk tedavi öncesi verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ulaşılamayan veriler nedeniyle hasta sayısının benzer tek ve çok merkezli çalışmalara göre düşük olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olmuştur.

Hastaların ilk tedavi öncesi klinik ve patolojik evre ile ilgili verileri, hematolik ve biyokimyasal verileri, bu verilerle oluşturulan LAO ve immün temelli indekslerin PFS ve OS süresi ile ilişkileri değerlendirildi.

OS süresi ile Albumin düzeyinin yüksekliği, LDH düzeyinin düşüklüğü, LAO skorunun düşüklüğü, PNI skorunun yüksekliği, ISUP derece grubunun düşüklüğü, metastaz evresi verilerinin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tanı yaşı, PSA düzeyi, immün temelli skorlamalardan SII, NLO, PLO verileri ile OS süresinin ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Literatürde OS süresi ile bahsedilen immün skorlamaların PKa ve diğer solid tümörlerde prognostik açıdan etkinliği kanıtlayan çalışmalar mevcut olup çalışmamızdaki farklılığın nedeni dahil edilen hasta sayısının düşük olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

PFS süresi ile Albumin düzeyinin yüksekliği, LDH düzeyinin düşüklüğü, LAO skorunun düşüklüğü, PNI skorunun yüksekliği, ISUP derece grubunun düşüklüğü, tanı yaşı verilerinin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Metastaz evresi, PSA düzeyi, SII, NLO, PLO verileri ile PFS süresinin ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Literatürde PFS süresi ile bahsedilen immün skorlamaların PKa ve diğer solid tümörlerde prognostik açıdan etkinliği kanıtlayan çalışmalar mevcut olup çalışmamızdaki farklılığın nedeni dahil edilen hasta sayısının düşük olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak metastatik PKa hastalarında klasik prognostik parametrelere ek olarak; primer tedavi öncesi LAO ve PNI verilerinin daha geniş hasta popülasyonlarında ve meta-analizler ile prognostik açıdan etkinliği kanıtlanması durumunda prognoz öngörüsü için klinisyenlere fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. *Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Sep 30];3(4):524–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918777/>*
2. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 May [cited 2022 Oct 1];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>*
3. *Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 30];15(22):9575–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25520069/>*
4. *Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2022 Sep 30];90(2):162–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1464-410X.2002.2822.x>*
5. *Prostate Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>*
6. *Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 1];40(2):244–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>*
7. *McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate [Internet]. 1981 [cited 2022 Dec 7];2(1):35–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7279811/>*
8. *(A) prostate zonal anatomy is depicted with the mcneal zones in... | Download High-Quality Scientific Diagram [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from:*

- https://www.researchgate.net/figure/A-prostate-zonal-anatomy-is-depicted-with-the-mcneal-zones-in-sagittal-view-SV_fig1_296684116
9. Schmidt LJ, Tindall DJ. Steroid 5 α -reductase inhibitors targeting BPH and prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Oct 1];125(1–2):32–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/47155457_Steroid_5_a-reductase_inhibitors_targeting_BPH_and_prostate_cancer
 10. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 1];10(2):63. Available from: </pmc/articles/PMC6497009/>
 11. Spratt DE, Chen YW, Mahal BA, Osborne JR, Zhao SG, Morgan TM, et al. Individual Patient Data Analysis of Randomized Clinical Trials: Impact of Black Race on Castration-resistant Prostate Cancer Outcomes. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Oct 1];2(5):532–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723519/>
 12. Hart KB, Wood DP, Tekyi-Mensah S, Porter AT, Pontes JE, Forman JD. The impact of race on biochemical disease-free survival in early-stage prostate cancer patients treated with surgery or radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Dec 1;45(5):1235–8.
 13. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA* [Internet]. 2016 Jan 5 [cited 2022 Oct 1];315(1):68–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746459/>
 14. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Oct 1];24(23):5910–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082473/>
 15. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Oct 1];23(32):8152–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278466/>
 16. Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 1];58(3):318–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549473/>

17. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, et al. *Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Br J Cancer* [Internet]. 2008 May 6 [cited 2022 Oct 1];98(9):1574–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18382426/>
18. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. *Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States*. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 1];170(9):1165–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808637/>
19. MacInnis RJ, English DR. *Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis*. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2006 Sep [cited 2022 Oct 1];17(8):989–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16933050/>
20. Cao Y, Ma J. *Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Prev Res (Phila)* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Oct 1];4(4):486–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233290/>
21. Genkinger JM, Wu K, Wang M, Albanes D, Black A, van den Brandt PA, et al. *Measures of body fatness and height in early and mid-to-late adulthood and prostate cancer: risk and mortality in The Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer*. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Oct 1];31(1):103–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912782/>
22. Tang B, Han CT, Gan HL, Zhang GM, Zhang CZ, Yang WY, et al. *Smoking increased the risk of prostate cancer with grade group ≥ 4 and intraductal carcinoma in a prospective biopsy cohort*. *Prostate* [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2022 Oct 1];77(9):984–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422303/>
23. Murphy AB, Akereyeni F, Nyame YA, Guy MC, Martin IK, Hollowell CMP, et al. *Smoking and prostate cancer in a multi-ethnic cohort*. *Prostate* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Oct 1];73(14):1518–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824512/>
24. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. *Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study*. *Int J*

- Cancer [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2022 Oct 1];121(7):1571–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17450530/>*
25. Onitilo AA, Berg RL, Engel JM, Stankowski R v., Glurich I, Williams GM, et al. Prostate cancer risk in pre-diabetic men: a matched cohort study. *Clin Med Res [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 1];11(4):201–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656798/>*
 26. Downer MK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Wilson KM, Dickerman BA, Giovannucci EL, et al. Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 1];37(17):1499–511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31026211/>*
 27. Bagnardi V, Blangiardo M, Vecchia C la, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer [Internet]. 2001 Nov 30 [cited 2022 Oct 1];85(11):1700–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742491/>*
 28. Bott SRJ, Henderson A, Laing RW, Montgomery BSI, Langley SEM. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with a suspicion of early prostate cancer. *BJU Int [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Oct 1];96(4):686–686. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2005.05788_3.x*
 29. Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, Lepor H, Taneja SS. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology [Internet]. 2001 [cited 2022 Dec 8];58(6):999–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744476/>*
 30. Che M, Grignon D. Pathology of prostate cancer. Vol. 21, *Cancer and Metastasis Reviews*. 2002.
 31. Chow K, Bedő J, Ryan A, Agarwal D, Bolton D, Chan Y, et al. Ductal variant prostate carcinoma is associated with a significantly shorter metastasis-free survival. *Eur J Cancer [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Oct 1];148:440–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33678516/>*
 32. Gleason DF, Mellinger GT, Ardring LJ. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol [Internet]. 1974 [cited 2022 Dec 7];111(1):58–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4813554/>*

33. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Dec 7];183(2):433–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20006878/>
34. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2022 Oct 1];107(6):1265–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900523/>
35. Gleason DF, Mellinger GT, Group TVACUR. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 1];167(2 Pt 2). Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/S0022-5347%2802%2980309-3>
36. Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC, et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Oct 1];67(1):115–9. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/relationship-between-primary-gleason-pattern-on-needle-biopsy-and-5>
37. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Cheung C, et al. New Prostate Cancer Grading System Predicts Long-term Survival Following Surgery for Gleason Score 8–10 Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Oct 1];71(6):907–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27876305/>
38. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North B v., Greenberg D, Møller H, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer* [Internet]. 2016 May 10 [cited 2022 Oct 1];114(10):1078–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100731/>
39. The Royal College of Radiologists, Royal College of Physicians of London, Royal College of Physicians, Royal College of Physicians of Edinburgh, British Nuclear Medicine Society, Administration of Radioactive Substances Advisory Committee. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. *Clin Radiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Oct 3];71(7):e171–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207376/>

40. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. J Urol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Oct 3];199(3):683–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203269/>*
41. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. *Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. J Clin Oncol [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2022 Oct 3];36(32):3251–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183466/>*
42. Coakley F v., Oto A, Alexander LF, Allen BC, Davis BJ, Froemming AT, et al. *ACR Appropriateness Criteria® Prostate Cancer-Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. J Am Coll Radiol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Oct 3];14(5S):S245–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473080/>*
43. Suh CH, Shinagare AB, Westenfield AM, Ramaiya NH, van den Abbeele AD, Kim KW. *Yield of bone scintigraphy for the detection of metastatic disease in treatment-naïve prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Radiol [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Oct 3];73(2):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958581/>*
44. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. *Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. Journal of Urology [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 3];171(6 I):2122–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/>*
45. Xiao WJ, Zhu Y, Dai B, Ye DW. *Evaluation of the major changes in eighth edition of the American Joint Committee on Cancer pathological staging for prostate cancer treated with prostatectomy. PLoS One [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Oct 3];12(11). Available from: [pmc/articles/PMC5679543/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183466/)*
46. *NCCN Prostate Cancer Guidelines Emphasize Risk Stratification [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://www.targetedonc.com/view/nccn-prostate-cancer-guidelines-emphasize-risk-stratification>*
47. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, et al. *Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. Urology [Internet]. 2000 [cited 2022 Nov 9];55(5):630–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792066/>*

48. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer*. *N Engl J Med [Internet]*. 2002 Sep 12 [cited 2022 Nov 9];347(11):781–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226148/>
49. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. *Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline*. *J Clin Oncol [Internet]*. 2018 Nov 10 [cited 2022 Nov 9];36(32):3251–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183466/>
50. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management*. *J Urol [Internet]*. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 9];208(1):10–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536144/>
51. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up*. *J Urol [Internet]*. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 9];208(1):19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536148/>
52. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: Principles of Radiation and Future Directions*. *J Urol [Internet]*. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 9];208(1):26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536141/>
53. Huggins C, Hodges C v. *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 1972 [cited 2022 Nov 9];22(4):293–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4625049/>
54. Virgo KS, Bryan Rumble R, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. *Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update*. *J Clin Oncol [Internet]*. 2021 Apr 10 [cited 2022 Nov 9];39(11):1274–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497248/>

55. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. *Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. J Urol [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Dec 7];200(6):1264–72. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.07.090>*
56. Haydaroglu A, Kumbaracı BS, Yalman D, Özkök S, Cüreklibatır İ, Nazlı O, et al. *Ege Üniversitesi hastanesinde prostat kanserlerinin epidemiyolojisi ve genel sağlıkım özellikleri Epidemiological and overall survival characteristics of prostate cancer in Ege University hospital database. Ege Journal of Medicine. 2020;59:33–9.*
57. Nayyar R, Sharma N, Gupta NP. *Prognostic Factors Affecting Progression and Survival in Metastatic Prostate Cancer. Urol Int [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Dec 2];84(2):159–63. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/277592>*
58. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. *Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 27];20(5):686–700. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204519300828/fulltext>*
59. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Dec 3];44(8):E87–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716/>*
60. 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. Eur Urol [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Dec 3];69(3):428–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166626/>*
61. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North B v., Greenberg D, Møller H, et al. *Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. Br J Cancer [Internet]. 2016 May 10 [cited 2022 Dec 3];114(10):1078–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100731/>*
62. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, et al. *Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? J Clin Oncol [Internet]. 2012*

- Dec 10 [cited 2022 Dec 3];30(35):4294–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032616/>
63. Crawford ED. Prostate Cancer Awareness Week: September 22 to 28, 1997. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1997 Sep 1 [cited 2022 Dec 2];47(5):288–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9314823/>
 64. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* [Internet]. 1989 [cited 2022 Dec 2];33(6):465. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471345/>
 65. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* [Internet]. 1995 Aug [cited 2022 Dec 2];154(2 Pt 1):407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7541857/>
 66. Moul JW. PSA thresholds for prostate cancer detection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997 Sep 3;278(9):699b–699.
 67. Partin AW, Ballentine Carter H, 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. *J Urol* [Internet]. 1990 [cited 2022 Dec 2];143(4):747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690309/>
 68. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL, et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* [Internet]. 1996 [cited 2022 Dec 3];47(5):708–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8650870/>
 69. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Dec 3];101(12):878–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509351/>
 70. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* [Internet]. 2005 Jul 27 [cited 2022 Dec 3];294(4):433–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16046649/>

