



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE İĞNE BİYOPSİ VE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
ÖRNEKLERİNİN GLEASON SKORLARI ARASINDAKİ UYUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mutlu DEĞER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Zühtü TANSUĞ

ADANA - 2015



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE İĞNE BİYOPSİ VE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
ÖRNEKLERİNİN GLEASON SKORLARI ARASINDAKİ UYUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mutlu DEĞER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Zühtü TANSUĞ

ADANA - 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Reha ÖZKEÇELİ, Prof. Dr. Uğur ERKEN, Prof. Dr. Şaban DORAN, Prof. Dr. Nihat SATAR, Prof. Dr. Bülent SOYUPAK, Prof.Dr. Yıldırım BAYAZIT, Prof. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN, Prof. Dr. Erkan DEMİR, Yrd. Doç.Dr. Volkan İzol'a, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Zühtü TANSUĞ'a, bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. İlker ÜNAL'a, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, saygıdeğer bölüm hemşirelerimize ve bölüm çalışanlarına, desteğini her zaman hissettiğim ve moral kaynağım aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	2
2.2 PROSTAT KANSERİ	7
2.2.1 Epidemiyoloji ve insidans	7
2.2.2 Etiyoloji	8
2.2.3 Patoloji	9
2.2.4 Klinik bulgular	11
2.2.5 Tanı	12
2.2.6 Prostat Kanserinde Evreleme	20
2.2.7. Prostat kanserinde tedavi	22
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1 Patolojik İnceleme	35
3.2 İstatistiksel analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR

AAT	: Androjen Ablasyon Tedavisi
ACT	: Alfa1-Antikimotripsin
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMG	: Alfa2-Makroglobulin
ASAP	: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DES	: Dietilstilbesterol
DHT	: Dihidrotestesteron
EAU	: European Association of Urology
ERSPC	: The European Randomized Study of Screening Pca
HRPca	: Hormon Dirençli Prostat Kanseri
ISUP	: International Society of Urological Pathology
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
LHRH	: Luteinizing hormone releasing hormone
MAB	: Maksimal Androjen Blokaj
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç
PAP	: Prostatik Asit Fosfataz
Pca	: Prostat Kanseri
PCI	: Protein C İnhibitör
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PIN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSAD	: Prostat Spesifik Antijen Dansitesi
PSADT	: Prostat Spesifik Antijen İkileme Zamanı
PSAV	: Prostat Spesifik Antijen Hızı
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi

s/T PSA : Serbest/Total Prostat Spesifik Antijen

TRİB : Trans Rektal İğne Biyopsisi

TRUS : Trans Rektal Ultrasonografi

UICC : Union International en Contre le Cancer

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Düşük PSA değerleri ile Prostat kanseri arasındaki ilişki	15
Tablo 2.2. 2009 AJCC ve UICC TNM sınıflama sistemi	20
Tablo 2.3. Androjen ablasyon tedavi alternatifleri	27
Tablo 2.4. Ablasyon tedavisi kontrendikasyonları	30
Tablo 2.5. HRPca tanı kriterleri	31
Tablo 4.1. Komplikasyonlar	36
Tablo 4.2. TRİB Gleason skor dağılımı	37
Tablo 4.3. PSA ile Gleason skoru uyumluluk tablosu	38
Tablo 4.4. Tümör volümü ile Gleason skoru uyumluluk tablosu	38
Tablo 4.5. Patolojik evre ile Gleason skor uyumluluğu	39
Tablo 4.6. Cerrahi sınır ile Gleason skor uyumluluğu	39
Tablo 4.7. Lenf nodu tutulumu ile Gleason skor uyumluluğu	40
Tablo 4.8. PSA ile Cerrahi sınır pozitifliği	41
Tablo 4.9. Tümör volümü ile Cerrahi sınır pozitifliği	42
Tablo 4.10. PSA ile Lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki	42
Tablo 4.11. Tümör volümü ile lenf nodu ilişkisi	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Prostatın arterleri	5
Şekil 2.2: Prostatın venleri	5
Şekil 2.3: Prostatın innervasyonu	6
Şekil 4.1: Yaş ve Gleason skor uyumluluğu.....	40
Şekil 4.2: BMI ve Gleason skor uyumluluğu.....	41

ÖZET

Prostat Kanserinde İğne Biyopsi Ve Radikal Prostatektomi Örneklerinin Gleason Skorları Arasındaki Uyumun Değerlendirilmesi

Amaç : Bu çalışmamızda kliniğimizde ince iğne prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alıp radikal prostatektomi yapılan hastaların, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru arasındaki uyumluluğu araştırdık.

Materyal ve Method : Kasım 2011 ve Aralık 2014 tarihleri arasında organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan 117 ardışık hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu 117 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular : Ortalama yaşları $61,8 \pm 6,7$ (43-76) yıl olan 117 olgu üzerinde yapılmıştır. Bu hastaları ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $26,7 \pm 3,24$ (19,3 – 35,3) idi. Ortalama PSA değeri $10,6 \pm 9,9$ (1,4 – 80) ng/ml idi. 117 hastanın 74'nün (%63,2) TRİB Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesimendeki Gleason skoru uyumlu, 35'nin (%29,9) uyumsuz ve 8 (%6,8) hastanın ise Gleason skoru aynı ancak sıralamasının farklı olduğu görüldü. Gleason skoru aynı ancak sıralamasının farklı olan 8 hastayıda uyumsuz olarak kabul ettiğimizde hastaların 43'ü (%36,7) uyumsuz olduğu gözlemlendi. Bir hastanın radikal prostatektomi patoloji sonucu sonucu PIN geldi, %5,9' nun (7 hasta) Gleason skoru 1 derece düşmüş, %22,2' sinin (26 hasta) Gleason skoru 1 artmış ve %1,7' sinin (2 hasta) Gleason skoru 3 arttığı bulunmuştur.

Tartışma : Bu bulgular, ince iğne biyopsisi ile Gleason skorunun düşük saptanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Gleason skoru, prostat iğne biyopsisi, prostat kanseri, PSA, radikal prostatektomi

ABSTRACT

Evaluation of compatibility between Gleason score of fine needle prostate biopsy and radical prostatectomy specimens

Aim : In this study, we investigated the compatibility between Gleason scores of fine needle prostate specimens and radical prostatectomy of the patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer diagnosed by fine needle prostate biopsy in our clinic.

Material and Methods : Between November 2011 and December 2014, 117 consecutive patients who underwent radical prostatectomy for organ confined prostate cancer were included in this study. The patients' informations have been investigated retrospectively.

Results : Mean age of the patients was $61,8 \pm 6,7$ (43-76) and mean patient body mass index (BMI) was $26,7 \pm 3,24$ (19,3 – 35,3). Mean PSA of the patients was $10.6 \pm 9,9$ (1,4 – 80) ng/ml. In 74 (%63,2) of the patients Gleason score of transrectal needle prostate biopsy and radical prostatectomy were compatible, in 35 (%29,9) of them were incompatible and 8 (%6,8) of them's Gleason score were the same but rankings was different. If we accept 8 patients who had Gleason score were the same but rankings were different were incompatible, 43 (%36,7) of all patients would be incompatible. A patient's radical prostatectomy pathology PIN arrived, Gleason score of %5,9 (7 patient) of them decreased one degree, Gleason score of % 22,2 (26 patient) of them increased one degree, Gleason score of %1,7 (2 patient) of them increased three degree.

Conclusion : These findings supports the possibility of determining low Gleason score by a fine needle biopsy is higher as the researchers found.

Keywords: Gleason score, prostate fine needle biopsy, prostate cancer, PSA, radical prostatectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, dünyada sık görülen kanserler içerisinde beşinci sıradadır (1). Yaşla kuvvetli bir ilişkisi vardır. Diğer birçok organ kanserlerinde belirli bir yaş aralığında insidans anlamlı olarak artarken prostat kanserinde insidans yaşın artışına paralel bir yükselme vardır. Özellikle 50 yaştan sonra insidans hemen hemen katlanarak artmaktadır (2).

Prostat kanserinde güncel tanı yöntemleri; rektal tuşe (RT), serum prostat spesifik antijen (PSA) ve sistematik biyopsi ile birlikte yapılan transrektal ultrason (TRUS) kombinasyonunun etkin kullanımını içerir (3). Günümüzde prostat kanseri grade'lemesinde en sık kullanılan sistem Gleason grade'leme sistemidir(1). Bu sistemde, incelenen spesimende sıklıkla görülen glandüler şekli primer bir grade ve en sık görülen ikinci glandüler şekile ise sekonder bir grade verilir. Grade'ler 1 ile 5 arasında değişir. Primer ve sekonder grade toplanarak ' Gleason skoru' elde edilir. Prostat kanserinin Gleason skoru kanserin biyolojik davranışı hakkında bilgi veren en önemli veridir(2). Gleason skorunun yüksek olması kanserin agresifliğinin bulgusudur(4). Prostatektomi spesimeninden elde edilen Gleason skorunun, hastalığın prognozunun tahmininde güvenilir bir veri olduğu kanıtlanmıştır. İğne biyopsilerinden elde edilen biyopsi materyalinin histolojik Gleason skoru ise hastalığın prognozunun klinik olarak belirlenmesinde ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir veridir (4). Ancak yapılan araştırmalar iğne biyopsisi ile elde edilen spesimenlerle, radikal prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu farklılıklar hem düşük hem de yüksek Gleason skorları olabilmektedir. Bu nedenle izlenecek tedavi stratejisinin doğru seçilebilmesi iğne biyopsileri ile elde edilen spesimenlerdeki Gleason skorunun güvenilirliğine bağlıdır.

Çalışmamızda, kliniğimizde ince iğne prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alıp radikal prostatektomi yapılan hastaların, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru arasındaki uyumluluğu araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Prostat bezinin gelişimi intraüterin hayatta, gebeliğin 12. haftasında, fetal testislerden salınan androjenik hormonların artmasıyla başlar. Bu gelişim dihidrotestesteron (DHT) etkisinde gerçekleşir. DHT, 5-a-redüktaz enziminin aktivitesi ile testosterondan oluşur. Redüktazın yokluğunda prostat rudimenter halde kalır. Ürogenital sinüsün son kısmı olan üretradan tübüler yapıda epitel hücreleri, 5 ayrı grup şeklinde dışa doğru çıkıntı yaparak büyürler. Bu tübüller etrafındaki mezankimal hücreler 16. haftadan itibaren hem aşağı, hem de yukarı, ejakülatuar kanalın ağzına komşu, müllerian tüberkül seviyesine doğru gelişmeye başlarlar. Bu çıkıntılardan dallanmalar ile glandüler yapılar oluşur; arasını fibromusküler doku sarar ve mesane, prostatik stroma ile devamlılık gösterir. Bütün bu üretral çıkıntı, müsküler-glandüler organı, dış tarafta ise fibromusküler dokudan kapsülü oluşturur.

22. haftanın sonuna doğru müsküler stroma kısmen gelişmiş olur. Prostatın 5 lobu (anterior, posterior, median ve 2 lateral lob) 5 epitelyal tomurcuktan gelişir. Bu loblar birbirlerinden ayrı başlayıp, daha sonra birbirlerini ayıran bir septa olmaksızın birleşirler. Ejakülatuar kanallar, verumontanumun bir kısmı ve asiner glandların bir kısmının (santral zon) Wolf kanalından köken aldığı düşünülmektedir (5-9).

Prostat, fibromusküler ve glandüler yapılardan oluşan erkek posterior üretrasını saran, mesanenin hemen inferiorunda yer alan bir organdır. Erişkinde prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubüloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Tersyüz edilmiş bir koni şeklindedir. Mesane boynu ile devamlılık gösteren bu bezin apeksi inferiordadır ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde uzanır. Prostat bezi, posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere 4 yüzeye sahiptir. Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve denonvillier fasyası ile ayrılmıştır. Vas deferens ve seminal vezikül posterior yüzeye komşudur. Anterior yüzeyi dar ve konvektir, apekten tabana doğru uzanır. Apekte puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Prostatik üretra, prostatı önden arkaya delerek geçer ve apeksin anterosüperiorundan çıkar (7).

Prepubertal dönemde bir gelişim kaydedilmeyen prostat, puberte ile birlikte morfolojik değişiklikler göstererek 25-30 yaşlarında erişkin prostat seviyesine ulaşır. Normal prostat dokusu, 18-20 g ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm derinliğindedir. Gland, fibromusküler elemanlarıyla devam eden bir fibromusküler stromaya sahiptir. Bu da mesane boynunun düz kasları ile bağlantılıdır. Bu fibromusküler stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, fibröz dokudan oluşan diğer bir fasya ile çevrelenir. Zengin venöz pleksusların gömülü olduğu bu fibröz doku, anteriorda puboprostatik ligament ile devam eder (7 9).

Prostat bezinin yaklaşık %30'u musküler doku, %70'i ise glandüler epitelden oluşmuştur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar, prostatik üretranın tabanına, verumontanum ile mesane boynu arasına drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır (8).

Anatomik olarak, Lowsley tarafından yapılan sınıflandırmada, prostat glandı, anterior lob, posterior lob, median lob, sağ lateral lob ve sol lateral lob olmak üzere 5 loba ayrılmıştır (10). Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra McNeal 1968'de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zon olmak üzere 3; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır (11). Bu bölümler transrektal ultrasonografi yardımı ile net bir şekilde gösterilebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı bölen açıda tranzisyonel zonun kanalı oluşur. Bu kanal preprostatik sfinkterin altından posterior ve laterale doğru geçer.

Normal olarak tranzisyonel zon prostat bezinin %5 ile %10'unu oluşturur. Ayrı bir fibromusküler doku bandı tranzisyonel zonun prostatın diğer kısımlarından ayırır. Bu doku transrektal ultrasonografi ile görülebilir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) genellikle tranzisyonel zondan kaynaklanır (11). BPH, fibromusküler bandı adenom enükleasyonu sırasında görülen cerrahi kapsüle doğru basar. Yine prostat adenokarsinomlarının yaklaşık %20'si tranzisyonel zonda görülür.

Santral zon, ejakülatuar kanal kompleksini başladığı seminal vezikül ve vaz deferens hizasından verumontanuma kadar sürer. Prostat bezinin %25'ini oluşturur. Santral zonun Wolfian kanaldan orijin aldığı öne sürülmüştür. Ejakülatuar kanal etrafında koni şeklinde

mesane tabanına kadar uzanır. Bezin bu kısmı ürogenital sinüsten köken alan prostatın diğer kısımlarından yapısal ve immünohistokimyasal olarak farklıdır. Bundan dolayı diğer zonlarda oluşan kanserler tarafından infiltre edilebilirse de tüm prostat adenokarsinomlarının yaklaşık %5'i santral zonda görülür(6).

Periferal zon prostat dokusunun büyük çoğunluğunu (%70) meydana getirir. Prostatın posterior ve lateral yüzeylerini oluşturur. Kanalları prostatik (postsifinkterik) üretra boyunca prostatik sinüse açılır. Prostatik kanserlerin %75'i buradan köken alır (6-8, 10, 11). Ayrıca kronik prostatitte en sık etkilenen zondur.

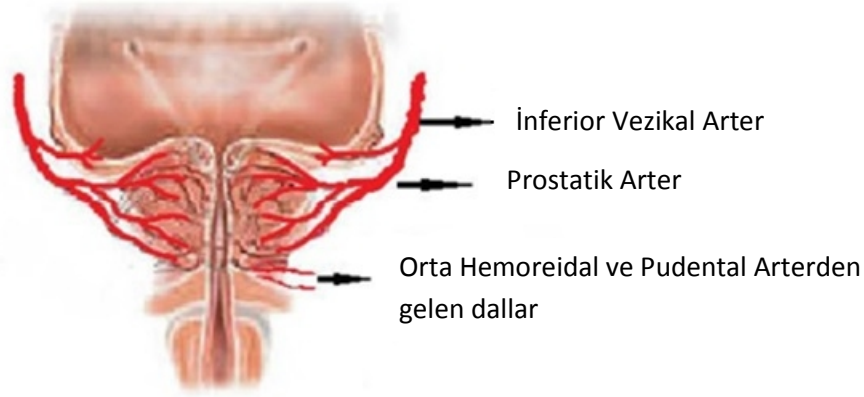
Anterior fibromüsküler stroma kalın bir konnektif doku kılıfı olup mesane boynundan başlayarak prostatın anterior yüzünü tümüyle kaplar. Orijini detrüsör kasıdır. Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur ve glandüler yapılar içermez (11).

Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemede fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir (11).

