

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE
PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN PROGNOZA YÖNELİK
GÜNCEL BİLGİLER EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ergün TERCAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nalan NEŞE

Manisa, 2022

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE
PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN PROGNOZA YÖNELİK
GÜNCEL BİLGİLER EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ergün TERCAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nalan NEŞE

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesi ve çalışma sürecinin her aşamasında yol gösterici olan, bana bir hekimin özelliklerinden sorgulayıcı ve araştırmacı olmayı öğreten tez danışmanım Prof. Dr. Nalan Neşe'ye, bilgilerini, tecrübelerini esirgemeyen, bana bir hekimin özelliklerinden hoşgörü ve anlayışı öğreten Prof. Dr. Aydın İşisağ'a, teknolojiyi patolojiye uyarlayan, bana bir hekimin özelliklerinden sabırlı olmayı öğreten Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu'na, ilgisi, enerjisi ve titizliği ile çok şey katan, bana bir hekimin özelliklerinden karşıdakine bilgi aktarabilmeyi öğreten, Prof. Dr. Semin Ayhan'a, şefkatli kişiliğiyle, bana bir hekimin özelliklerinden insanlarla iyi ilişkiler kurmayı öğreten Prof. Dr. Peyker Temiz'e, iyi bir patolog olmasının yanı sıra iyi de bir sporcu olan, bana bir hekimin özelliklerinden iş yoğunluğunda hızımızı kaybetmememi öğreten Öğr. Üyesi Dr. Ayça Tan'a, bana bir hekimin özelliklerinden çalışkanlığı ve iyi niyetli yaklaşımı öğreten Öğr. Gör. Dr. Seda Mavili'ye, tezimde hasta verilerinin edinilmesine yardımcı olan Doç. Dr. Oktay Üçer'e ve Dr. Oğuzcan Erbatu'ya, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde emeği geçen değerli dostum Dr. Sefa Metin'e, birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum, asistanlık hayatımda önemli, güzel dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarıma, eğitim ve tez sürecindeki yardımlarından dolayı laboratuvar teknisyenlerimiz, arşiv çalışanlarımız, sekreterlerimiz ve personelimize, yanımda olmasından güç aldığım, her zaman desteğini hissettiğim Dr. Şule Yıldız Sağcan'a ve tüm eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ergün Tercan

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	4
1. Prostatın Anatomisi	4
2. Prostatın Embriyolojisi	5
3. Prostatın Histolojisi	7
4. Prostat Adenokarsinomunun Epidemiyolojisi	8
4.1. Klinik İnsidans ve Coğrafi Dağılım	8
4.2. Otopsi ve Sistoprostektomi Materyallerinde Prevalans	8
5. Prostat Adenokarsinomunun Etiyolojisi	9
6. Prostat Adenokarsinomunun Klinik Özellikleri	10
7. Prostat Adenokarsinomunun Makroskopik Özellikleri	11
8. Prostat Adenokarsinomunun Histopatolojik Özellikleri	11
8.1. Asiner Adenokarsinom	12
8.2. Gleason Derecelendirmesi ve DSÖ/ISUP Derece Grubu	12
8.3. Patolojik T Evresi	14
8.4. AJCC Prognostik Evre Grubu	15
8.5. Duktal Adenokarsinom	16
8.6. İntraduktal Karsinom	17
8.7. Ekstraprostatik Yayılım	18
8.8. Cerrahi Sınırlar	19
8.9. Komedo Nekroz	19
9. Prostat Adenokarsinomunda Sağaltım	19
10. Prostat Adenokarsinomunda Prognoz	20
10.1. Prostat Adenokarsinomunda Mortalite	20
11. Radikal Prostektomi Materyalinin Örneklenmesi	21
III.GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV.BULGULAR	25
1. Olgular	25
2. Radikal Prostektomi Materyallerindeki Histopatolojik Özellikler	26
2.1. Radikal Prostektomi Materyallerinde Gleason Skoru ve Derece Grubu	26
2.2. Kribriformite Varlığı	28
2.3. Nekroz ve Komedo Nekroz Varlığı	31
2.4. Lenfovasküler İnvazyon	32