71. He M, Liu H, Cao J, Wang Q, Xu H, Wang Y. Predicting castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2022 Dec 3];8(62):105458. Available from: [/pmc/articles/PMC5739650/](#)
72. Iwamoto H, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Prognosis of patients with prostate cancer and middle range prostate - specific antigen levels of 20 – 100 ng / mL. *International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Dec 3];45(1):61. Available from: [/pmc/articles/PMC6442132/](#)
73. Wajsman Z. Prostate cancer recurrence – new prognostic factors are needed. *Cent European J Urol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 4];66(2):133. Available from: [/pmc/articles/PMC3936162/](#)
74. Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker ANN, Paulson D, Martell J, et al. PROGNOSTIC FACTORS IN METASTATIC AND HORMONALLY UNRESPONSIVE CARCINOMA OF THE PROSTATE. [cited 2022 Dec 4]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142>
75. Liu R, Cao J, Gao X, Zhang J, Wang L, Wang B, et al. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. 2016;
76. Li F, Xiang H, Pang Z, Chen Z, Dai J, Chen S, et al. Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: A meta-analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Dec 4];9(19):7341. Available from: [/pmc/articles/PMC7541156/](#)
77. Gao S, Wu M, Chen Y, Lou W, Zhou G, Li J, et al. Lactic dehydrogenase to albumin ratio in prediction of unresectable pancreatic cancer with intervention chemotherapy. *Future Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Dec 4];14(14):1377–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848124/>
78. Feng JF, Wang L, Yang X, Jiang YH. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 4];11:7243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447584/>
79. Aday U, Böyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Dec 4];99(3):161. Available from: [/pmc/articles/PMC7463043/](#)

80. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 2009 Feb [cited 2022 Dec 4];137(2):425–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185164/>
81. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer [Internet]*. 2010 Aug [cited 2022 Dec 4];13(3):170–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20820986/>
82. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol [Internet]*. 2005 Sep 1 [cited 2022 Dec 4];91(3):181–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16118772/>
83. Li W, Ma G, Deng Y, Chen W, Liu Z, Chen F, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Is a Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Curative Resection. *Front Oncol [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 4];11:570208. Available from: </pmc/articles/PMC8671143/>
84. Fu S, Yan J, Tan Y, Liu D. Prognostic value of systemic immune-inflammatory index in survival outcome in gastric cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol [Internet]*. 2021 Apr 1 [cited 2022 Dec 4];12(2):344. Available from: </pmc/articles/PMC8107617/>
85. Qi W, Zhou Y, Liu Z, Wang J, Lv G, Zhong M, et al. Revealing the prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in patients with different stage prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne) [Internet]*. 2022 Oct 31 [cited 2022 Dec 4];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36388917/>
86. Kawahara T, Yokomizo Y, Ito Y, Ito H, Ishiguro H, Teranishi J ichi, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Cancer [Internet]*. 2016 Feb 16 [cited 2022 Dec 5];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883640/>
87. Uemura K, Kawahara T, Yamashita D, Jikuya R, Abe K, Tatenuma T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognosis in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Received Cabazitaxel Chemotherapy. *Biomed Res Int [Internet]*. 2017 [cited 2022 Dec 5];2017. Available from: </pmc/articles/PMC5602619/>

88. Wang J, Zhou X, He Y, Chen X, Liu N, Ding Z, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: A meta-analysis. *Medicine [Internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2022 Dec 5];97(40). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290605/>
89. Li B, Lu Z, Wang S, Hou J, Xia G, Li H, et al. Pretreatment elevated prognostic nutritional index predicts a favorable prognosis in patients with prostate cancer. *BMC Cancer [Internet]*. 2020 Apr 29 [cited 2022 Dec 5];20(1):1–7. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-06879-1>
90. Yang F, Pan M, Nie J, Xiao F, Zhang Y. Evaluation of the prognostic nutritional index for the prognosis of Chinese patients with high/extremely high-risk prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Clin Cases [Internet]*. 2022 Sep 9 [cited 2022 Dec 5];10(25):8863. Available from: [/pmc/articles/PMC9477051/](https://pmc/articles/PMC9477051/)