Prostatı oluşturan epitelyal hücreler 4 temel grupta incelenebilir:

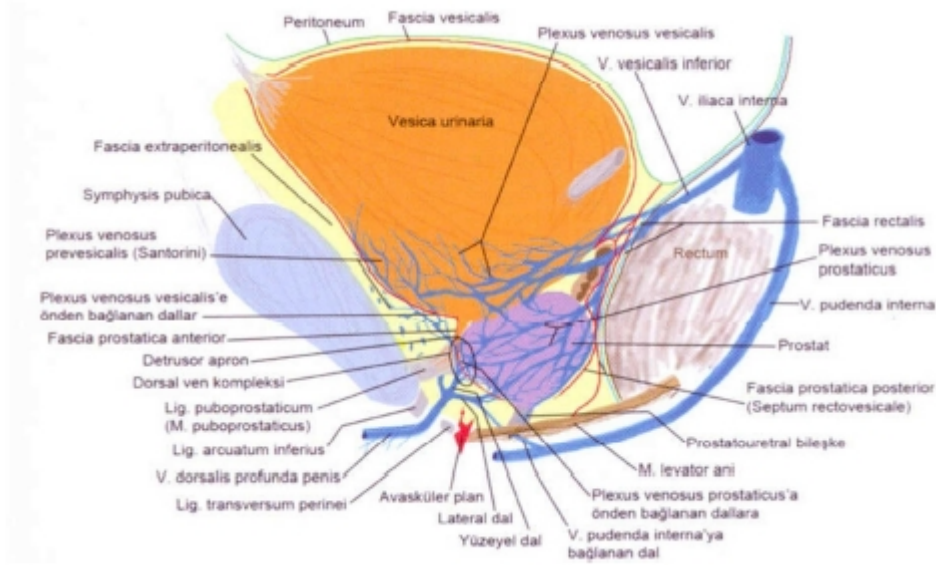
1. Prostatik asiner veya sekretuar hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAP) ve PSA' nın sentezlendiği hücrelerdir. Androjen reseptörü içerirler (12).
2. Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Androjen reseptörü yoktur. Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları sanılmaktadır (13).
3. Tranzisyonel epitel: Ekskretuar kanallar ve üretrada bulunur.
4. Endokrin-parakrin hücreler: Çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur. Bunlar,serotonin, kalsitonin, bombesin, somatostatin olarak sıralanabilir. Fonksiyonları tam olarak açıklanamamıştır (14).

Prostatın temel kan akımı internal iliak arterin bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, üreter alt ucuna ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 hizalarında prostata girer. İnternal pudental arter ve middle rektal arter de prostatın beslenmesine katkıda bulunan diğer arterlerdir (15). Prostatın arterleri şekil 2.1 de gösterilmektedir.



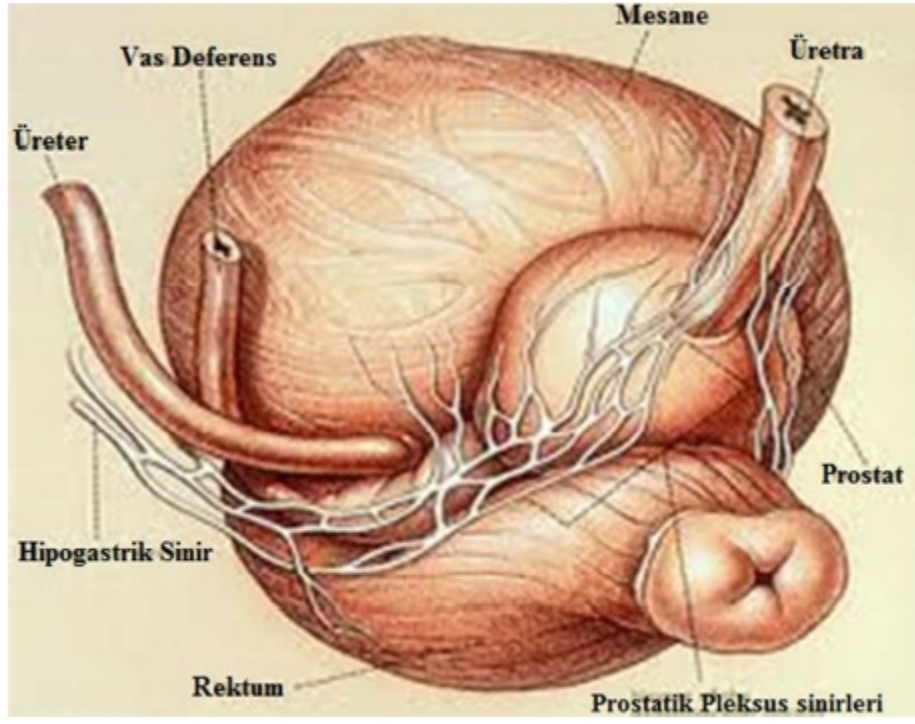
Şekil 2.1. Prostatın arterleri

Prostatı drene eden venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, süperiorda vezikal venöz pleksus posteriorda ise internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık gösterir (15). Prostatın venleri şekil 2.2 de gösterilmektedir.



Şekil 2.2: Prostatın venleri

Prostatın innervasyonu inferior hipogastrik pleksus vasıtası ile olur. Parasempatik lifler pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4 seviyesinden) köken alırlar. Prostatın musküler stromasına dağılırlar ve mesane kasları ile devam ederler. Sempatik sinirler tümüyle sekretuvarlıdır (15, 16). Prostatın sinirleri şekil 2.3 de gösterilmektedir.



Şekil 2.3: Prostatın innervasyonu

2.2 PROSTAT KANSERİ

2.2.1 Epidemiyoloji ve insidans

Prostat kanseri ülkemizde erkeklerde görülen kanserler arasında 1999 verilerine göre %5,2'lik oranla 1.sırada (17), kadın ve erkeklerde tüm kanserler içinde 2004 tarihli Gülhane askeri Tıp Akademisi (GATA) poliklinik verilerine göre %3,2'lik oranla 8. sırada (18), 2007 tarihli Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kayıtlarına göre ise %6,1'lik oranla 6.sırada (19) yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verilerine göre ise 2004-2006 yılları arasında erkeklerde en sık görülen kanserler arasında %10.9'luk oranla 2. sırada yer almaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık görülen kanser tipidir. ABD'de 2007 yılında 218.890 kişinin prostat kanseri tanısı alacağı ve bu vakaların yaklaşık 27.050 sinin öleceği tahmin edilmektedir (1).

Prostat kanserinin gelişme riski 50 yaşından sonra artmaya başlar. Erkek kardeşinde ya da babasında prostat kanser öyküsü olanlarda ise risk 40 yaşından sonra artmaya başlar. Prostat kanseri riski yaşın ilerlemesi ile doğru orantılı olarak artış gösterir ve ortalama tanı konma yaşı 60 yaş civarındadır. Prostat kanserinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bazı faktörler risk artışından sorumlu tutulmaktadır (20).

Dünyada prostat kanseri insidansı en yüksek Amerikalı zencilerde görülür. Bu insanlarda yaşam boyu prostat kanseri gelişme oranı %9,8 civarındadır. Amerikalı beyaz erkeklerde bu oran hafifçe düşük olup %8'dir. Çin ve Japonya'da prostat kanseri insidansı dünya geneline göre en düşük orandadır. Amerika'ya göç eden Japonlarda prostat kanser insidansı Japonya'da yaşayanlara göre daha yüksek olmakla birlikte Amerikalılara göre %50 daha düşüktür. Etnisiteye göre ortaya çıkan prostat kanser insidansındaki farkın nedeni açıklanamamıştır. Ancak beslenme, hormonal durum ve genetik faktörler etnisiteden kaynaklanan farkı açıklayabilir (21). Gelişmiş ülkelerde erkeklerde görülen kanserlerin yaklaşık %15'ini oluştururken, gelişmemiş ülkelerde bu oran %4'dür (22).

Prostat kanseri insidansı 22/100.000 oranıyla en yüksek İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Asya'da bu oran 5/100.000'dir. Bu coğrafik farklılığın güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalma ile ters bir korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Ancak bazı Afrika ülkelerinde yüksek prostat kanseri insidansının bildirilmesi bu hipotezi desteklememektedir (23).

2.2.2 Etiyoloji

Prostat kanseri başlangıcının ve progresyonunun kesin nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Birçok kanıt hem çevresel hem de genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir.

Prostat kanseri risk faktörleri arasında diyet ve içeriği giderek önem kazanmaktadır. Son çalışmalar göstermiştir ki diyetle birlikte likopen, vitamin D, vitamin E, hint safranı, fito östrojenler, resveratrol, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinden ve selenyumdan zengin besin maddelerinin, fruktoz içeren meyvelerin tüketimi, et, hayvansal yağlar ve kalsiyumdan zengin yiyeceklerin düşük oranda tüketimi prostat kanseri insidansını veya progresyonunu azaltmaktadır (24).

Obezite ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalardan bazıları obezitenin prostat kanseri riskini arttırdığını (25), bazıları ise azalttığını ortaya koymuştur (26). Obez hastalar diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve aterosklerozis gibi ek hastalıkları nedeniyle daha sık sağlık kuruluşlarında izlem altında olduklarından daha genç yaşta prostat kanseri tanısı almaktadırlar. Bu yüzden bu hastalar tanı anında, düşük PSA düzeylerine ve erken evre hastalığa sahip olmaktadır (27). Ayrıca literatürde, prostat kanserli obez hastalarda radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (28).

Diyabet ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış ve prostat kanseri riskinin diyabet tanısından birkaç yıl sonra arttığı, uzun süredir diyabet olanlarda ise prostat kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir (29). Literatürde bu sonucun nedenlerini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Diyabette, insülin rezistansının sonucu olarak hastalığın ilk evrelerinde insülin düzeyi yükselmekte ve diyabetin ilerlemesiyle ortaya çıkan pankreastaki beta hücrelerinin hasarı sonrasında insülin düzeyi normalin altına düşmektedir. İnsülinin prostat kanseri hücre kültürlerine etkisini araştıran invitro çalışmalarda, insülinin bu hücre kültürlerinin çoğalmasında pozitif yönde etkilediği ortaya çıkarılmıştır (30). Ayrıca artmış serum insülin düzeyinin prostat kanseri riskini ve prostat kanseri rekürrens riskini arttırdığı da gösterilmiştir (31).

Birinci dereceden yakınlarından birinde prostat kanseri öyküsü olanlarda risk 2 kat, ikiden fazla prostat kanseri öyküsü olanlarda ise risk 9 kat artış göstermektedir (32). Yemeklerle

alınan yağ oranının prostat kanseri riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür (33). Prostat kanserinden korunmaya yönelik kemopreventif etkili ajanların saptanması için çalışmalar sürmektedir. Finasterid ile yapılan prostat kanserini önleme çalışmasında %24,8'lik bir risk azalması bildirilmiştir (34). Ancak finasterid kullanan deneklerde yüksek dereceli prostat kanserinin görülme oranının plaseboya göre fazla olması finasteridin bir kemopreventif ajan olarak kabul görmemesine neden olmuştur. Bununla birlikte Finasterid kullanan hastaların devam eden takiplerinde yüksek dereceli prostat kanserinin bu erkeklerde daha yüksek bir oranda görüldüğüne dair bir bulguya rastlanmamıştır. Preklinik verilerde nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) prostat kanserinin oluşumunu engelleyebileceğine dair gözlemler nedeniyle yapılan bir çalışmada beş yıl boyunca ayda 30 tablet ve üzerinde NSAİİ kullananlarda prostat kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (35).

2.2.3 Patoloji

Prostat kanserlerinin %95'den fazlası adenokarsinomdur. Diğer %5'in %90'ı değişici hücre karsinomları ve kalanı nöroendokrin 'küçük hücreli' karsinomlar ve sarkomlardır (36). Histopatolojik derecelendirme prostat kanserinde önemli bir prognostik bulgudur. Pek çok derecelendirme sistemi arasında en yaygın kullanılan Gleason derecelendirmesidir (37). Mikroskop altında küçük büyütmede tanınan glandüler paterne dayanan bir sistemdir, sitolojik özellikler göz ardı edilir. Bu paternler 1 en iyi, 5 en kötü olacak şekilde sınıflandırılır. Gleason patern 1: nadir ve tanınması güçtür. Uniform şekil, boyut ve dağılımdaki asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Patern 2, patern 1'e çok benzer; asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir. Patern 3 en sık görülen paterndir, özelliği asinusların birbirlerinden farklı şekil ve boyutlarda oluşu ve mesafelerle ayrılmasıdır. Patern 4'ün karakteristik özelliği bezlerin füzyonudur. Patern 5'de ise glandüler yapı oluşturmeyen solid hücre tabakaları vardır. En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bu iki sayının toplamı ile Gleason skoru hesaplanır. Gleason skoru 2 ve 10 arası bir değer olur. 2–4 arası iyi diferansiye, 5–7 arası orta diferansiye ve 8–10 arası kötü diferansiye postat kanseri olarak sınıflanır. Gleason skoru bağımsız prognostik değere sahip bir parametredir (38). Bu sınıflandırmaya bazı değişiklikler yapılmıştır; örneğin 2005'te International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından güncellenmiştir. O kongrede önerilen bazı değişiklikler: 1. Transrektal iğne biyopsisi (TRİB) patolojisinde Gleason skor 2 4'ün kullanılmaması; 2. kötü differansiye olmuş paternler 3 yerine Gleason patern 4 olarak rapor edilmeli; 3. bütün kribriform paternler patern 4 olarak rapor edilmeli; 4. Tersiyer paternin TRİB'de kullanılması kabul görmüşken, radikal prostatektomi spesimeninde

kullanılması hala tartışmalıdır. Bu modifiye sınıflandırma sistemi Epstein tarafından revize edilmiştir ve online yayınlanmıştır (39).

Prostatik duktuslardan kaynaklanan prostat duktal adenokarsinomları tüm prostat kanserlerinin %0.4–0.8'ini oluşturur. Agresif tümörlerdir ve Gleason skoru 4+4 gibi değerlendirilmelidirler (40). Prostat skuamöz karsinomları %0.6 oranda izlenir. Bu tümörler PSA negatiftir ve kötü prognozludur. Prostat küçük hücreli karsinomları da çok nadir görülmekte olup diğerleri gibi agresif ve kötü prognozludur.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül bir lezyondur. Ayrıca PIN ve prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir. Mikroskopik olarak hiperkromazi, hücrel pleomorfizm ve nükleol belirginliği söz konusudur. Tanımlandığı dönemden beri 3 grupta sınıflanan PIN (PIN1, PIN2, PIN3) günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Eski sınıflamadaki PIN1 şu an düşük dereceli, PIN2 ve PIN3 ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmektedir. Prostat adenokanserlerinin %80-100'ünde PIN odakları mevcuttur (41). Ayrıca PIN tıpkı prostat kanseri gibi bezin periferik bölgesinde daha fazla görülmektedir (42). Yüksek dereceli PIN sonrası yapılan biyopsilerde prostat kanseri saptanma insidansı yüksektir (43). Zaman aralığı konusunda net bir fikir olmasada PIN sonrası rebiyopsi yapılması önerilmektedir (44, 45). Tüm bu verilere rağmen PIN'in klinik önemi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Mai ve arkadaşlarının yeni bir çalışmasında prostat biyopsisinde bir lobda tümör olup radikal prostatektomi yapılan hastaların biyopside tutulum olmayan karşı lobu patolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta yüksek dereceli PIN'in istatistiksel olarak anlamlı biçimde prostat kanserini öngörmediği bulunmuştur (46). Bir diğer çalışmada ise yüksek dereceli PIN olarak rapor edilen biyopsilerden sonra kanser riski %21.5, Benin prostat hiperplazisi (BPH) olarak rapor edilen biyopsilerden sonra ise kanser riskinin %23 olduğu bulunmuştur (47).

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) prostat iğne biyopsilerinde rapor edilen bir ifadedir. Yaygın olan fikre karşın aslında prekanseröz bir lezyon değildir. ASAP kendi başına biyolojik bir lezyon değil, yerine göre bir karsinom odağını, kanser ile karışabilecek benign bir lezyonu, PIN odağını ya da yakın kümelenmiş prostat bezlerini temsil edebilen tanımsal bir ifadedir. Literatürde prostat iğne biyopsilerinde ASAP oranı %1.5-10 arasında değişmektedir. 15,753 hastalık bir çalışmada ASAP oranı %7 olarak bulunmuştur (48).

2.2.4 Klinik bulgular

PSA'nın yaygın kullanılmadığı 1987 öncesi dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır. Prostat kanseri hastalarının hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Prostat bezinde meydana gelen büyüme, işeme disfonksiyonu semptomlarına yol açabilir. Bu semptomlar dizüri, sıkışma, nokturi, idrar sıklığında artma, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon gibi geniş bir yelpazede olabilir. Bu semptomların mesane boynunun fonksiyonel ya da mekanik olarak obstrükte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (49). Ancak hiçbirisi prostat kanserine özgül değildir. Brawn ve arkadaşları prostat kanserli hastalarda obstrüksiyon varlığının sağkalım üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (50). Ayrıca karsinom tipik olarak periferik lokalizasyondaki (%75-80) multifokal lezyonlardan geliştiğinden, hastaların %15-20'inde gelişen periüretral tranzisyonel zondaki malignansilerin dışında, küçük tümörlerden kaynaklanan mesane çıkımı obstrüksiyonu sık görülen bir durum değildir (51, 52). Hematüri hastaların %15'inden azında görülen bir bulgudur (53). Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu gelişir. Hematospermi de nadir bir bulgu olup hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile bağlantılıdır. Rektal tutulum, genelde prostat kanserinin geç lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın habercisidir. Rektal tutulum genelde denonvillier fasyası tarafından engellenir. Fakat rektal tutulum olduğunda bulgular rektosigmoid kanserin bulgularıyla benzerlik gösterir (54-56); konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve aralıklı diyare izlenebilir. Priapizm kavernoöz cisimlerin tümöral tutulumundan kaynaklanır. Bu tutulum ilerlediğinde penil endurasyon, ödem ve şişlik izlenebilir. Tümörün sefalik yönde ilerlemesi ve trigona invazyonu sonucu üreteral obstrüksiyon gelişerek anüri, oligüri, ödem, renal yetmezlik, üremi ve pulmoner ödem ile sonuçlanır (57).