2.5. İntraduktal Karsinom Varlığı	33
2.6. Duktal Karsinom Komponenti Varlığı ve Yüzdesi	35
2.7. Pozitif Cerrahi Sınır Varlığı	38
2.8. Pozitif Cerrahi Sınır Varlığı	42
2.9. Pozitif Cerrahi Sınırdaki Tümör Derece Grubu	43
2.10. Ekstraprostatik Yayılım Varlığı	47
2.11. Ekstraprostatik Yayılım Yaygınlığı	48
2.12. Ekstraprostatik Yayılımdaki Tümör Derece Grubu	49
2.13. Tümör Yaygınlığı	53
2.13.1. Lateralite	53
2.13.2. Taban Dilimi Tutulumu ve Mesane Boynu Tutulumu	54
2.13.3. Apeks Dilimi Tutulumu	55
2.13.4. Tümör Hacmi	56
2.14. Seminal Vezikül İnvazyonu	57
2.15. pT Evresi	58
3. İğne Biyopsisindeki Histopatolojik Özellikler	59
3.1. İğne Biyopsisinde Derece Grubu ve Gleason Skoru	60
3.2. İğne Biyopsisinde Perinöral İnvazyon	61
4. Klinik Özellikler	62
4.1. Prostat Hacmi	62
4.2. Tanı Anındaki PSA Değeri	63
4.3. Biyokimyasal Nüks Varlığı	65
4.4. Biyokimyasal Nüks Sırasındaki PSA Değeri	67
4.5. Biyokimyasal Nükse Kadar Geçen Süre	67
4.6. Nükssüz Sağkalım	67
4.7. Bölgesel Lenf Düğümü Tutulumu	75
4.8. Metastaz Varlığı	76
4.9. İzlem Sırasında Gelişen Metastaz Varlığı	77
4.10. Kötü Prognoz Grubu	78
4.11. Prognostik Evre Grubu	79
4.12. Tedavi ve Sağkalım	81
V.TARTIŞMA	90
VI.SONUÇ ve ÖNERİLER	109
VII.ÖZET	112
VIII.İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	113
IX.IX. KAYNAKLAR	115

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer
BBA: Büyük büyütme alanı
BKN: Biyokimyasal nüks
BPH: Benign prostat hiperplazisi
CAP: Amerikalı Patologlar Derneği
CS: Cerrahi sınır
cm: Santimetre
DG: Derece grubu
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EPY: Ekstraprostatik yayılım
EPY-DG: Ekstraprostatik yayılımdaki derece grubu
EPY-GS: Ekstraprostatik yayılımdaki Gleason skoru
GS: Gleason skoru
GUPS: Genitoüriner Patoloji Toplumluluğu
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu
İDK: İntraduktal karsinom
LD: Lenf düğümü
LVİ: Lenfovasküler invazyon
mm: Milimetre
MR: Manyetik rezonans
ng/ml: 1 Mililitre başına nanogram
PCS: Pozitif cerrahi sınır
PCS-DG: Pozitif cerrahi sınırdaki derece grubu
PCS-GS: Pozitif cerrahi sınırdaki Gleason skoru
PİN: prostatik intraepitelyal neoplazi

PSA: Prostata Özgü Antijen

RP: Radikal prostatektomi

RP-DG: Radikal prostatektomi materyalindeki derece grubu

RP-GS: Radikal prostatektomi materyalindeki Gleason skoru

SVİ: Seminal vezikül invazyonu

TUR: Transüretral rezeksiyon

YDPİN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi



I. GİRİŞ

Prostat adenokarsinomu tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Son 10 yılda prostat adenokarsinomunda gerek iğne biyopsilerinde gerekse RP materyallerinde sınıflama ve derecelendirme konusunda uluslararası konferanslardaki kararlar ve etkili yayınlar sonucunda önemli güncellemeler yapılmıştır. Bu değişiklikler hastanın prognozu ile yakından ilişkilidir (2).