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür (58). En sık kemik metastazı vertebralar (%74 en sık lomber ve torasik bölge), kaburgalar (%70), pelvis (60%), femur (%44) ve omuz (%41) bölgelerinde izlenir (59). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir (60). Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon olduğunda kord kompresyonu görülebilir. Akut spinal kord kompresyonu ürolojik bir acildir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda pelvik lenf düğümlerinin tutulumu ve iliak venlere bası neticesinde alt ekstremité ödemi görülebilir.

Metastatik hastalığın daha nadir görülen diğer bulguları arasında kanser hücrelerinin periüreteral lenfatikler boyunca yayılarak malign retroperitoneal fibroze yol açması, ektopik hormon üretiminden dolayı paraneoplastik sendromlar ve yaygın intravasküler koagulasyon yer alır. Visseral metastazı sıklıkla akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerde izlenir. İleri evrelerde paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagulasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen bir semptom kötü prognoz göstergesidir (58).

2.2.5 Tanı

Prostat kanserinde kullanılan en önemli tanı yöntemleri, PRM, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve PSA düzeyi ve PSA türevleridir. Histopatoloji ile kesin tanı prostat biyopsisi ile konabilir.

2.2.5.1 Parmakla Rektal Muayene

PRM, prostat kanseri tanısı ve evrelendirilmesi için kesin yapılması gereken bir değerlendirmedir. Prostat kanseri tanısında ilk başvurulmuş ve en temel tanı yöntemidir. Endürasyon, nodüller, yüzey düzensizliği, prostatın normal şeklinde bozulma ve muhtemelen de asimetri PRM'de prostat kanseri ile ilgili değişikliklerdir. Ayırıcı tanıda BPH, prostatit, geçirilmiş prostat cerrahisi, biyopsiye ikincil değişiklikler, prostat taşları, tüberküloz akılda tutulmalıdır.

Çoğu prostat kanseri prostatın periferik zonunda yerleşir ve hacmi yaklaşık 0,2 ml veya daha büyük olduğunda PRM ile tespit edilebilir (61). Bütün hastaların yaklaşık %18'inde PSA seviyesine bakılmaksızın yalnızca PRM ile şüphelenilerek prostat kanseri tanısı konur. PSA seviyesi 2 ng/ml ye kadar olup şüpheli bir PRM bulgusu olan hastalarda pozitif prediktif değeri %5-30 arasındadır (62). Şüpheli PRM bulgusu prostat biyopsisi için güçlü bir endikasyondur (63, 64).

Bir çok çalışmada PRM'de şüpheli nodüllerin %39-50'sinin biyopsi sonucunda malign olduğu ortaya konmuştur (65, 66). Yaklaşık 4900 hastayı içeren 15 serinin meta-analizi sonucu PRM'nin pozitif prediktif değeri %39 olarak bulunmuştur (66)

2.2.5.2 Prostat Spesifik Antijen

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin tanısında, tedavi planlamasında ve tedavi izleminde günümüz şartlarında bilinen en iyi tümör belirteçidir. Şüphesiz organa özgü karakteri nedeniyle prostata ait tüm klinik durumlarda seviyesi yükselebilir. Prostat spesifik antijeni ilk defa 1970 yılında prostat dokusunda gösterilmiş (67) ve 1971'de insan seminal plazmasından izole edilmiştir (68). 1979 yılında prostat dokusundan izole edilmiştir (69). Ancak klinik önemi 1980'li yıllarda prostat kanseri için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirildikten sonra anlaşılmıştır (70, 71). Aynı zamanda az konsantrasyonlarda normal ve malign meme dokusundan, anne sütünden, kadın serumundan, adrenal ve renal karsinomlardan da izole edilmiştir.

Seminal plazmada yüksek konsantrasyonda PSA (yaklaşık olarak 0.3-3 mg/ml) bulunmaktadır. Bu serumda bulunan değerin yaklaşık 1 milyon katıdır. Ejekülatta en yoğun bulunan prostat kaynaklı üç proteinden biridir. Seminal sıvıda PSA'nın ana yapısı 26 kDalton ağırlığında 237 aminoasitten oluşan polipeptid iskeleti içeren tek zincirli glikoproteindir. Kitle spektrometre yardımıyla yapılan ölçümlerde PSA'nın kütlesi yaklaşık olarak 28.4 kDalton olarak bulunmuştur.

PSA hem asinüslerde hem de duktal epitelde sentezlenir. Takiben prostatik kanalların lümenine salgılanır ve seminal sıvı içeriğinin önemli bir kısmını oluşturur. Epitelyal katman, bazal hücre katmanı ve bazal membran intraduktal PSA'yı kapiller ve lenfatik drenajdan ayırır. Prostatit veya kanser gibi durumlarda bu doğal bariyer etkilenir. Bunun sonucunda seruma PSA akışının arttığına ve PSA'nın yüksekliğine inanılır (72). PSA seminal veziküllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve buradaki esas görevi, ejakülasyonla ortaya çıkan seminal koagulumun likefaksiyonudur (73).

Pratik ve klinik olarak PSA organa spesifiktir, fakat kansere spesifik bir belirteç değildir. Bu nedenle prostatı etkileyen pek çok faktör PSA yükselmesine neden olmaktadır. Bu faktörlerin arasında BPH, travma, inflamasyon, idrar retansiyonu, enstrümantasyon, ejakülasyon, prostat masajı ve prostat biyopsisi yer almaktadır. Antiandrojenler, Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) analogları, 5 α - redüktaz inhibitörlerinin kullanımı, orşiektomi, prostatın cerrahi eksizyonu, radyoterapi gibi işlemler serum PSA düzeyini düşürür (74).

Diğer serin proteazları gibi PSA ilk önce aktif olmayan pro-pro peptit olarak üretilir. Salgılama yolunda ilerlerken endoplazmik retikulumda pre-pro-PSA'nın (264 amino asit) pre bölgesindeki 17 amino asitlik rezidüsü uzaklaştırılır. Takiben pro bölgesini oluşturan 7 amino asit dizisi daha uzaklaştırılarak aktif PSA oluşturulur. Pro-PSA, PSA'nın inaktif öncüsüdür (zimojen). Salgılanmayı takiben hK2 ile aktif hale getirilir (75-77). Serum PSA'sı yüksek oranlarda (%65-90) kompleks formunda izlenir. PSA'nın aktif tek zincirli formu, alfa1-antikimotripsin (ACT), alfa2-macroglobulin (AMG), pregnancy zone protein, protein C inhibitör (PCI) ve alfa1-antitripsin gibi ekstrasellüler ortamın bir çok ana proteaz inhibitörü ile stabil kovalent kompleksler oluşturur (78, 79). Kompleks PSA dışında izlenen serbest PSA (%10-35 oranında) ise prostat epitelyum hücrelerinden inaktif formda salgılanan (proteolitik aktivitesi olmayan) ve serumda ölçülebilen şeklidir. ACT ile kompleks yapan PSA ve serbest PSA serumda ölçülebilen formlardır. Kompleks PSA'nın atılımı karaciğer aracılığıyla olmaktadır. Prostat dokusundan salgılandıktan sonra PSA'nın serum yarılanma ömrü 2-3 gündür. Serbest PSA'nın yarılanma süresi 2-3 saat kadardır ve bu sürenin daha kısa olması serbest PSA'nın böbreklerden glomerüler filtrasyon yolu ile atılması ve antiproteazlarla kompleks oluşturulması ile açıklanabilir (80).

2.2.5.2.1 Prostat kanseri tanısında PSA

PSA'nın klinik kullanıma girmesinden önce %20'lerde olan tanı anında organa sınırlı olan hastalık yüzdesi, PSA'dan sonra %70-80'lere çıkmıştır (81). PSA için standart referans aralığı 0.0-4.0 ng/mL'dir (82). Catalona ve arkadaşları, PRM'si anormal veya PSA'sı 4 ng/mL'nin üzerindeki 1167 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada PSA'nın pozitif prediktif değerini %34.4, PRM'nin ise %21.4 olarak bulmuşlardır (83). PSA'nın duyarlılığı ise %71 olarak rapor edilmiştir. Önceden de belirtildiği gibi geleneksel olarak PSA'nın üst değeri 4 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Ancak bu sınır kesinlikle çok keskin ve güvenilir değildir.

2004 yılında Thompson ve arkadaşları tarafından yayınlanan Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışmasının sonuçları PSA'nın sadece prostat kanseri için sınırlarının zayıflığını göstermekle kalmamış güvenilirliğini de temelden sarsmıştır (84). Bu çalışmaya alınan toplam 18,882 erkekten plasebo kolundaki 9459'u ayrılmış ve yedi yıllık izlem sonucunda prostat biyopsisi yapılan 2950'sinin sonuçları incelenmiştir. Bu 2950 hastanın özelliği izlem süresi boyunca yapılan yıllık PRM'de anormal bulgu saptanmamış olması ve yine yıllık serum PSA seviyelerinin hiç bir zaman 4,0 ng/ml'nin üzerine çıkmamış olmasıdır. Bu hastaların 449'unda (%15,2) prostat kanserine rastlanmış ve bu prostat kanserlerinin 67'sinde (%14.9) Gleason

skoru 7 ve üzeri bulunmuştur. Hatta serum PSA seviyesi 0,5 ng/ml'nin altında olan erkeklerin %6.6'sında, 0.6-1.0 ng/ml olanların %10.1'inde prostat kanseri görüldüğü ortaya çıkmıştır. Üstelik çalışmada yapılan prostat biyopsilerinin %84.5'i artık günümüzde tercih edilmeyen ve prostat kanseri tanısında yeterli görülmeyen 6 bölgeden örnekleme yapılan sekstant tekniği ile yapılmıştır. Bu çalışma PSA'nın özgüllüğü ile ilgili endişeleri haklı çıkarmış ve bazılarının kabul ettiği PSA için üst sınır olan 2.6 ng/ml'nin bile zannedildiği kadar güvenli olmadığını ortaya koymuştur. (Tablo 2.1). Bu nedenlerle son 10 yılda PSA'nın özgüllüğünü artırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Buradaki amaç kansere sahip olan ve olmayan hastaların bu testle doğru bir şekilde belirlenmesidir. Buna göre; yaşa özgü PSA üst sınırları, PSA hızı, PSA ikileme zamanı, PSA dansitesi, PSA tranzisyonel zon dansitesi, serbest ve total PSA değerleri gibi modifikasyonlar getirilmiştir.

Tablo 2.1. Düşük PSA değerleri ile Prostat kanseri arasındaki ilişki.

PSA (ng/ml)	PCa risk	Gleason ≥ 7 PCa risk
0 - 0,5	% 6,6	% 0,8
0,6 – 1	% 10,1	% 1,0
1,1 – 2	% 17,0	% 2,0
2,1 – 3	% 23,9	% 4,6
3,1 – 4	% 26,9	% 6,7

2.2.5.2.2 Yaşa özgü PSA

Yaşa özgü PSA kavramı, ilk olarak Oesterling ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. PSA'nın tanıdaki etkinliğini arttırmaya yönelik yöntemlerden biridir. Bu çalışmada yaşa özgü PSA aralığı kullanılarak genç yaştaki hastalarda kanser tanısında duyarlılığın arttığı, yaşlı hastalarda ise klinik olarak önemsiz kanser tanısından kaçınmada özgüllüğün arttığı bildirilmiştir (85). Oesterling ve arkadaşları tarafından ortaya konulan yaşa özgü PSA referans aralıkları şu şekildedir; 50 yaş altında 0-2.5 ng/mL, 50-59 yaş grubu için 0-3.5 ng/mL, 60-69 yaş için 0-4.5 ng/mL ve 70-79 yaş için 0-6.5 ng/mL (85). Catalona ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 70- 79 yaş grubunda yaşa özgü PSA aralığı kullanıldığında biyopsi sayısında %44 azalma sağlanmakta ancak organa sınırlı kanserlerin %47'si atlanmaktadır. Bu atlanan hastaların %90'ının orta ve kötü diferansiye, diğer bir ifade ile klinik önemi olan tümörü olduğu ve yaşam beklentisi 10 yıl ve fazla olan 70-72 yaş arasındaki

hastaların tedavi edilmezlerse kanserden etkilenebilecekleri ileri sürülmüştür (86). Bu sonuçlar yaşa özgü PSA'nın tarama ve tanı için şu anda güvenli olmadığını göstermektedir.

2.2.5.2.3 PSA Dansitesi

Prostat kanseri tanısında kullanılan PSA türevlerinin en eskisi olan PSA dansitesi (PSAD), ilk kez 1992 yılında Benson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (87). Kanser dokusunun BPH dokusundan daha fazla PSA salgılayacağı fikrinden yola çıkılmıştır. Amaç PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesidir. Serum PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile elde edilir. Benson ve arkadaşları çalışmasında prostat kanserinin BPH'dan ayırımında üst sınır değeri 0.15 (> 0.15 iğne biyopsi endikasyonu) olarak önerilmiştir.

Normal prostat epitelinin gram başına ortalama 0,1 ng/mL, BPH dokusunun 0.3 ng/mL, kanser epitelini ise 3.5 ng/mL PSA salgıladığı gösterilmiştir (80). Catalona ve arkadaşları PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PSAD için 0.15 ng/ml sınır alınarak yapılan biyopsilerde, kanser kaçırma oranının %50'ye kadar çıkabileceğini bildirmişlerdir. Bu da PSAD'nın kullanımını sınırlamaktadır (88).

2.2.5.2.4 Serbest PSA ve serbest/total PSA oranları

Serbest/total PSA (s/T) oranı en fazla araştırılan ve klinik kullanımda BPH'dan Prostat kanserini ayırmada en çok kullanılan parametredir. Bu oran PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olup, PRM de özellik olmayan hastalar için prostat kanseri riskini belirlemede özgüllüğü arttırmak için kullanılır. Prospektif çok merkezli bir çalışmada s/T PSA <0.10 olan erkeklerin %56'sın da, s/T PSA >0.25 olan erkeklerin ise yalnızca %8'in de biyopsi sonrası prostat kanseri bulunmuştur (89). Serbest PSA ve s/T PSA oranının ortam ısısı ve prostat büyüklüğü gibi pek çok parametreye göre değişim göstermesi, bu parametrenin dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir (90). Bilinmesi gereken bir diğer nokta ise, s/T PSA oranı, total PSA >10 ng/ml olduğunda veya prostat kanseri tanısı olan hastada kanser takibi amacıyla kullanılmaması gerektiğidir.

Catalona ve arkadaşlarının bir çalışmasında eşik değer olarak 0.25 kabul edildiğinde, serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış ve %95 kanser saptama oranı elde edilmiştir (91).

2.2.5.2.5 PSA hızı

Prostat spesifik antijen hızı da (PSAV), PSA'nın kanser tanısındaki özgüllüğünü artırmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. PSA'nın zaman içindeki artışının ölçümüdür.

İlk olarak Carter ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, en az 2 yıl içerisinde, en az 3 PSA bakılarak hesaplanan PSA hızının 0.75 ng/mL ve üzerinde olması %95 özgüllük ve %72 duyarlılıkla prostat kanserini saptadığı gösterilmiştir (92).

Smith ve arkadaşlarının yaptığı prospektif tarama çalışmasında, PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan hastalarda PSA'daki artışın 0.75 ng/mL/yıl üst sınır değeri alındığında prostat kanseri tanısı konulmasında duyarlılık %79, özgüllük %66 olarak bulunmuştur (93). Bu çalışmada PSA>4 ng/mL olan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %63 ve %62'dir. Bu sonuç, PSA hızının daha çok PSA değeri 4 ng/mL altında olan hastalarda yararlı olacağını düşündürmektedir. Ancak 2006 yılında yapılan çalışmalarda PSA<4 ng/ml olan hastalarda yıllık normal artışın 0.4 ng/ml/yıl olması gerektiği Loeb ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (94). Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama Çalışması (ERSPC), PSA hızının düşük PSA değerlerinde erken evre prostat kanserini saptamak için yeterli bir tarama aracı olmadığı bildirmiştir (95). Prostat spesifik antijen hızından maksimum yararlanmak için 12-18 ay arasında en az 3 ölçüm yapılması önerilmektedir (95).

PSA'nın prostat hacmiyle birlikte değişkenlik göstermesi, PSAV'nin prostat kanseri tanısı koymakta ki rolünü sınırlamaktadır. PSAV tanı koymaktan ziyade prostat kanseri nedeniyle tedavi edilen hastada prognostik role sahiptir (96).

2.2.5.2.6 PSA ikileme zamanı

PSA ikileme zamanı (PSADT), zaman içinde PSA hızında ki göreceli değişiklikleri temsil eder ve PSA değerinin ikiye katlanması için gereken zaman olarak tariflenir. PSADT, tümör hacmiyle ilişkili olan PSAV'nin aksine, tümörün doğal büyüme hızının hesabını içerir ve logaritmik analiz gerektirir (97).

Hesaplanması ise;

$$DT = \log_2[(\log sPSA - \log iPSA)/t]$$

t:ay cinsinden ilk ve son psa ölçümleri arasındaki zaman

iPSA: İlk ölçüm değeri

sPSA: Son ölçüm değeri

Aynı PSAV gibi prostat kanseri tanısı koymakta ki rolünden ziyade tanısı konan hastalarda prognozu öngörmeye payı vardır (96). Tümörün biyolojik davranışını yani prognozu öngörmeye PSADT, mutlak PSA değerinden daha faydalıdır (96). Pruthi ve arkadaşları radikal prostatektomiye takiben saptanan kısa PSADT ile tümörün agresifliğini belirleyen kapsüler tutulum, gleason 4-5 hastalık ve lenf nodu tutulumu arasında korelasyon bulmuşlardır (98). PSADT'nin prognostik önemini araştıran ilk makalede D'Amico ve Hanks definitif radyasyon tedavisini takiben biyokimyasal nüks meydana gelen 22 hastada kısa PSADT ile klinik olarak hızlı kötüye gidiş arasında ilişkiyi gözlemlemişlerdir (99). Aktif izlemde ki hastalarda PSADT, tedaviye başlama zamanı hakkında fikir verebilmektedir. McLaren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aktif izlemde ki T1-2 evrede olan 113 hasta median 21 ay takip edilmiş. PSADT<18 ay olanların %50'sin de 6 ay içerisinde klinik ve/veya evre de progresyon gözlenmiş ve tedaviye başlanmış. Bu hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %92 ve %68 olarak bulunmuş. Takip boyunca hiçbir hastada hastalığa bağlı ölüm görülmemiş (100). Ölçüm zamanlarına bağlı olarak PSA değerlerinde ki dalgalanmalar, PSADT kullanımını sınırlamaktadır. Özellikle aktif izlemde olan hastalarda PSADT değerinin takibin erken dönemlerinde belirlenmesi, izlem süresince bulunacak diğer PSADT değerlerinden farklılık gösterebileceğinden tavsiye edilmemektedir (101).

Definitif tedaviyi takiben meydana gelen biyokimyasal nüks sonrası klinik olarak kötüye gidiş ile PSADT arasında, 1990 yıllarda korelasyon saptanmış (99, 102) ve takiben eden yayınlarda özellikle küratif radyoterapi başarısızlığı sonrası hastalığın nüks etmesi yanı sıra nüks etme şekli için de öngörücü olarak PSADT tanımlanmıştır (103- 105). Okotie ve arkadaşları radikal prostatektomiye (RP) takiben biyokimyasal nüks sonrası PSADT < 6 ay olanların PSADT daha uzun olanlara kıyasla kemik metastazı görülme ihtimalini anlamlı ölçüde ($p=0.007$) yüksek bulmuşlardır (106). Başka bir çalışmada ise RP'yi takiben nüks gelişen hastalarda PSADT < 12 ay olanlara erken dönemde başlanan androjen ablasyon tedavisinin (AAT) metastaz gelişmesini belirgin geciktirdiği ve PSADT'nin nüks sonrası hormonal tedavinin zamanlaması hakkında belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir (107).

Kastrasyona dirençli ileri evre veya metastatik hastalıkta PSADT'nin bağımsız bir öngörücü olmadığının Loberg ve arkadaşları tarafından gösterilmesine rağmen, androjen duyarsız hastalığın başlangıcında belirgin kısalan PSADT daha agresif hastalığı düşündürmektedir (108). Bu hastalarda PSADT zaten belirgin kısalmış olarak bulunacaktır. Bu hasta grubuyla

ilgili yapılan çalışmaların birçoğu androjen duyarlılığı sonrası kemoterapiye verilen cevabın başarısını ölçmeye yöneliktir. PSADT hesaplanması için günümüzde kabul edilen yöntem; PSA da en az 0.2 ng/ml artış ile her üç ayda bir olmak üzere en az 3 kez ölçülen PSA değerlerinin kullanımı şeklindedir (109). Fakat çok sayıda çalışmaya rağmen hala uygun PSA ölçüm zamanları ve sayıları standardize edilememiştir (110).

2.2.5.3 Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Prostat kanserinin kesin tanısı patolojik olarak konulur. Prostat biyopsisi endikasyonları PSA değerinin yüksekliği ve/veya PRM'de prostat kanseri şüphesidir. Prostat biyopsisi kişide kanser şüphesi varsa ve tedavi gerekecekse yapılmalıdır.

Biyopsinin kontraendikasyonları kanama diatezi, perirektal abse, rektum kanseri ve biyopsi öncesi 6 haftalık sürede geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Biyopsinin transrektal yoldan gerçekleştirilmesi şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi nedenlerle sakıncalı veya imkansız ise, biyopsi transperineal yoldan gerçekleştirilebilir.

Sistemik biyopsi ise ilk kez Hodge ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup 6 bölgeden alınan sextant biyopsi tekniği olarak bildirilmiştir (111). Bu yöntemle parasagittal olarak bezin her iki tarafında taban, orta ve apeks kısımlarından toplam 6 örnekleme yapılır. Sextant tekniğinin kullanımıyla prostat biyopsisinin duyarlılığında artış yakalanmıştır. Sextant biyopsi tekniğinin kazandırdığı olumlu gelişmelere rağmen yetersiz olduğu zaman içinde fark edilmiştir. Bu yöntemin temel eksikliği prostat kanserinin en sık köken aldığı periferik zon yetersiz örnekleme ve farklı prostat hacimlerini kompanse edecek esnekliğinin olmamasıdır. Keech ve arkadaşlarının çalışması ikinci kez sextant biyopsi alınan hastalarda %20 oranında prostat kanseri tanısı koyulduğunu göstermiştir. Ayrıca prostat hacmine göre alınacak örnek sayısı ile de ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 50 gramdan büyük prostatlarda 18 örnek alınması önerilmiştir (112). Aynı çalışmada cerrahi sonrası patolojilerle karşılaştırma yapılmış ve alınacak örnek sayısının artırılmasının, tanı oranında düzelmeye ek olarak Gleason skorunun da daha doğru tanımlanmasını sağladığı gösterilmiştir. Tranzisyonel zondan rutin biyopsi alınıp alınmaması da tartışma konusu olmuştur. Tranzisyonel zon biyopsilerinde prostat kanseri tanısı konma oranları literatürde % 2–31 arasında bildirilmektedir. Bu konudaki güncel bilgiler tranzisyonel zon odaklı biyopsilerin tanı değerinin düşük olduğu (113) ve ilk biyopside tranzisyonel zon örnekleme gereksiz olduğu yönündedir. Ancak

özellikle PSA değeri yüksek ve ilk biyopsisi negatif olan hastalarda, ikinci biyopside tranzisyonel zonun örneklenmesi önerilmektedir (114).

Tartışmalı bir diğer konu TRUS ile saptanan lezyonlardan ek örnekleme yapılması gerekliliğidir. Rietbergen ve arkadaşlarının yaptığı 1546 hastalık çalışmada bu lezyonlardan örnek alınmaması halinde %5 oranında kanserin atlanacağı bildirilmiştir (115). Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından yapılan daha güncel bir çalışmada ise standart 10 kor biyopsi tekniği uygulanan hastalarda hedefe yönelik örnekleme yapılmamasının tanı oranlarında farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (116).

2.2.6 Prostat Kanserinde Evreleme

Klinik evrelemede PRM, TRUS eşliğinde biyopsi, PSA ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Günümüzde UICC (Union International en Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.2).

Prostat kanserinde klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır. Patolojik evrelendirme ve klinik evrelendirme aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur, pT2'den başlar.

PRM, prostat kanserinin lokal yayılımını değerlendirmek açısından rutin olarak yapılmalıdır. Evrelemede PRM'nin kullanımı ilk defa Whitmore tarafından tarif edilmiş (117).

Tablo 2.2. 2009 AJCC ve UICC TNM sınıflama sistemi

TNM	Primer Tümör (T)
T_x	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T₀	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.
T₁	Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor, görüntülenemiyor.
T_{1a}	Tümör, rezeke edilen dokunun <%5'inde insidental olarak mevcut
T_{1b}	Tümör, rezeke edilen dokunun > %5'inde insidental olarak mevcut
T_{1c}	Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (Ör. Yüksek PSA).
T₂	Tümör prostat dışına çıkmamış.
T_{2a}	Tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı.
T_{2b}	Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor.
T_{2c}	Tümör her iki lobu da kaplıyor.

T3	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor.
T3a	Kapsül dışına taşma (tek taraflı ya da çift taraflı).
T3b	Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor.
T4	Tümör fiksye ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvis duvarı).
	Bölgesel Lenf Düğümleri (N)
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var
	Uzak Metastaz (M)
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiçbir şekilde değerlendirilmemiş).
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümlerinde metastaz
M1b	Kemiklerde metastaz var
M1c	Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölgelerde metastaz var.

Serum PSA değerinin klinik ve patolojik evre ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmişse de, hasta bazında PSA tek başına evreleme amaçlı yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (118).

TRUS eşliğinde yapılan iğne biyopsisi prostat kanserinin tanısında en önemli basamağı oluşturur. Fakat lokal evreleme açısından PRM ile TRUS arasında belirgin bir fark yoktur (94). Sadece seçilmiş vakalarda nörovasküler demet veya seminal vezikül invazyonu TRUS eşliğine direkt biyopsi ile tespit edilebilir.

Prostat kanserinde lokal yayılımı belirlemek için çeşitli nomogramlar üretilmiştir. Bunlardan en çok popülerize olanı Partin nomogramıdır (118). Bu nomogram yaş, serum PSA değeri, biyopsi Gleason skoru ve PRM ile belirlenen klinik evre verilerini kullanarak patolojik evreyi organa sınırlı, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu tutulumu gruplarına ayırarak predikte etmektedir.

Kemik sintigrafisi prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarını tespit etmekte kullanılan en duyarlı metodlardan biridir (119).

PSA seviyesi >20 ng/ml, Gleason skoru 8-10 arasında olan hastalarda lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir (120). Magnetik rezonans

görüntülemenin (MRG), lenf nod tutulumunu değerlendirmek açısından BT'ye üstünlüğü yoktur. Daha çok ekstraprostatik hastalığın değerlendirilmesinde kullanılır.

2.2.7. Prostat kanserinde tedavi

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve greydi hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi göz önüne alınarak hastalığın evresine göre planlanmaktadır.

Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize (T1-T2), lokal olarak ilerlemiş (T3-T4) veya ileri evre metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir.

2.2.7.1 Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Klinik olarak organa lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri aktif izlem, radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapidir.

2.2.7.1.1 Aktif İzlem

Aktif izlem yöntemi, organa sınırlı düşük riskli hastalıkta, gereksiz tedaviyi, kür şansını kaybetmeyecek şekilde ertelemektir. Günümüzde aktif izlemle ilgili hasta takip verileri ve çalışmalar 10 yıldan daha az bir süreye uzanmaktadır. Burada önemli olan nokta hasta seçimidir. Seçilecek hastalar için temel kural hastanın yaşa özgü yaşam beklentisinin hastalığa özgü yaşam beklentisinden uzun olması gerekliliğidir. Epstein ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmada bir hastanın düşük risk grubuna kabul edilmesi için kriterler belirlemişlerdir. Bu çalışmada biyopsideki tümör hacminin 0.2 ml'den az olmasının klinik önemi olmayan kanseri öngörmede anlamlı bir parametre olduğu gösterilmiştir. Ayrıca biyopsideki hiç bir Gleason paterninin 4 ya da 5 olmaması gerektiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada ortaya çıkan bir sonuç PSAD'nin 0.15 ve altında olmasının klinik olarak önemi olmayan kanseri göstermede en değerli parametre olduğudur. Yine Epstein tarafından belirtilen klinik önemi olmayan kanseri öngörmede iki önemli parametre prostat biyopsisinde 2'den fazla bölgede tutulum olmaması ve tutulan örneğin %50'sinden azında tümör olması gerekliliğidir (121). D'Amico ve arkadaşları ise düşük risk grubu olarak Gleason skoru 6 ve altında olan, klinik evresi T1c veya T2a olan ve serum PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında olan hastaları tanımlar (122).

Prostat kanserinde tümörün agresifliğini önceden belirleyebilecek bir parametre eksikliği, aktif izlem için en büyük handikaplardan biridir. Toronto'dan bildirilen prospektif aktif izlem

alışmasında 8 yıl süreyle izlenen 299 hastanın 66'sında (%22) ortalama 64 ayda progresyon saptanmış ve bunların 24'ne radikal prostatektomi yapılmıştır. Bu hastaların 14' (%58) pT3 evresinde bulunmuştur (123). Yani progresyon saptanan hastaların yarısından fazlası şifa şansını kaçırmıştır.

Aktif izlemde hasta takibi, genellikle üç ayda bir kez tekrarlanmak üzere; PRM, PSA ve en önemlisi yılda bir tekrar biyopsilere dayanmaktadır (124-127).

İzlemde tedaviye geçme kriterleri daha eksik olarak tanımlanmasına karşın, çoğu çalışmacının hemfikir olduğu noktalar; PSADT'nin 2-4 yıl arasında bir değere gelmesi (128), 1 ile 4 yıl içerisinde tekrarlanan biyopside gleason skorunun 7'den büyük olması, anksiyeteye dayalı olarak hastanın tedaviye geçme isteği. Bu son kriter tedaviye geçişte %10'luk bir etkinliğe sahiptir (129).

2.2.7.1.2 Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi (RP) ilk kez Young tarafından 1905 yılında perineal yaklaşım ile tarif edilmiştir. Retropubik yaklaşımın öncülüğünü ise Thomas Millin 1940'lı yıllarda yapmıştır (130). Retropubik yaklaşım ile prostat ve pelvik lenf nodlarına eř zamanlı yaklaşım mümkündür ancak kanama riski daha fazladır. Perineal yaklaşım ile pelvik lenf nodları için ayrı bir insizyona ihtiyaç vardır ancak bu girişimde kanama riski daha azdır. Ayrıca günümüzde pelvik lenf nod disseksiyonu laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Perineal yaklaşım özellikle obez hastalarda avantajlı olabilir. İlk zamanlarda retropubik yaklaşım operasyon sırasında yüksek kanama oranları, perioperatif morbidite ve tümörün tamamen ıkarılamama riski sebebiyle yaygınlaşmamış ancak 1970'li yıllardan itibaren özellikle Walsh'un çalışmaları ile retropubik bölgenin anatomisinin daha iyi ortaya konulması neticesi hem cerrahların tmrl dokuyu tamamen çıkarma konusunda başarıları artmış ve hem de perioperatif morbidite azalmıştır. Dorsal ven kompleksi anatomisinin ortaya konulması operasyon sırasında hemostazın sağlanması için olanak vermiş böylece kanamasız bir alanda ince disseksiyon yapma olanağı sağlamıştır.

Pelvik pleksus ve korpus kavernozumlara giden dallarının anatomisinin öğrenilmesi ile operasyon tekniğinde yapılan modifikasyonlar cinsel fonksiyonun korunabilmesine olanak vermiştir. Periprostatik anatomiye olan hakimiyetin artması geniş cerrahi sınırlar ile eksizyona

olanak vermiştir. İnce apikal ve mesane boynu diseksiyonu ile vezikoüretral anastomozun kolaylıkla yapılabilmesi mümkün olmuştur (130).

Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. Radikal prostatektomi bu operasyon ile kür sağlanabilecek ve bu kürden yararlanabilecek kadar uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanmalıdır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen T1- T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl için ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir (131-133). Radikal prostatektomi sonrası rekürrens en sık postoperatif birinci yıl içinde gerçekleştiği, bunun da muhtemel sebebinin hastaların klinik olarak düşük evrelendirilmeleri olduğu bildirilmiş ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz takip oranlarının kür sağlanan hastaların oranını göstereceği bildirilmiştir (134).

2.2.7.1.3 Radyoterapi

Eksternal radyoterapi (RT) günümüzde lokalize prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomiye eşdeğer kontrol oranları sunmaktadır. Radyoterapi 1960'lı yıllardan beri prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. İlk başlarda perineal ve intraüretral radyoizotoplar kullanılan bu yöntemde, lineer akseleratörlerin devreye girmesiyle belirgin bir gelişim yaşanmıştır. Günümüzde üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi teknikler sayesinde morbidite azaltılmış ve radikal prostatektomiye benzer kanser kontrol oranları sağlanmıştır.