2014 yılında yapılan Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) toplantısında Gleason derecelendirmesi, RP materyallerinin örneklenmesi, immunohistokimyasal (İHK) boyaların uygulanması gibi konularda görüş birliğine varılmıştır. 2016 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "mavi kitabının" 4. baskısında ve 2018'de yayınlanan American Joint Commission on Cancer (AJCC)'nin 8. baskısında da güncellenen bu konulara yer verilmiştir (3, 4). 2019 yılında yapılan toplantılarda ISUP ve Genitoüriner Patoloji Topluluğu (GUPS) kendi yönergelerini yayınlamıştır. Bu konuların başlıcaları şunlardır:

Komodo nekroz barındıran invaziv kribriform yapılar 2005 yılındaki ISUP toplantısında patern 5 olarak tanımlanmıştır ancak bu karar herhangi bir araştırmaya dayandırılmamıştır. Sonrasında da bu konu etkin bir şekilde araştırılmamıştır (5).

Geçmişte kribriform mimari oluşturan prostat adenokarsinomları histopatolojik özelliklerine göre patern 3 ve patern 4 olarak ayrılmıştı. Patern 3 kribriform yapılar, şu ölçütlerle sınırlandırılmıştı: düzenli konturlu küçük kribriform bezler ve yuvarlak eşit aralıklı lümenler. Kötü prognozla ilişkileri keşfedildikten sonra 2014 ISUP toplantısında tüm kribriform yapıların

paterni Gleason patern 4 olarak tanımlandı (6). 2019 ISUP ve GUPS toplantılarında kribriiform paternin diğer derece 4 paternlerine göre daha kötü seyrettiği için Gleason skoru 7 (GS) ve GS8 olgularda varlığının raporda belirtilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (7-9).

2014 yılındaki ISUP toplantısında GS'nin 5'li derecelendirme sistemine derece gruplarına (DG) ayrılması kabul edildi. Buradaki amaç Gleason skoru 7 olan olguların patern 4'ün oranına göre prognostik olarak anlamlı iki ayrı gruba ayrılmasıydı. Bu ayrıma karşın derece gruplarının içindeki olguların patern 4 yüzdelerine göre prognostik açıdan daha ileri derecede farklılıklar gösterdiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak 2019 ISUP ve GUPS toplantılarında iğne biyopsilerinde skoru 7 olan hastalarda patern 4 yüzdesinin verilmesi önerilmiştir (6-8, 10).

RP materyalinde minör paternlerin raporlanması konusunda 2005 ve 2014 ISUP toplantılarında görüş birliğine varılamamıştır. 2019 ISUP ve GUPS toplantılarında minör patern 5 ise ve %5'ten fazla ise sekonder patern olarak raporlanması önerilmiştir. %5'ten az derece 5 tümör barındıran olgular için ise her iki topluluk arasında görüş farklılıkları mevcuttur (6-9).

İntraduktal karsinom (İDK) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazidekine (YD-PIN) benzer morfolojik özellikler gösteren fakat atipinin daha ileri derecede olduğu intraasiner ve intraduktal neoplastik proliferasyon ile karakterli bir antitedir. Daha çok yüksek evredeki prostat kanseri ile ilişkisi gösterilen İDK'nın oldukça önemli bir kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (11). 2014 toplantısında invaziv komponenti olmayan İDK'ların GS'ye katılmaması kararı alınmıştır. 2019 ISUP toplantısında eğer İDK'ya invaziv komponent eşlik ediyorsa Gleason derecelendirmesine dâhil edilmesine karar verilmiştir. Buna göre İDK kribriiform paternde ise patern 4, solidse ya da komedo nekroz içeriyorsa da patern 5 olarak kabul edilmelidir. İDK'nın invaziv karsinomdan ayırt edilebilmesi için İHK çalışmanın önemine de vurgu yapılmıştır. (9, 12).

Patern 1 ve 2'nin, 2005 ISUP toplantısında çok nadir olarak görülebileceği belirtilse de prognostik olarak patern 3'ten bir farkı olmadığı

için rutin kullanımdan kalkmıştır. Bu durumda Gleason skoru'nun en az 6'dan başlaması hastaların aklında soru işaretleri oluşturmuştur. 2014 ISUP toplantısında en küçük sayı olarak 1'den başlayan derece gruplarının kullanıma girmesi ile bu sorunun bir miktar önüne geçilmiştir (5, 12).

Bu güncellemelere ek olarak, Amerikalı Patologlar Derneği (CAP) ekstraprostatik yayılım (EPY) yapan ya da cerrahi sınırlarda (CS) süren tümörün yaygınlığının belirtilmesi önermektedir (13). EPY ve Pozitif cerrahi sınırdaki (PCS) tümörlerin Gleason paterninin belirtilmesi gerektiğini söyleyen güncel yayınlar da vardır (14-16).

RP materyallerini değerlendiren çalışmalar daha çok eski yıllara ait olduğundan yeni gelişmeleri değerlendiren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. DSÖ kitabının 2016'daki yeni baskısında yer alan yeni değişikliklere göre RP materyallerinin raporlanması üzerine ortaya koyduğu etkileri gösteren bir yayın bulunmamaktadır.

Prostat kanserinin içinde bulunduğumuz aktif izlem çağında, bu çalışma ile bahsedilen değişikliklerin görülme oranlarını ve değerlendirme yöntemlerini saptamak hedeflenmektedir. Bahsedilen değişikliklerin hasta prognozu üzerindeki etkisini karşılaştırmalı olarak ortaya koymak, hastaları multidisipliner tedavi planlaması için klinik olarak anlamlı gruplara ayırmak amaçlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

1. PROSTATIN ANATOMİSİ

Prostat, mesane boynunu ve üretrayı saran, ayırt edilebilir bir kapsülü olmayan, 40 gr ağırlıkta, retroperitoneal bir organdır. İlk kez 1968 yılında, Dr. McNeal post-mortem örneklerdeki diseksiyonlarla prostatın zonlarından bahsetmiştir. Prostat lobasyon göstermediği için “zon” kelimesi adlandırma için daha uygun bulmuştur. Dr. McNeal anatomik ilişkilerin en iyi sagittal, koronal ve oblik koronal düzlemlerdeki kesitlerinin incelenmesiyle ortaya konduğunu göstermiştir ve anatomik ve biyolojik olarak prostatı periferik, santral ve transizyonel olmak üzere 3 zona ayırmıştır (17).

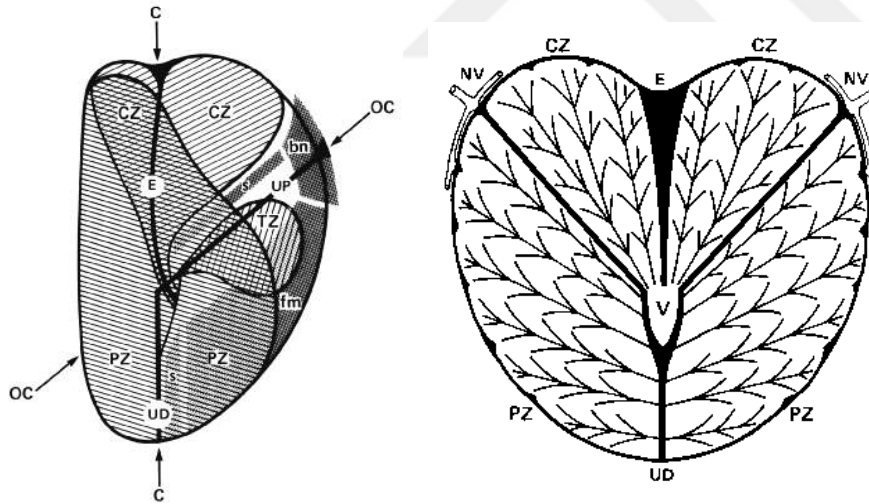
Transizyonel zon: Preprostatik üretranın distal ucunu (Verumontanum veya seminal kollikulusun proksimalinde; ejakülator ve prostatik kanallarının prostat üretrasının arka duvarını deldiği yer) ejakülator kanalların hemen proksimalindeki bir noktaya kadar çevreleyen bezin en merkezi kısmıdır. Transizyonel zon, kabaca koni şeklindeki periferik zon tarafından çevrelenmiştir. Prostat bezinin tabanından verumontanuma kadar uzanır.