Teknik olarak radikal radyoterapide hastalara genellikle toplam 6800-7000 rad radyoterapi uygulanır. Pelvik lenf nodları ise 4500-5000 rad ile ışınlanır. Tedavi yaklaşık 6-7 hafta sürer (135). Modern yüksek enerjili lineer akseleratörler ve 3 boyutlu konformal tedavinin kullanılmasıyla morbidite oldukça düşmektedir (39, 136).

Önceden alınmış pelvik radyoterapi, aktif inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), kronik diyare ve düşük mesane kapasitesi, radyoterapi tedavisinin kontraendikasyonları arasında sayılabilir.

Eksternal radyoterapinin lokalize prostat kanseri tedavisindeki sonuçlarını değerlendirirken, prostat kanseri ve doz ilişkisi mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Konvansiyonel radyoterapide kabul edilemeyecek yan etkiler nedeniyle 70 Gy üzeri dozlar verilemez. Zietman ve arkadaşları tarafından bildirilen 1044 hastanın uzun dönem konvansiyonel radyoterapi tedavisi sonrası sonuçlarında 10. yılda biyokimyasal kontrol evre T1 ve T2 hastalarda %40, evre T3 ve T4 hastalarda %33 olarak bulunmuştur (135). Bu düşük oranlar şüphesiz düşük doza bağlıdır. Kupelian ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında T1-2 lokalize protat kanserli hastaları verilen tedavilerine göre; <72 Gy , >72 Gy eksternal radyoterapi ve RP yapılanlar olarak 3 gruba ayırmış. Beş yıllık takip sonrasında biyokimyasal nüksüz surveyi sırayla; %51, %81, ve %81 olarak bulmuşlar (p<0.001) ve 72 Gy'den düşük verilen dozun belirgin kötü sonuçlar doğurduğunu belirtmişlerdir (137).

2.2.7.1.4 Brakiterapi

Brakiterapi veya radyoaktif izotop implantasyonu teorik olarak konvansiyonel radyoterapiye oranla prostat dokusuna daha fazla ışın verilirken komşu organların daha az ışına maruz kalmalarına olanak verir. Yüksek intraprostatik doz da daha az komplikasyon ile daha etkili tümör sterilizasyonunu sağlar. Açık cerrahi ile pelvik lenf nodu diseksiyonunu takiben kalıcı radyoaktif iodin (I125) implantı yerleştirilmesi 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılıyordu.

Brakiterapi uygulanan hastaların izleminde ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir PSA ölçümü ve PRM yapılmalıdır. PSA seviyesinin 0.5 ng/ml altına düşüşü 4 yıla kadar uzayabilir (138). Tedavi başarısızlığı için PSA'nın en düşük (nadir) değerinden sonra birbirini takip eden 3 ölçümde PSA'nın yükselmeye devam etmesi kabul edilir. Başarısızlığın başlangıcı ise, yükselmenin başladığı tarih ile PSA nadir tarihinin ortası kabul edilmektedir (139). Radyoterapi sonrası izlem sırasında görülen PSA sıçramalarının takipte sorun yarattığı bir gerçektir. Etiyolojisi bilinmeyen PSA sıçramalarının tedavi sonrası prostatta meydana gelen inflamatuvar değişikliklerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (140). PSA sıçramalarında en göze çarpan farklılık yaş faktörüdür (141). Bu sıçramaların ileri yaş hastalarda daha az olduğu ortaya konulmuştur. Diğer faktörler ve PSA sıçramaları arasında bir bağ bulunamamıştır.

Brakiterapi lokalize prostat kanseri tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Düşük risk grubundaki hastalarda monoterapi olarak tercih edilirken orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda eksternal radyoterapi ile kombine kullanılır. Radge ve arkadaşlarının çalışmasında bu iki tedavi şekline biri uygulanan, PSA seviyeleri 2-10 ng/ml arası hastalarının 12 yıllık sonuçları bildirilmiştir (138). Sadece brakiterapi alan grupta hastalıksız sağkalım oranı %66, eksternal radyoterapi + brakiterapi alan hastalarda ise bu oran %79 olarak bulunmuştur.

Hastaliksız sağkalım oranlarının sadece düşük risk değil, yüksek risk grubunu da içeren eksternal radyoterapi + brakiterapi grubunda daha yüksek olması, eksternal radyoterapinin başarıya belirgin katkısına işaret etmektedir. Potters ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları 12 yıllık brakiterapi sonuçlarında ASTRO kriterlerine göre PSA kontrolünü düşük risk grubunda %91, orta risk grubunda %80 ve yüksek risk grubunda %66 olarak bulmuşlardır (142).

2.2.7.2 Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde Tedavi

Bu grup hastalar hem teşhis hem de tedavi açısından en çok tartışılan hasta grubudur. Eldeki tüm görüntümler yöntemlerine rağmen klinik T2 olan tümörlerin %43-75'inin aslında T3, klinik T3 olan tümörlerin ise %17-30'unun aslında T2 olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bu grup hastalarda en uygun tedavi seçeneği de net değildir. Bu hastalarda kansersiz sağ kalımı sağlayabilmek için kastrasyon tedavi seçeneğidir (143).

Radikal prostatektomi bu hasta grubunda sınırlı bir yere sahiptir (144). Artmış cerrahi sınır pozitifliği riski ve lenf nodu ve/veya uzak metastaz nüks ihtimali cerrahi alternatifini sınırlandırmıştır (145, 146). Hasta seçimi oldukça zordur. Hastalarla cerrahi sonrası ek tedavi gereksinimi mutlaka konuşulmalıdır. European Association of Urology (EAU) kılavuzlarına göre; özellikle genç ve yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan, Gleason $\leq$ 8 ve PSA $<$ 20 olan hastalara cerrahi düşünülebilir.

Lokal ileri evre hastalar için yalnızca eksternal radyoterapi sonuçları pek olumlu değildir (147). Günümüzde radyoterapi ve hormon tedavisi kombinasyonu iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir (148). Bu kombinasyon tedavisi neoadjuvan hormonal tedavi + eksternal radyoterapi, eksternal radyoterapi + adjuvan hormonal tedavi yada neoadjuvan hormonal tedavi + eksternal radyoterapi + adjuvan hormonal tedavi şeklinde uygulanabilir. Bu kombine tedavinin amacı; tanı anında mevcut olan steril mikro metastazların, potansiyel uzak metastaz yapma riskini azaltmak ve bir sekonder metastaz kaynağı olan lokal nüks riskini (147), radyasyonun apoptoz yapıcı etkisini kullanarak azaltmaktır (149, 150). EAU klavuzlarına göre; T3 ve 5-10 yıl yaşam beklentisi olan hastalara hormon tedavisi ile birlikte, >74 Gy doz radyoterapi önerilmektedir.

Adjuvan hormon tedavisinin radikal prostatektomi veya radyoterapi sonuçlarını iyileştirdiği görülmekle birlikte benzer sonuçların hormon tedavisinin tek başına kullanılması ile alındığı

da gözlenmiştir (151). Ortalama genel sağ kalım sıklıkla 10 yılın üzerinde olarak raporlanır (152).

2.2.7.2.1 Androjen Ablasyon Tedavisi Seçenekleri

Hormonal tedavi temel olarak 3 ayrı mekanizmaya müdahale ile yapılmaktadır (Tablo 2.3).

1. Primer androjen üreten organların cerrahi olarak çıkartılması (Bilateral orşiektomi).
2. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksını bozarak androjen üretiminin durdurulması (LHRH analog ve antagonistleri, östrojenler ve diğerleri).
3. Antagonistik etki ile androjenlerin reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi (Antiandrojenler).

Tablo 2.3. Androjen ablasyon tedavi alternatifleri

CERRAHİ	LHRH Analogları	LHRH Antagonistleri	ANTIANDROJENLER		DİĞER
			Steroidal	Non-steroidal	
Bilateral Orşiektomi	Triptorelin	Abarelix	Siproteron	Flutamid	Ketokonazol
	Buserelin	Degarelix	Asetat	Bikalutamid	Spirolakton
	Goserelin	Cetrorelix	Megesterol	Nalutamid	Aminoglutetimid
	Leuprolid		Asetat		5 alfa redüktaz

2.2.7.2.2. Androjen Ablasyon Tedavisine Bağlı Oluşan Yan Etkiler

Sıcak Basmaları: Her türlü androjen blokajı ateş basması yakınmalarına neden olabilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde ateş basması, periferik vazodilatasyon, belirgin terleme görüldüğü bildirilmiştir. Ateş basmalarının nedeni tam olarak bilinmemekte, ancak hipotalamustan spontan olarak katekolaminlerin salınımı ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Ateş basmalarının tedavisinde santral adrenerjik etkili klonidine, megestrol, siproteron asetat veya dietilstilbesterol (DES) kullanılabilir. Bu tedavi yöntemleri ile ateş basmaları hastaların %70'inde ortadan kalkar. En etkili tedavi yöntemi düşük doz östrojen veya transdermal

östrojendir. Hastaların yaklaşık %90'ında tam ya da kısmi cevap alınır. Ancak ağırlı jinekomasti ve tromboembolik yan etkileri nedeni ile kullanımları sınırlıdır (153).

Osteoporoz: Erkeklerde androjenlerin kemik biyolojisi üzerinde önemli bir rolü olduğunun kabul edilmesine rağmen kemik yenilenmesindeki kesin yeri bilinmemektedir (154). Klasik bilgiye göre erkeklerde androjenler, kadında ise östrojenler kemik metabolizmasını düzenler. Bununla beraber, günümüzde östrojenlerin her iki cinsiyette de kemik metabolizmasından sorumlu temel seks steroidi olduğu kabul edilmektedir. Testosteron kemik dokuda kemik yıkımı azaltan ve kemik kayıplarını önleyen östrojene aromataz enzimi ile metabolize olur. Aromataz enzim defekti olan erkelerde kemik yaşında gecikme, epifiziyal kapanma defektleri, boy uzunluğu ve kemik döngüsünde artma gözlenir (155). Deneysel çalışmalarda da aromataz blokajı yapılan yaşlı hayvanlarda kemik yıkımında artma ve kemik kayıpları görülmektedir (156). Bununla beraber aromatize olmayan androjenlerle yapılan çalışmalar androjenlerin kemik biyolojisinde bağımsız etkisinin de olduğunu göstermektedir (154).

Androjenler kemik hücrelerinde androjen reseptörlerini doğrudan etkileyerek ya da dolaylı olarak transforming büyüme faktörü- β ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimini fazlaştıracak osteoblast proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artırırlar. Bunun sonucunda kemik matriks üretimi artmaktadır (157).

Prostat kanserli hastalarda, aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerle kıyaslandığında nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile osteopeni ya da osteoporoz olabileceği ileri sürülmektedir (153). Ayrıca prostat kanseri tanısı olan hastaların büyük bölümünün, kemik mineral dansitesini (KMD) düşüren önceden var olan risklere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu riskler sigara içme, inaktivite, D vitamini eksikliği ve 65 yaş üstünde olmadır. AAT sonucunda oluşan androjen azalması, kemik remodeling ve rezorbsiyonunu kemik dansitesini azaltacak yönde değiştirir. Sonuçta osteopeni, osteoporoz ve kırık riski artışına neden olur (158). Yapılan birçok prospektif çalışmada hormonal tedavi yapılan hastalarda KMD'de belirgin azalma saptanmıştır. Hormonal tedavi ile KMD'de yılda bazı çalışmalarda %2-3 bazı çalışmalarda ise %4-13 oranında azalma olacağı bulunmuştur (159-161). Yakın zamanda 50.000'in üzerinde prostat kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hormonal tedavi yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında kırık riski araştırılmıştır. Hormonal tedavi verilen hastalarda kırık riskinin, teşhisten sonraki bir yıl içerisinde başladığı saptanmıştır (158).

Bifosfonatlar gibi anti-rezorptif ajanların kullanılması, androjen ablasyon tedavisi sırasında oluşabilecek KMD'deki azalmayı önleyebilir. Bikalutamid gibi non-steroidal antiandrojenlerin ve östrojenlerin serum testosteron ve östradiol seviyelerini artırdıkları için, KMD'de değişiklik oluşturmaları beklenmemektedir (153).

Anemi: Normal bireylerde androjenler iki yolla eritropoezi arttırır. Birinci yol direk eritropoetin artışına neden olmaları, ikinci yol ise eritrosit öncü hücreleri aktive etmeleridir. Prostat kanseri nedeniyle hormonal tedavi başlanması ile birlikte androjen azalmasına bağlı olarak normokrom, normositer anemi görülür (162). Maksimal androjen blokajı alan 142 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hemogloblin seviyesinin ortalama 14.9 mg/dl'den tedavinin başlamasından 1, 2 ve 3 ay sonrasında sırasıyla ortalama 13.9 mg/dl, 13.2 mg/dl ve 13.1 mg/dl'ye düştüğü tespit edilmiştir (163). Hemogloblin seviyelerinde hastaların %90'ında %10'dan fazla düşüş saptanmış, hastaların %13'ünde anemiye bağlı yakınmalar olduğu ve bunların cilt altı rekombinan insan eritropoetini tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (164).

Cinsel Fonksiyon: Androjen blokajı ile libido kaybı ve erektil disfonksiyon ortaya çıkar. LHRH agonistleri testiküler atrofiye yol açmaktadır. Tedavinin kesildiği hastalarda libido ve ereksiyonun düzelmesi bir yıla kadar uzayabilir. Antiandrojen monoterapi ile cinsel fonksiyonda bozulma olmayabilir (153).

Metabolik Sendrom (İnsülin Direnci Sendromu): Metabolik sendrom insülin direncinin neden olduğu bir takım metabolik bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Etyolojisinde genetik yatkınlık, obezite, yaş, sedanter yaşam ve endokrin tedaviler suçlanmaktadır (165).

İnsülin direncinde hiperinsülinemi ile birlikte kas dokusunda glukoz kullanımının azalması ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Bunların sonucunda karaciğerde yağ asidi oksidasyonu azalmaktadır ve trigliserid, VLDL, LDL sentezi artmaktadır. Bunun sonucunda da dislipidemi oluşmaktadır. Ayrıca klasik insülin direnci sendromunda HDL seviyesinde azalma olmaktadır (166).

Prostat kanserinin tedavisinde uygulanan hormonal tedaviler sonucunda açlık insülin seviyesi artışı ve insülin reseptörlerinde oluşan duyarsızlık insülin direncine neden olur. Ayrıca hormonal tedavi sonucu oluşan hipogonadizm yağ hacminde artışa neden olur. Sonuçta yağ dokudan salgılanan adiponektin ve leptin seviyelerinin de artması insülin direnci gelişimine

katkıda bulunur (166). Düşük testosteron düzeyleri saptanan erkeklerde metabolik sendrom prevalansının yüksek olduğu belirlenmiştir.

Flare up Fenomeni: LHRH analoglarının hipofizde reseptörleri sürekli ve yüksek dozda uyarmaları "down regülasyona" neden olur. Sonuç olarak; luteinize hormon sekresyonu inhibe olur ve Leydig hücrelerinden testosteron üretimi durur (167). Fakat down regülasyon öncesinde LHRH analogları testosteron seviyelerinde geçici yükselmelere neden olurlar. LHRH analogları ile tedavinin başlangıcında görülen bu testosteron artışı ilk 2-3 gün içinde başlar ve yaklaşık 7 gün sürer. Bu duruma “Alevlenme” ya da “Flare” fenomeni denir. Bu dönemde hastalarda kemik ağrısı artışı, akut alt üriner sistem obstrüksiyonu ve buna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu, vertebral kemik kırıklarında artışa bağlı spinal kord kompresyonları ve artmış hiperkoagülasyona bağlı gelişen kardiyovasküler olaylar gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu yüzden LHRH agonistleri ile beraber tedaviye antiandrojen eklenmesi ve 2-4 hafta boyunca devam edilmesi gerekir (168-170).

2.2.7.2.3 Androjen Ablasyon Tedavisi Kontrendikasyonları

Aşağıda ki tabloda tedavi alternatiflerine göre kontrendikasyonlar listelenmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Ablasyon tedavisi kontrendikasyonları (153).

TEDAVİ	KONTRENDİKASYONLAR
Bilateral Orşiektomi	Cerrahi kastrasyon için psikolojik isteksizlik
Östrojenler	Bilinen kardiyovasküler hastalık varlığı
LHRH agonistleri	Klinik olarak Flare up fenomeni için yüksek metastatik hastalar
Anti androjenler	Lokalize prostat kanserinde primer tedavi olarak

2.2.7.3 Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Metastatik prostat kanserlerinde ilk tedavi seçeneği hormonal tedavidir. Prostat kanseri hormona duyarlı ve duyarsız hücrelerden oluşan heterojen bir yapı sergiler. Metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi sonrası genel sağ kalım ortalama 28-53 ay arasındadır (171). Hormonal tedavi verilen metastatik hastaların sadece %7'sinde 10 yıl ve üzeri sağ kalım raporlanmıştır (172). Sağ kalım PSA seviyesi, Gleason skoru, metastatik hastalığın hacmi ve kemik semptomlarının varlığına göre değişir. Hormonal tedavi esnasında, tedaviye direnç gelişmesi veya hormona duyarsız hücrelerin proliferasyonuna bağlı olarak tedaviye cevap değişir. Metastatik prostat kanserinde ortalama 18-20 ay sonra hormonal tedaviye direnç geliştiği görülmektedir (173).