Santral Zon: Glandüler prostat kütesinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Prostatın tabanında ters çevrilmiş bir piramit şeklindedir ve verumontanumu içerir. Verumontanum prostatik üretraya açılan ejakülator kanalları barındırır. Bu kanallar verumontanum üzerinde küçük bir odakta ortaya çıkar ve hemen ejakülator duktus ağızlarını çevreler. Santral zonun bezleri, daha koyu eozinofilik sitoplazmaya sahip olması, papiller katlantılar ve epitel köprülerinden oluşan daha karmaşık luminal yapısı ile diğer bölgelerden ayırt edilir.

Periferik Zon: Prostat bezinin en dış bölgesidir. Normal glandüler prostat kütesinin yaklaşık %65'ini oluşturur. Posteroanterior olarak santral zon ve transizyonel zonun çoğunu çevreler. Apeksin büyük kısmını oluşturur (17).

Çoğu benign prostat hiperplazisi (BPH) transizyonel zondan gelişirken, çoğu prostat adenokarsinomu periferik zondan köken alır. İnsan prostat bezi, çeşitli glandüler ve glandüler olmayan bileşenlerden oluşan bir organdır. Bu farklı zonlar ortak bir fibromüsküler doku kılıfı içinde birbiriyle kaynaşmıştır. Zonları birbirinden kolayca diseke etmek mümkün değildir. Prostatın ön fibromüsküler stroma olarak adlandırılan ana glandüler olmayan dokusu, anteromedial yönde yoğunlaşmıştır ve organın ön dış büyüklüğünden büyük oranda sorumludur. Hacmi ve yoğunluğu apeksten tabana doğru önemli ölçüde değişir (18).

Glandüler prostatın iki ana bölgesi olan periferik ve santral zonlar arasındaki anatomik ilişkileri en iyi şekilde, ejakülator kanallar ve prostatik üretraya paralel yapılan, koronal bir kesit ile gösterilir (Şekil 1). Prostatik kanallar verumontanumdan prostat apeksine uzanan çift sıra boyunca üretral duvardan posterolateral olarak çıkar. Bu kanallar, ön ve arkaya doğru kıvrılan dallarla, esas olarak koronal düzlemde lateral olarak uzanırlar.



Şekil 1: Solda sagittal, sağda koronal kesit diyagramı: UD: Distal üretra UP: Proksimal Üretra CZ: Santral Zon, PZ: Periferik zon TZ: Transizyonel zon E: Ejakülator kanal, V: Verumontanum, NV: Nöromusküler demet (19)

2. PROSTATIN EMBRİYOLOJİSİ

Prostat ilk olarak pelvik üretra çevresinde mezenkimal kondensasyon olarak kendini gösterir. Embriyonel yaşamın 9. haftasında posterior ve distal

yönlerde en yoğundur. Bu bölgelerde üretral döşeyici epitelle temas eder (20).

Proksimal üretral segment, orta noktası ile mesane boynu arasında keskin bir anterior açılanma yapar. Ancak üretra, son derece yoğunlaşmış prostat mezenşimi ve proksimal üretra arasında bir boşluk bırakarak doğrudan prostatın kubbe şeklindeki proksimalinde devam eder. Ejakülator duktuslar Wolff kanalı kökenlidir. Ejakülator kanallar, mezenşimi delerek üretral orta noktaya açılır. Bu nokta gelişimin ilerleyen basamaklarında, verumontanuma dönüşür.