2.2.7.4 Hormon dirençli prostat kanserinde tedavi

Başlangıç hormon tedavisi sonrası tekrarlayan ve relaps olan prostat kanseri tanımı hala tartışmalı olmakla birlikte; hormon dirençli prostat kanseri, androjen bağımsız prostat kanseri ve hormon bağımsız prostat kanseri gibi tanımlamalar kullanılmıştır (174). Geçtiğimiz 5 ila 8 yıl boyunca hormon dirençli prostat kanseri (HRPca) terimi daha kullanılır hale gelmiştir. Hormon tedavisine rağmen bazı hastalar kaçınılmaz bir şekilde progresyon gösterirler ve hormona dirençli hale gelirler (175). Tablo 2.5 de hormon dirençli prostat kanserinin temel belirleyici faktörleri listelenmiştir.

Tablo 2.5. HRPca tanı kriterleri (175)

Kastre düzeyde testosteron (<50 ng/dl veya <1.7 nmol/L)
Üç ardışık ölçülen PSA'da artış, PSA>2 olan, nadir PSA'dan %50 lik artışla sonuçlanan ardışık iki ölçüm
Bikalutamid için en az 6 hafta boyunca ve flutamid için en az 4 hafta boyunca anti androjen çekilmesi
Ardışık hormonal manipülasyonlara rağmen PSA progresyonu

Androjen dirençli hastalık varlığı, kastrasyona rağmen hastalıkta progresyon olduğunu gösterir. Manni ve arkadaşlarının çalışmasından çıkan sonuca göre, hormon dirençli prostat kanserinde PSA progresyonuna rağmen, LHRH analogları ile testiküler androjen baskılanmasının sürdürülmesi minimal etkiye sahiptir (176). Bunun yanı sıra anti androjen çekilmesi, anti androjen replasmanı, anti androjen ilavesi, adrenolitik ajanlar ve östrojenik bileşikler gibi sekonder hormonal manipölasyonlar da denenebilir (177).

Bu noktada sağ kalımı arttırmak ve etkili bir palyatif tedavi sağlayabilmek amacıyla çeşitli kemoterapi protokolleri ve deneysel yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Kemoterapinin zamanlaması metastatik hormon dirençli prostat kanserinde değişir. Semptomatik hastalarda sağ kalıma katkısı nedeniyle hemen başlamak kaydıyla her üç hafta da bir uygulanan rejim önerilmektedir. Asemptomatik hastalarda ise zamanlama çok açık değildir ve hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bunun yanında prostat kanseri tedavisinde kemoterapi sadece hormona dirençli hastalıkta kullanılmamaktadır. Kemoterapi yüksek riskli lokalize prostat kanserinde radyoterapi ve radikal prostatektomi sonrası veya öncesi rekürrensi azaltmak amacıyla ve hormon ablasyon tedavisiyle indüklenen ve kemoterapi yanıtını azaltabilecek bazı mutasyonlar ortaya çıkmadan önce hormonal tedaviye eklenerek kullanılabilir (178). Prostat kanseri tedavisinde kemoterapi uygulamasının ilk adımları 1989 yılında Tannock ve arkadaşlarının sistemik prednizon tedavisinin dirençli hale gelmiş prostat kanseri hastalarında ağrı ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etkilerini göstermeleriyle atılmıştır (179). Bu çalışmadan sonra Tannock ve arkadaşları prednizonla mitoksantron kombinasyonunu sadece prednizon alan hastalarla karşılaştırdıkları diğer çalışmalarında palyatif yararları gösterilebilmiş fakat sağ kalıma herhangi bir olumlu etkisi gösterilememiştir (180). Daha sonraki yıllarda mitoksantron ile yapılan başka kombinasyon çalışmalarında da sadece palyatif olarak faydalı olduğu gösterilmiştir (181). İki bin dört yılına kadar yapılan çalışmalarda prostat kanseri tedavisinde kemoterapinin yeri palyasyondan öteye gidememiştir. Fakat bu tarihten sonra yayınlanan iki faz III çalışmada dosetaksel içeren kemoterapi rejimlerinin sağ kalımı uzatabileceği bildirilmiştir. Dosetaksel içeren rejimlerin sağ kalımı uzattığı kanıtlanırsa da dosetaksel alırken progresyon gösteren hastalarda hala etkili bir ikincil kemoterapi rejimi yoktur. Bu yüzden dosetakselin etkinliğini arttıracak yeni kemoterapotik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler ya da bunların kombinasyonları gündeme gelmiştir. 2008 yılında yayınlanan ve dosetaksel tedavisine dirençli metastatik prostat kanserli 42 hastanın alındığı bir faz II çalışmada tedaviye karboplatin eklenmesiyle ılımlı cevaplar alınabilmiştir (182).

Kemoterapi için çeşitli kötü prognostik faktörler tanımlanmıştır. PSA>114 ng/ml, PSADT<55 gün ve visseral metastaz varlığı bu faktörlerdendir (183). Ağrı, anemi (<13g/dl), visseral metastaz varlığı, kemik lezyonlarda artış ve docetaxel öncesi estramustine yanıt alınamaması ise başka bir çalışmada öngörücü faktörler olarak belirlenmiştir (184). Mevcut iki çalışmada ise C reaktif protein<8 mg/dl olmasının sağ kalım için öngörücü faktör olduğu iddia edilmiştir (185, 186).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın temel amacı, kliniğimizde ince iğne prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alıp, radikal prostatektomi yapılan hastaların, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları ve prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları arasında bir uyum olup olmadığını araştırdık.

Bu amaçla kliniğimizde Kasım 2011 ve Aralık 2014 tarihleri arasında organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle RP uygulanan 117 ardışık hasta çalışmamıza dahil edildi ve hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Parmakla rektal muayenede prostat kanseri şüphesi olan ve/veya serum PSA yüksekliği saptanan olgulara transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi uygulandı. Hastalara biyopsiden 1 gün önce oral antibiyoterapi başlandı ve biyopsiden sonra 5 gün oral antibiyoterapiye devam edildi. TRUS eşliğinde prostat biyopsi işlemi, kliniğimizde bulunan GE Healthcare LOQIC C2 ultrasonografi cihazı ve biplaner multisektor 6.5 Mhz transrektal ultrason probu kullanılarak, lateral dekubitus pozisyonunda yapıldı. Prostat biyopsileri, Geotek marka yaylı sistem ile çalışan biyopsi tabancası kullanılarak 18 gauge 22 cm biyopsi iğnesi ile alındı. Prostatın her iki lobundan apeks, median ve bazisten ikişer adet olmak üzere toplam 12 adet biyopsi örneği alındı. Daha önce yapılan biyopsi patolojisi ASAP gelen hastalardan transizyonel zon dahil edilerek 18 veya 24 adet biyopsi örneği alındı. Biyopsi ile alınan parçalar %10 formalin ile sabitlenmiştir.

Alınan örneklerin patolojik incelemesi Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında deneyimli tek bir patolog tarafından yapılmıştır. Biyopsi materyali rutin işlemden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülerek, 4 mikron kalınlığında kesitler alınmış ve Hematoksilen Eozin ile boyanmıştır. Biyopsi materyallerinin morfolojik değerlendirmesinde kanser saptanan olgularda, grade; Gleason sistemine göre rapor edilmiştir.

Prostat biyopsisi sonrası prostat adenokarsinomu saptanan olguların klinik evresi, prostatın rektal muayenesi, postero-anterior akciğer grafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi ve tüm batin radyolojik görüntüleme (BT veya MR) ile belirlenmiştir. Klinik evreleme ile organa sınırlı prostat kanseri olarak değerlendirilen hastalara cerrahi tedavi endikasyonu konulmuştur.

3.1 Patolojik İnceleme

Organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan hastaların, cerrahi materyal incelemeleri Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında tek bir deneyimli patolog tarafından yapılmıştır. Cerrahi materyal en az 24 saat %10'luk formaldehit ile tespit edilmiş ve cerrahi sınırların belirlenmesi amacıyla tüm dış yüzeyi siyah çini mürekkebi ile boyanmıştır. Önce distal (apikal) ve proksimal (mesane boynu) cerrahi sınırlar ile vezikula seminalisler alınmıştır. Distal cerrahi sınır; apekten 0.5-1 cm'lik bir bölümü ampüte edilerek ayrılmıştır ve konizasyon şeklinde dilimlenerek tümü yan yatırılarak işleme alınmıştır. Proksimal cerrahi sınır; distal cerrahi sınır gibi sınır yüzeyi çok ince traşlanarak alınmış ve boyalı yüze yatırlarak kasetlenmiştir. Vezikula seminalisler; prostat ile birleşme yerlerinden örnekler yapılarak sağ ve sol olarak işleme alınmıştır. Alınan dokularda v.seminalis-prostat geçişi görülmüştür. Kalan v.seminalis dokuları işleme tabi tutulmuştur. Daha sonra prosat tam örnekleme işlemine alınmıştır. Tam örneklemede distal ve proksimal cerrahi sınırlar ve v.seminalis tabanı işleme alınmıştır. Prostat dokusu apeksden (distalden) proksimale (mesane boynuna) olacak şekilde 3 mm aralarla dilimlenmiştir. Her bir dilim ayrı ayrı makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Distalden proksimale kodlanarak, her bir dilim kasetlere sığacak boyuta gelecek şekilde kesilerek işleme alınmıştır. Rutin işlemlerden geçirilerek parafine gömülen bloklardan 4-5 mikron kalınlıkta kesiler elde edilen preparatlar Hematoksilen-Eozin ile boyanmıştır.

3.2 İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Gleason skor uyumluluğunda, cerrahi sınır pozitifliğinde, lenf nodu tutulumunda PSA düzeyleri ve tümör volümleri ölçümlerinin Odds Ratio değerlerini elde etmek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Kasım 2011 ve Aralık 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ortalama yaşları $61,8 \pm 6,7$ (43-76) yıl olan 117 olgu üzerinde yapılmıştır. Bu hastaların ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $26,7 \pm 3,24$ ($19,3 - 35,3$) kg/m^2 idi. Ortalama PSA değeri $10,6 \pm 9,9$ ($1,4 - 80$) ng/ml idi. Dört hastada ilk TRİB sonucu ASAP gelmesi üzerine sekonder TRİB uygulandı.

Yüzonyedi hastanın 10'una laparoskopik, 107'sine açık retropubik radikal prostatektomi yapıldı. Ortalama operasyon süresi $242,1 \pm 71,6$ ($150 - 510$) dakika idi. Ortalama kanama miktarı 910 ($250 - 3500$) cc idi. Otuziki hastaya operasyon esnasında kan transfüzyonu yapıldı. Ondört hastaya operasyon sonrası kan transfüzyonu yapıldı. Bir hastada operasyon esnasında rektum yaralanması sonrası primer onarım uygulandı. Bir hastada lenf nodu disseksiyonu esnasında obturatuvar sinir yaralanması oldu. Laparoskopik radikal prostatektomi yapılan bir hastada sağ üreter yaralanması oldu ve laparoskopik olarak onarılacak ve DJ yerleştirildi. Üç hastada postoperatif takiplerde drenaj kanama olması, bir hastada ise idrar sondasının çıkması üzerine tekrar operasyona alınıp kanama kontrolü sonrası reanastomoz yapıldı. Ortalama yatış süresi $106,3 \pm 51,0$ ($68 - 520$) saat idi.

Tablo 4.1 Komplikasyonlar

KOMPLİKASYONLAR	HASTA SAYISI	%
REKTUM YARALANMASI	1	% 0,8
OBTURATUAR SİNİR YARALANMASI	1	% 0,8
SAĞ ÜRETER YARALANMASI	1	% 0,8
>38° ATEŞ	1	% 0,8
KANAMA NEDENİYLE REOPERASYON	3	% 2,5
SONDA ÇIKMASI ÜZERİNE REOPERASYON	1	% 0,8

Yüzonyedi hastanın radikal prostatektomi sonrası 75'inin (%64,1) cerrahi sınırı intakttı. Beş (%4,2) hastanın sadece apeksinde, 4 (%3,4) hastanın sadece bazisinde, 11 (%9,4) hastanın cerrahi sınırında tümör mevcuttu. Yedi (%5,9) hastanın ekstraprostatik yayılımı mevcutken 15 (%12,8) hastada ise birden fazla alanda cerrahi alanda tümör mevcuttu. Sekiz (%6,8) hastada seminal vezikül invazyonu vardı. Onbir (%9,4) hastada en az bir tane lenf nodu tutulumu mevcuttu. Postoperatif dönemde cerrahi sınır pozitifliği ve PSA yükselmesi nedeniyle 5

(%4,2) hastaya antiandrogen tedavi ve 8 (%6,8) hastaya antiandrogen tedavi ve radyoterapi uygulandı.

Yüzonyedi hastanın 74'ünün (%63,2) TRİB Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesmenindeki Gleason skoru uyumlu, 35'inin (%29,9) uyumsuz ve 8 (%6,8) hastanın ise Gleason skoru aynı ancak sıralamasının farklı olduğu görüldü. Gleason skoru aynı ancak sıralaması farklı olan 8 hastayı da uyumsuz olarak kabul ettiğimizde hastaların 43'ünün (%36,7) uyumsuz olduğu gözlemlendi. Bir hastada radikal prostatektomi patoloji sonucu PIN geldi, 7 (%5,9) hastanın Gleason skoru 1 derece düşmüş, 26 (%22,2) hastanın Gleason skoru 1 artmış ve 2 (%1,7) hastanın gleason skorunun 3 arttığı bulundu.

Tablo 4-2 TRİB Gleason skoru dağılımı

TRİB Gleason Skoru	Gleason skoru Uyumlu		Gleason skoru Uyumsuz		Total
	N	%	N	%	
6(2+4)	0	%0	2	%100	2
6(3+3)	51	%65,3	27	%34,6	78
7(3+4)	12	%66,6	6	%33,3	18
7(4+3)	5	% 71,4	2	%28,5	7
8(4+4)	5	%55,5	4	%44,4	9
9(5+4)	1	%33,3	2	%66,6	3
Total	74	%63,8	43	%36,2	117

Hastaların PSA değeri yükseldiğinde uyumsuzluk artmaktadır, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,62). Tablo 4.3

Tablo 4.3 PSA ile Gleason skoru uyumluluk tablosu

PSA ng/ml	Gleason skoru Uyumlu		Gleason skoru Uyumsuz		Total
	n	%	N	%	
<4	5	%83,3	1	%16,7	6
4 - 10	47	%67,1	23	%32,9	69
10 – 20	19	%55,9	15	%44,1	34
>20	3	%42,9	4	%57,1	7
Total	74	%63,8	43	% 36,2	117

Radikal prostatektomi spesmenindeki tümör volumü artıkça Gleason skorundaki uyumsuzluk artmaktadır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,01). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Tümör hacmi ile Gleason skoru uyumluluk tablosu

Tümör Hacmi (cc)	Gleason skoru Uyumlu		Gleason skoru Uyumsuz		Total
	n	%	n	%	
<0,5	11	%84,6	2	%15,4	13
0,5 – 1	17	%81,0	4	%19	21
1 – 5	33	%66,0	17	%34,0	50
5 – 10	9	%39,1	14	%60,9	23
>10	4	%44,4	5	%55,6	9
Total	74	%63,8	42	% 36,2	116

Hastaların patolojik evresi arttığında uyumsuzluk oranı artmaktadır. ($P = 0,03$). Hastaların PSA düzeyleri ve tümör volümleri patolojik evreye göre değişim göstermektedir. (sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$). Yapılan çoklu karşılaştırma analizi sonucunda, PSA düzeyi ve tümör volümündeki farklılıkların Evre 2 hastaları (Evre 2a-2b-2c) ile Evre 3 hastaları (Evre 3a-3b-3aN1-3bN1) arasındaki farklılıktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu iki evre grubu arasında evresi ileri olanların PSA düzeyleri ve tümör volümleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Patolojik evre ile Gleason skor uyumluluğu

Patolojik evre	Ortalama PSA	Ortalama tm volumu	Gleason skoru Uyumlu		Gleason skoru Uyumsuz		Total
			N	%	n	%	
2a	8,6 ± 3,8	0,6 ± 0,3	15	%93,8	1	%6,2	16
2b	7,3 ± 3,2	1,8 ± 1,5	9	%81,8	2	%18,2	11
2c	9,6 ± 7,9	3,4 ± 4,1	41	%62,1	25	%37,9	66
3a	13,2 ± 7,9	5,2 ± 3,3	7	%53,8	6	%38,4	13
3b	35,4 ± 33,4	17,2 ± 10,1	1	%25,0	3	%75,0	4
3a N1	12,4 ± 3,6	5,1	0	%0	2	%100	2
3b N1	9,3 ± 2,7	18,9 ± 12,7	1	%50	1	%50	2
4	13,6 ± 3,1	16,5 ± 15,3	0	%0	2	%100	2
Total			74	%63,8	42	%36,2	116

Cerrahi sınırı pozitif olanlarda Gleason skor uyumsuzluğu istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ($p=0,01$). (Tablo 4.6.) Cerrahi sınırı pozitif gelen hastalarda negatif olan hastalara göre Gleason da uyumsuz bulunma riski (odds ratio) 2.859 kat (%95 güven aralığı 1.236 – 6.610) fazla bulunmuştur.

Tablo 4.6 Cerrahi sınır ile Gleason skor uyumluluğu

Cerrahi sınırı	Gleason skoru Uyumlu		Gleason skoru Uyumsuz		Total
	n	%	n	%	
İntakt	54	%72,0	21	%28,0	75
Cerrahi sınırı pozitif	20	%47,6	22	%52,4	42
Total	74	%63,2	43	%36,8	117

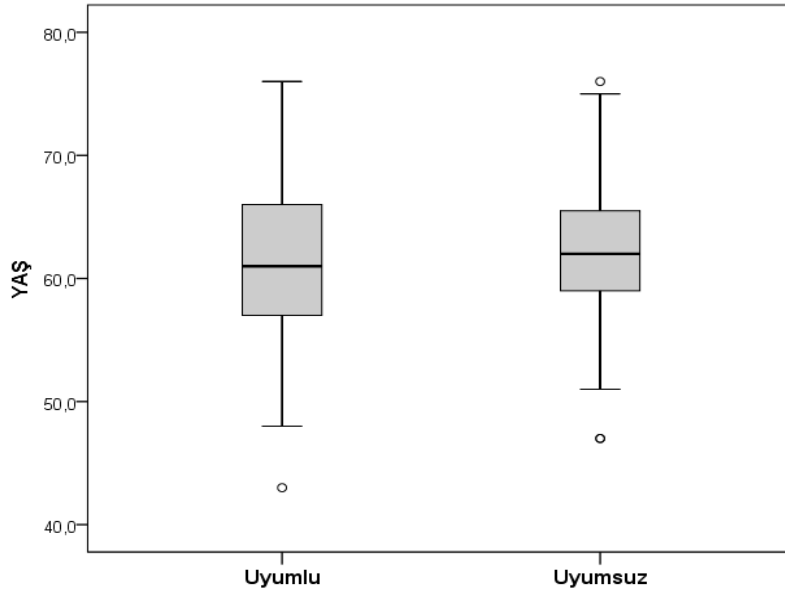
Lenf nodu tutulumunun olması Gleason skor uyumsuzluğunu istatistiksel olarak arttırmıştır ($p=0,012$) Tablo 4.7

Tablo 4.7 Lenf nodu tutulumu ile Gleason skor uyumluluğu

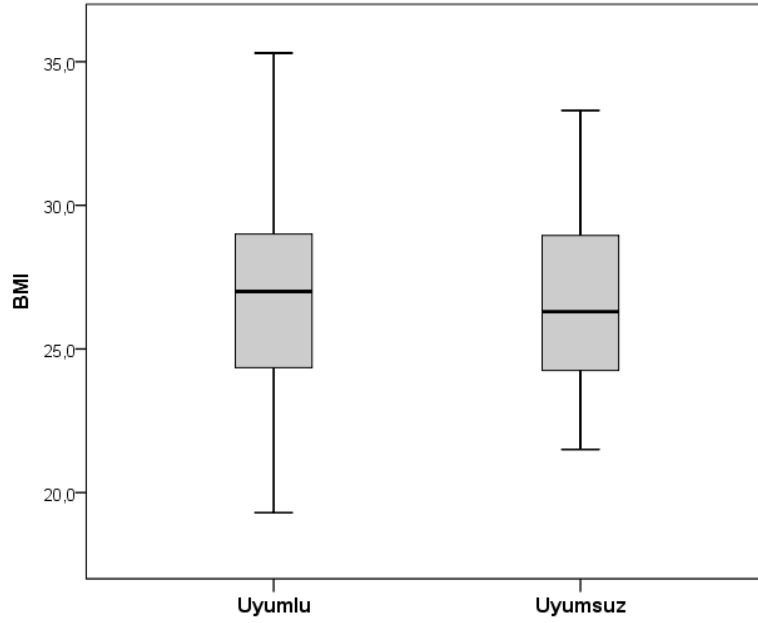
Lenf nodu tutulum	Gleason skoru Uyumlu		Gleason skoru Uyumsuz		Total
	n	%	n	%	
Var	3	%27,3	8	%72,7	11
Yok	71	%67,0	35	%33,0	106
Total	74	%63,2	43	%36,8	117

Yaş ve VKİ ile Gleason skor uyumluluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.881$ ve $p= 0.776$). Şekil 4.1 ve Şekil 4.2

Şekil 4.1 Yaş ve Gleason skor uyumluluğu



Şekil 4.2 VKİ ve Gleasor skor uyumluluğu



PSA artışı ile cerrahi sınır tutulumu arasında anlamlı bir ilişki görüldü. ($P=0,008$). PSA değerindeki her birim artış hastada cerrahi sınır pozitif görülme riskini 1,087 kat (%95 GA 1.018 -1.160) arttırmaktadır.(Tablo 4.8)

Tablo 4.8 PSA ile Cerrahi sınır pozitifliği

PSA ng/ml	Cerrahi sınır negatif		Cerrahi sınır pozitif		Total
	n	%	N	%	
<4	5	%83,3	1	%16,7	6
4 - 10	48	%68,5	22	%31,4	70
10 – 20	21	%61,7	13	%38,2	34
>20	1	%14,2	6	%85,7	7
Total	74	%63,2	43	%36,8	117

Tümör volümündeki artış ile cerrahi sınır tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p\leq 0,001$). Tümör volümündeki her birim artış hastada cerrahi sınır tutulumu görülme riskini 1.463 kat (%95 GA 1.223 -1.749) arttırmaktadır. Tablo 4.9

Tablo 4.9 Tümör volümü ile Cerrahi sınır pozitifliği

Tümör Volumü (cc)	Cerrahi sınır negatif		Cerrahi sınır pozitif		Total
	n	%	n	%	
<0,5	13	%100	0	%0	13
0,5 – 1	17	%81,0	4	%19,0	21
1 – 5	36	%72,0	14	%28,0	50
5 – 10	7	%30,4	16	%69,5	23
>10	1	%11,1	8	%88,8	9
Total	74	%63,8	42	%36,2	116

PSA artışı ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki görüldü. (P=0,04). PSA değerindeki her birim artış hastada lenf nodu tutulum riskini 1,052 kat (%95 GA 1.005 - 1.100) arttırmaktadır. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 PSA ile Lenf nodu tutulum ilişkisi

PSA ng/ml	Lenf nodu tutulumu var		Lenf nodu tutulumu yok		Total
	n	%	N	%	
<4	0	%83,3	6	%100	6
4 - 10	3	%4,2	67	%95,7	70
10 – 20	6	%17,6	28	%82,3	34
>20	2	%28,5	5	%71,4	7
Total	11	%9,4	106	%90,5	117

Tümör volümündeki artış ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (p=0,0001). Tümör volumündeki her birim artış hastada cerrahi sınır görülme riskini 1.199 kat (%95 GA 1.086 -1.325) arttırmaktadır. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11 Tümör volümü ile lenf nodu ilişkisi

Tümör Volumü (cc)	Lenf nodu tutulumu var		Lenf nodu tutulumu yok		Total
	n	%	N	%	
<0,5	0	%0	13	%100	13
0,5 – 1	0	%0	21	%100	21
1 – 5	0	%0	50	%100	50
5 – 10	7	%30,4	16	%69,5	23
>10	4	%44,4	5	%55,5	9
Total	11	%9,4	106	%90,5	116

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri tüm dünyada görülen kanserler içinde beşinci sırayı almaktadır (1). 1983 yılında sinir koruyucu cerrahi tekniğin Walsh tarafından tanımlanmasıyla retropubik radikal prostatektomi, prostat kanserli hastaların tedavisinde daha sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır (187). Günümüzde gelişen yöntemler sayesinde radikal prostatektomi ile prostat kanserli hastalarda küratif tedavi sağlanabilmektedir. Ancak radikal prostatektomi lokalize prostat kanserli her hastaya yapılmamalıdır. Prosedür kür sağlanabilecek veya yaşam beklentisi yüksek olan uygulanmalıdır (188). Bu nedenle yaş, komorbidite (hipertansiyon, sigara içme, diyabet vb.) ve doğru klinik evreleme radikal prostatektomi için hasta seçerken dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir (188). Radikal prostatektomiye uygun hastaları seçerken kullanılan preoperatif klinik evreleme yöntemleri TRUS, BT, ve bazı merkezlerde endorektal manyetik rezonans görüntülemesidir. Ancak bu yöntemlerden her birinin sonuçları yanıltıcı olabilir ve bu yöntemlerle lokal hastalığı olduğu düşünülen hastaların en az üçte birinin kapsüle penetre olduğu saptanmıştır. Bu evrelemenin doğru yapılabilmesi ile hastalısız yaşam sürelerinde ve yaşam kalitesinde artış, ekonomik olarak da bir fayda sağlanabileceği açıktır. Partin ve ark. (189) radikal prostatektomi sonrası tümörün patolojik evresini tahmin etmek amacıyla iğne biyopsisindeki Gleason skoru, TRUS ile saptanan hastalığın evresi ve serum PSA seviyelerinin beraber değerlendirildiği nomogramlar hazırlanmıştır.

Prostat kanserinin histolojik grade'i hastalığın agresifliği ve biyolojik progresyonu hakkında bilgi veren, prognoz tahmininde kullanılan kriterlerden biridir ve tedavi yönteminin seçilmesinde etkilidir (190). Günümüzde prostat kanserinin grade'lenmesinde en sık kullanılan yöntem, tümörde en sık ve ikinci en sık görülen glandüler şekillerin tanımlanarak toplandığı bir yöntem olan Gleason grade'leme yöntemidir. Radikal prostatektomi spesimenindeki Gleason skorunun sağkalımın güvenilir bir belirteci olduğu ispatlanmıştır (191). Prostat kanserli hastalarda Gleason grade'nin saptanması, bu hastalığın prognozunu belirlenmesinde ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde önemli bir faktör olması nedeniyle, ince iğne biyopsisi ile elde edilen spesimenlerinin Gleason grade'lemesinin doğruluğu önem arzeder (192). Ancak ince iğne biyopsisi ile alınan biyopsi örneklerinin Gleason skoru ile prostatektomi sonrası Gleason skoru arasında farklılıklar olduğu bazı yazarlar tarafından iddia edilmiştir (191,193,194,195,196). Yapılan yayınlar incelendiğinde, ince iğne biyopsisi ile radikal prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru arasındaki uyumun %24 ile %78 arasında değiştiği görülmektedir (197). Biz de bu çalışmamızda

kliniğimizde prostat kanseri tanısı alıp radikal prostatektomi yapılan hastaların ince iğne biyopsisi ile alınan spesimenlerinin Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesimenlerinin Gleason skor uyumluluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyumun olup olmadığını değerlendirdik.

Garnett ve ark.(198) tarafından yapılan bir çalışmada klinik olarak lokalize prostat kanserli 115 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru 34 hastada (%29.5) aynı, 49 hastada (%42.6) her iki skor arasında 1 fark ve 32 hastada (%27.8) 2 ya da daha fazla fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsisi yapılan hastaların 37'sinde (%32.1) Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların 44'ünde (%38.2) ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre yazar, tanı amaçlı alınan biyopsi spesimenlerinin prostatektomi sonrası tümör grade'ni, bütün hastalarda olmamakla birlikte, hastaların çoğunda doğru olarak tahmin edebileceği kanısına varmıştır.

Spires ve ark.(199) tarafından yapılan bir çalışmada 67 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru 39 hastada (%58.2) aynı, 24 hastada (%35.8) her iki skor arasında 1 fark ve 4 hastada (%5.9) 2 ya da daha fazla fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsi ile hastaların 10'unda (%14.9) Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların 18'inde (%26.8) ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda yazar biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları arasında iyi bir ilişki olduğu görüşüne varmıştır.

Bostwick ve ark.(200) tarafından 316 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru hastalarının %35'de aynı iken, %39'da her iki skor arasında 1 fark ve %26'da 2 fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsi ile hastaların %25'de Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların %40'da ise daha düşük olduğu saptanmıştır.

Thickmann ve ark.(201) tarafından 124 hastanın dahil edildiği çalışmanın sonuçlarına göre, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru hastaların %28'de aynı iken, %34'de her iki skor arasında 1 fark ve %38'de 2 fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsi ile hastaların %15'de Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların %57'de ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yapılan kappa analizi sonuçlarına göre ince iğne biyopsisi ile elde edilen spesimenlerin Gleason skorları ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları arasında zayıf bir uyumluluk bulunmuştur($\kappa=0.31$).

Cookson ve ark.(202) tarafından 226 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru hastaların %31'de aynı iken, %43'de her iki skor arasında 1 fark ve %26'da 2 fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsisi ile hastaların %15'de Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların %54'de ise daha düşük olduğu saptanmıştır.

Koksal ve ark.(203) tarafından 134 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru hastaların %45'de aynı iken, %44'de her iki skor arasında 1 fark ve %11'de 2 fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsi ile hastaların %10'da Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların %45'de ise daha düşük olduğu saptanmıştır.

Altay ve ark.(204) tarafından 61 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skoru ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru hastaların %45.9'da aynı iken, %29.5'de her iki skor arasında 1 fark ve %27.86'da 2 fark saptanmıştır. Bu çalışmada, prostatektomi spesimenlerinin Gleason skorları ile ince iğne biyopsi spesimenlerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında, ince iğne biyopsi ile hastaların %11.84'de Gleason skorunun daha yüksek olduğu ve hastaların %42.26'da ise daha düşük olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise 117 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, ince iğne biyopsi spesimenlerinin gleason skorları ile prostatektomi spesimenlerinin Gleason skoru hastaların %63,2'sinde (74 hasta) aynı iken, %36,7'si (43 hasta) uyumsuz olduğu gözlemlendi. Bir hastanın radikal prostatektomi patoloji sonucu sonucu PIN geldi, %5.9'unun (7 hasta) Gleason skoru 1 derece düşmüş, %22,2'sinin (26 hasta) Gleason skoru 1 artmış ve %1,7' sinin (2 hasta) gleason skoru 3 arttığı bulunmuştur. Bu bulgular, ince iğne biyopsisi ile Gleason skorunun düşük saptanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. **Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ.** Campbell's urology. 13th ed. Philadelphia: Saunders Co.,**2012**;2704-2734.
2. **Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al.** Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. **2004**;54:8-29.
3. **Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In:** Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). Smith's general urology.15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, **2000**;399 421.
4. **Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC.** Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubicprostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am. **1997**;24:395-406.
5. **Veltri R RR. Molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles.** Campbell-Walsh Urology. 9 ed. Editör: Alan J.Wein LRK, Andrew C.Novick, Alan W.Partin, Craig A.Peters Philadelphia, W.B. Saunders Company; **2007**; 2677-726.
6. **P N. Neoplasms of the prostate gland. Smith's General Urology. 14 ed.** Editör: EA T East Norwalk, Prentice-Hall International Inc.; **1995**; 392-433.
7. **JD B. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell- Walsh Urology. 9 ed.** Editör: Alan J.Wein LRK, Andrew C.Novick, Alan W.Partin, Craig A.Peters Philadelphia, W.B. Saunders Company; **2007**; 38-78.
8. **Shapiro E. Embryologic development of the prostate.** Insights into the etiology and treatment of benignvprostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. **1990**;17:487-93.
9. **KL M.** The developing human. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; **1998**. 57
10. **OS L.** The development of human prostate gland with reference to the development of other structures and neck of the urinary bladder. Am J Anat. **1912**;13:299-304.
11. **McNeal JE.** Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. **1968**;49:347-57.

12. **Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C.** Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. *Prostate*. **1991**;18:303-14.
13. **Prins GS, Birch L, Greene GL.** Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology*. **1991**;129:3187-99.
14. **di Sant'Agnese PA.** Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol*. **1992**;23:287-96.
15. **Moore KL DA.** Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins. 4 ed. Editör: Philadelphia**1999**; 368-70.
16. **F H.** *Atlas of Urosurgical Anatomy*. 1 ed. Philadelphia: W. B. Saunders; **1993**.
17. **Dairesi KspvTSBKS, Başkanlığı.** Ankara: Başbakanlık Yayınları **2001**.
18. **Kılıç Ş KŞ, Rzayev M.** GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında izlenen hastaların bazı sosyo demografik özellikleri ve tanıları. *Gülhane Tıp Dergisi* **2004**;46 (2).
19. **Haydaroğlu A BY, Özaran Z.** Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri:34134 Olgunun değerlendirmesi. *Türk Onkoloji Dergisi* **2007**;22(1):22-8.
20. **Gronberg H.** Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. **2003**;361:859-64.
21. **Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E.** Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*. **2000**;92:2009-17.
22. **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. **2001**;37 Suppl 8:S4-66.
23. **Krupski TL, Kwan L, Afifi AA, Litwin MS.** Geographic and socioeconomic variation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol*. **2005**;23:7881-8.
24. **Lee DK, Chang C.** Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab*. **2003**;88:4043-54.
25. **Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, et al.** Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst*. **2003**;95:1240-4.

26. **Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA.** Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* **2000**;151:541-9.
27. **Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K, Pasta DJ, et al.** Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol.* **2005**;173:732-6.
28. **Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Elashoff D, et al.** Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol.* **2004**;22:446-53.
29. **Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE.** Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol.* **2005**;161:147-52.
30. **Polychronakos C, Jantilly U, Lehoux JG, Koutsilieris M.** Mitogenic effects of insulin and insulin-like growth factors on PA-III rat prostate adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved. *Prostate.* **1991**;19:313-21.
31. **Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG.** Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *Prostate.* **2002**;50:1- 3.
32. **Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al.** Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* **1995**;141:732-40.
33. **Hunter DJ, Riboli E, Haiman CA, Albanes D, Altshuler D, Chanock SJ, et al.** A candidate gene approach to searching for low-penetrance breast and prostate cancer genes. *Nat Rev Cancer.* **2005**;5:977-85.
34. **Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al.** The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* **2003**;349:215-24.
35. **Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, et al.** A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* **2005**;97:975-80.
36. **Presti JC, Kattan MW, Shinohara K, Carroll PR.** Prostate neoplasia. *Smith Genet Urology.* 17 ed. Editör: Taniguchi E.A. MJW Philadelphia, The McGraw-Hill Companies; **2000**; 348-74.

37. **Gleason DF, Mellinger GT.** Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* **1974**;111:58-64.
38. **Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC.** Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol.* **1993**;149:1478-81.
39. **Epstein JI.** An update of the Gleason grading system. *J Urol.* **2010**;183:433-40.
40. **Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL.** The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* **2005**;29:1228-42.
41. **Qian J, Wollan P, Bostwick DG.** The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol.* **1997**;28:143-8.
42. **Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE.** The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol.* **1997**;158:12-22.
43. **Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA.** High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology.* **2005**;65:538-42.
44. **Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI.** Risk of prostate cancer on first rebiopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol.* **2006**;175:121-4.
45. **Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS.** Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol.* **2005**;12 Suppl 1:49-52; discussion 99- 100.
46. **Delatour NL, Mai KT.** Positive predictive value of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in initial core needle biopsies of prostate adenocarcinoma--a study with complete sampling of hemi-prostates with corresponding negative biopsy findings. *Urology.* **2008**;72:623-7.
47. **Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, Venturino E, Giberti C.** Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology.* **2008**;72:628-32.

48. **Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA.** Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* **1999**;123:687-92.
49. **Barnes RW.** Cancer of the prostate. *Calif Med.* **1948**;69:468-70.
50. **Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, Riggs M, Kuhl D, Abel PD, et al.** Incidence, racial differences, and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer.* **1994**;74:1607-11.
51. **Kozlowski JM GJ.** Carcinoma of the prostate. *Adult and Pediatric Urology.* 3 ed. Editor: Gillenwater JY GJ, Howards SS, Duckett JW St Louis, Mosby; **1996**.
52. **McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA.** Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* **1988**;12:897-906.
53. **Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, et al.** Clinical Stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* **1993**;41:3-8.
54. **Gengler L, Baer J, Finby N.** Rectal and sigmoid involvement secondary to carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* **1975**;125:910-7.
55. **Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ.** Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg.* **1979**;189:488-92.
56. **Papa MZ, Koller M, Klein E, Bersuck D, Sarely M, Ben Arie G.** Prostatic cancer presenting as a rectal mass: a surgical pitfall. *Br J Surg.* **1997**;84:69-70.
57. **Venable DD, Hastings D, Misra RP.** Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *J Urol.* **1983**;130:980-5.
58. **de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM.** Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer.* **1986**;58:985-93.
59. **Dodds PR, Caride VJ, Lytton B.** The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol.* **1981**;126:753-5.
60. **Clarke NW, McClure J, George NJ.** Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol.* **1991**;68:74-80.

61. **Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.** Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. **1993**;42:365- 74.
62. **Carvalho 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**;161:835-9.
63. **Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ.** Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. **2007**;70:1117-20.
64. **Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH.** The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. **2008**;54:581-8.
65. **Grayhack JT, Bockrath JM.** Diagnosis of carcinoma of prostate. *Urology*. **1981**;17:54-60.
66. **Brawer MK.** The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer*. **1993**;71:899-905.
67. **Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E.** Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol*. **1970**;104:1329-39.
68. **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*. **1971**;25:322 4.
69. **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. **1979**;17:159-63.
70. **Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.** Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. **1981**;2:89-96.
71. **Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, Killian CS, Inaji H, et al.** Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. *Cancer Res*. **1981**;41:3874-6.
72. **Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schiffman R, Gaines JA.** Serum prostatespecific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol*. **1989**;92:760-4.
73. **Lilja H, Laurell CB.** The predominant protein in human seminal coagulate. *Scand J Clin Lab Invest*. **1985**;45:635-41.

74. **Gormley GJ, Ng J, Cook T, Stoner E, Guess H, Walsh P.** Effect of finasteride on prostate specific antigen density. *Urology*. **1994**;43:53-8; discussion 8-9.
75. **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. *Crit Rev Clin Lab Sci*. **1998**;35:275-368.
76. **Villoutreix BO, Getzoff ED, Griffin JH.** A structural model for the prostate disease marker, human prostate-specific antigen. *Protein Sci*. **1994**;3:2033-44.
77. **Lilja H.** A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. **1985**;76:1899-903.
78. **Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O.** A complex between prostate-specific antigen and alpha 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 Res*. **1991**;51:222-6.
79. **Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al.** Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. **1993**;150:100-5.
80. **Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E.** Prostatespecific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. **1987**;317:909-16.
81. **Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW.** Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. **1993**;270:948-54.
82. **Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ.** Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*. **1989**;142:1011-7.
83. **Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. **1994**;151:1283-90.
84. **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. *N Engl J Med*. **2004**;350:2239-46.

85. **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**;270:860-4.
86. **Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. **1994**;152:2037- 42.
87. **Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH.** The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*. **1992**;147:817-21.
88. **Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al.** Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. **1994**;152:2031-6.
89. **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**;279:1542-7.
90. **Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA.** The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. **1997**;79:104-9.
91. **Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS.** Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*. **1997**;158:2162-7.
92. **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**;267:2215-20.
93. **Smith DS, Catalona WJ.** Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*. **1994**;152:1163-7.
94. **Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB.** Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol*. **2007**;177:899-902.
95. **Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH.** Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology*. **2004**;63:309-13; discussion 13-5.

96. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. **2008**;179:2181-5; discussion 5-6.
97. Semjonow A, Schmid HP. The rise and fall of PSA: clinical implications of prostate specific antigen kinetics. *Urol Res*. **2002**;30:85-8.
98. Pruthi RS, Johnstone I, Tu IP, Stamey TA. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: correlation with histologic characteristics of the primary cancer. *Urology*. **1997**;49:737-42.
99. D'Amico AV, Hanks GE. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer*. **1993**;72:2638-43.
100. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer*. **1998**;82:342-8.
101. Ross PL, Mahmud S, Stephenson AJ, Souhami L, Tanguay S, Aprikian AG. Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on "watchful waiting": value of short-term PSADT determinations. *Urology*. **2004**;64:323-8.
102. Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, Slivjak A, Schultheiss TE. Pretreatment prostate specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **1996**;34:549-53.
103. Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, McLaughlin PW, Sandler HM. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **1997**;38:941-7.
104. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*. **1998**;51:566-72.
105. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*. **2003**;97:1127-33.
106. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, Liao Y, Dorey F, De KJ, et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol*. **2004**;171:2260-4.

107. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* **2004**;171:1141-7.
108. Loberg RD, Fielhauer JR, Pienta BA, Dresden S, Christmas P, Kalikin LM, et al. Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology.* **2003**;62 Suppl 1:128-33.
109. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* **2003**;95:1376-83.
110. Stephan C, Klaas M, Muller 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**;52:59-64.
111. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* **1989**;142:71-4; discussion 4-5.
112. Nava L MF, Consonni P, et al. Results of a prospective randomized study comparing 6, 12, 18 transrectal ultrasound guided sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *j urol* **1997**;157(suppl):59A.
113. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* **1996**;155:605-6.
114. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* **2005**;48:916-21; discussion 21.
115. Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning HJ, Schroder FH. Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Br J Urol.* **1997**;79 Suppl 2:57-63.
116. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol.* **2005**;173:1536-40.

- 117. Whitmore WF, Jr.** Hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med.* **1956**;21:697-713.
- 118. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al.** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* **1993**;150:110-4.
- 119. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA.** Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* **1991**;32:1713-7.
- 120. Moul JW, Kane CJ, Malkowicz SB.** The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* **2001**;28:459-72.
- 121. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* **1994**;271:368-74.
- 122. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* **1998**;280:969-74.
- 123. Klotz L.** Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol.* **2006**;24:46-50.
- 124. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al.** Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer.* **2008**;112:2664-70.
- 125. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al.** Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol.* **2011**;185:477-82.
- 126. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD.** Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol.* **2008**;180:1964-7; discussion 7-8.
- 127. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, et al.** Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer.* **2008**;113:286-92.

128. 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. *J Clin Oncol*. **2010**;28:2810-6.
129. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*. **2009**;55:1-8.
130. PC W. **Anatomic radical retropubic prostatectomy. Campbell's Urology. 7 ed.** Editör: Walsh PC RA, Vaughan ED Jr., Wein M Philadelphia, W.B Saunders Co.; **1998**; 2565-88.
131. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*. **1993**;20:713-25.
132. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. **1994**;152:1821-5.
133. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. **1994**;152:1837-42.
134. Dilliogluligil O, Leibman BD, Kattan MW, Seale-Hawkins C, Wheeler TM, Scardino PT. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology*. **1997**;50:93-9.
135. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **1995**;32:287-92.
136. Porter AT LP, Grignon D, Forman J, Montie JE. Radiotherapy and cryotherapy for prostate cancer. *Campbell's Urology. 7 ed.* Editör: Retik AB VEJ, Wein AJ Philadelphia, W.B. Saunders Co; 2605-26.
137. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2004**;58:25-33.
138. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer*. **1998**;83:989-1001.

139. **Yu Y, Anderson LL, Li Z, Mellenberg DE, Nath R, Schell MC, et al.** Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med Phys.* **1999**;26:2054-76.
140. **Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE.** Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* **2000**;18:160-5.
141. **Dicker A. MG, Waterman F. et al.** Basic and advanced techniques in prostate brachytherapy. Dicker A. MG, Waterman F, editor. Philadelphia: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group; **2005**.
142. **Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al.** 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* **2005**;173:1562-6.
143. **Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H.** Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* **2005**;95:751-6.
144. **Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M.** The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol.* **1998**;4:3-12.
145. **Fallon B, Williams RD.** Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am.* **1990**;17:853-66.
146. **Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N, et al.** Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int J Clin Pract.* **2003**;57:187-94.
147. **Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr.** The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1994**;28:7-16.
148. **Huggins C, Hodges CV.** Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* **2002**;168:9-12.
149. **Zietman AL, Shipley WU.** Androgen deprivation and radiation therapy in prostate cancer: the evolving case for combination therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1997**;37:245-6.

- 150. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NH, Zagars GK, et al.** Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1997**;38:1071-7.
- 151. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al.** Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma- long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2005**;61:1285-90.
- 152. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* **2000**;355:1491-8.
- 153. Akdaş A Çİ, Dillioğlugil Ö, .** Metastatik Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi. Üroonkoloji Kitabı. Editör: Ankara, Ertem Basım Yayın **2007**; 863-79.
- 154. Orwoll ES.** Androgens: basic biology and clinical implication. *Calcif Tissue Int.* **2001**;69:185-8.
- 155. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K.** Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* **1995**;80:3689-98.
- 156. Vanderschueren D, Van Herck E, De Coster R, Bouillon R.** Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int.* **1996**;59:179-83.
- 157. Ross RW, Small EJ.** Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* **2002**;167:1952-6.
- 158. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS.** Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* **2005**;352:154-64.
- 159. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al.** Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* **2001**;345:948-55.
- 160. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, et al.** The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer.* **2007**;5:271-7.
- 161. Daniell HW.** Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol.* **1997**;157:439

162. **Fonseca R, Rajkumar SV, White WL, Tefferi A, Hoagland HC.** Anemia after orchiectomy. *Am J Hematol.* **1998**;59:230-3.
163. **Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G.** Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol.* **1997**;79:933-41.
164. **Chen AC, Petrylak DP.** Complications of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* **2004**;6:209-15.
165. **Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al.** Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* **2006**;24:3979-83.
166. **Semenkovich CF.** Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest.* **2006**;116:1813-22.
167. **Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Coy DH, Schally AV.** Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist of human chorionic gonadotropin. *Biochem Biophys Res Commun.* **1977**;76:855-62.
168. **Schally AV.** Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides.* **1999**;20:1247-62.
169. **Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM.** LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* **2001**;10:709-20.
170. **Oefelein MG, Cornum R.** Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol.* **2000**;164:726-9.
171. **Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al.** Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* **2000**;132:566-77.
172. **Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al.** Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* **2003**;2:41-5.
173. **Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al.** Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* **2008**;68:6407-15.

174. **Isaacs JT, Coffey DS.** Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res.* **1981**;41:5070-5.
175. **Daskivich TJ, Oh WK.** Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol.* **2006**;16:173-8.
176. **Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, et al.** Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol.* **1988**;6:1456-66.
177. **Ryan CJ, Small EJ.** Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent prostate cancer. *Urology.* **2003**;62 Suppl 1:87-94.
178. **Gleave M, Kelly WK.** High-risk localized prostate cancer: a case for early chemotherapy. *J Clin Oncol.* **2005**;23:8186-91.
179. **Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W.** Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol.* **1989**;7:590-7.
180. **Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al.** Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* **1996**;14:1756-64.
181. **Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al.** Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* **1999**;17:2506-13.
182. **Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bubley GJ, Taplin ME, Ryan CW, et al.** A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer.* **2008**;112:521-6.
183. **Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M.** A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res.* **2007**;13:6396-403.

184. **Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, et al.** Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology*. **1997**;50:100-5.
185. **Beer TM, Lalani AS, Lee S, Mori M, Eilers KM, Curd JG, et al.** C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer: results from the ASCENT trial. *Cancer*. **2008**;112:2377-83.
186. **Prins RC, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Alumkal JJ, Graff JN, Eilers KM, et al.** C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): confirmatory results. *Urol Oncol*. **2012**;30:33-7.
187. **Jones EC.** Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: Relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension. *J Urol* **1990**; 144:89-93.
188. **Kirk D.** International handbook of prostate cancer. 2nd ed. Glasgow: Euromed Communications Ltd, **2002**:13-93
189. **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD.** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* **2001**; 58(6):843-8.
190. **Malavaud B, Villers A, Ravery V, Tollon C, Rischmann P, Charlet JP, et al.** Role of preoperative positive apical biopsies in the prediction of specimen-confined prostate cancer after radical retropubic prostatectomy: A multi-institutional study. *Eur Urol* **2000**; 37:281-8.
191. **Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ.** Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer. *Br J Urol* **1997**; 79:615-7.
192. **Thicman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H.** Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* **1996**; 156:110-3.
193. **Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM.** Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: Lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* **2001**; 166:104-10.
194. **Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC, et al.** Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Result from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor database. *J Urol* **2001**;165:851-6.
195. **Antonopoulos IM, Arap MA, Pompeo ACL, Sarkis AS, Hayek ORE, Danilovic A, et al.** Comparison of Gleason score of prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. In: Whitfield H (Ed) 25th Congress of the Societe Internationale d'Urologie: **2000** Oct-Nov 29-2 Singapore: Blackwell Science; **2000**, p.141.
196. **Gregori A, Vieweg J, Dahm P, Paulson DF.** Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: Predictive accuracy of Gleason score and tumor site. *Urol Int* **2001**; 66:66-71.

- 197. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF.** Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* **2003**;169:136-40.
- 198. Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT.** The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol* **1984**; 131:690-3.
- 199. Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, Miller S, Spires SM, Banks ER.** Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* **1994**; 118:705-8.
- 200. Bostwick DG.** Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* **1994**;18(8):796-803.
- 201. Thicman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H.** Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156:110-3.
- 202. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR.** Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: Accuracy and clinical implications. *J Urol* **1997**; 157:559-62.
- 203. Koksai İT, Ozcan F, Kadioğlu TC, Esen T, Kılıcaslan I, Tunc M.** Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* **2000**;37:670-4
- 204. Altay B, Kefi A, Nazlı O, Killi R, Semerci B, Akar I.** Comparison of Gleason scores from sextant prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. *Urol Int* **2001**;67:14-8.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mutlu DEĞER

Doğum Tarih ve Yeri : 22.01.1983 MUŞ

Medeni Durumu : EVLİ

Adres : Şambayadı mah. 90051 sok Albayrak vilları daire 20 Çukurova/ADANA

Telefon : 05300113059

Fax : -

E-Mail : drmutludeger@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP
FAKÜLTESİ UĞUR DERMAN İNGİLİZCE BÖLÜMÜ

Dernek Üyelikleri : Ürolojik Cerrahi Derneği

Yabancı Dil : İngilizce