Ejakülator kanallar ürogenital sinüs kaynaklı yapılardır (21). Ejakülator kanalları saran mezenşim, prostat tabanının neredeyse tamamını oluşturmak için proksimale doğru genişler. Bu kısım yetişkinde santral zon olarak adlandırılır (20).

Yaklaşık 10. haftada, epitel tomurcukları, esas olarak posteriorda ve lateralde, distal üretral segmentten köken alarak yoğunlaştırılmış mezenşime doğru, yetişkindekiyle aynı paternde dallanmaya başlar. Oluşan bezlerin iç yüzeyi çok katlı, kalabalık, hiperkromatik nükleuslu hücrelerle döşelidir. Prostat, doğum sonrası, ergenlik dönemine kadar, çapı 2 cm'yi geçmeyecek şekilde yavaş büyür. Bu dönemde kanallar ve asiniler yenidoğan döneminden çok az farklılık gösterir.

Prostat bezinin pubertal dönemde başlayan büyümesi 20 yaşında tamamlanır. Bu yaşa kadar prostat ortalama 4,5 cm genişliğinde, 3,5-4,0 cm uzunluğunda ve 3 cm kalınlığındadır. 50 yaşın üzerindeki erkeklerin çoğunda, büyümenin odaksal olarak yeniden başlamasıyla karakterli, BPH vardır. Bu süreçte bezin kalınlığı belirgin şekilde artar. BPH tipik olarak, yetişkinde bezin sadece tek bir bölgesinin (transisyonel zon) genişlemesini temsil eder. Aslında, BPH'ye eğilimli bölgenin çıkarılmasından sonra kalan prostatın glandüler kısmının normal kütlesi 70 yaşına kadar neredeyse sabit kalır (18).

Seminal vezikül gelişimi, epididim ve vas deferens gibi diğer mezonefrik veya Wolff kanal yapılarının embriyolojik gelişimi ile yakından bağlantılıdır. İlk başta testis, Y kromozomunun etkisi altında gelişir. Testis gelişimi, gonad

kaynaklı fetal testosteron üretimini sağlar. Fetal gelişimin 10. haftasında, seminal veziküller testesterona yanıt olarak distal mezonefrik kanallardan filizlenir. Seminal veziküllerin bu morfogenezi, embriyonik mezenkim ve epitel dokuları arasındaki androjene bağımlı etkileşimden kaynaklanır. Bu süreç, diğer aksesuar erkek genital bezlerinin (prostatın ve bulboüretral bezlerin) gelişimiyle çelişir. Diğer aksesuar yapılar dihidrotestosteronun etkisi altında ürogenital sinüsten gelişir (22).

3. PROSTATIN HİSTOLOJİSİ

Prostat bezinin ayırt ettirici histolojik özelliği, elastik liflerle karışık düz kas kümelerinin bulunduğu fibromüsküler stromadır. Ayrıca fibromusküler stromanın birbirlerinden ayırdığı bezler de bulunur. Bezler, alçak küboidal bazal hücrelerin üzerinde dizilmiş, çoğu zaman parmaklı çıkıntılar oluşturan, kolumnar sekretuar hücreler olmak üzere iki hücre sırası içerir. Korpora amilasea (prostatik glandüler sekresyonların oluşturduğu çökelek) prostat bezlerinin lümeninde bulunabilir ve sıklığı yaşla birlikte arttığından hastanın yaşının göstergesidir. Prostat hücrelerinin büyümesi ve yaşamasını testiküler androjen kontrol eder. Kastarasyon prostat epitel hücrelerinde apoptoza ve bezin atrofisine yol açar (18).

Prostatın bez komponenti semenin yaklaşık %27'sinin üretiminden sorumludur. Bu bezler, 5- α -dihidrotestosteron'un emriyle, prostata özgü antijen (PSA), prostatik asit fosfataz, fibrinolizin ve amilazın sulu bir karışımını prostat sinüslerine salgırlar.

Prostat duktuslarının boyutları çok çeşitlidir ve bağ dokusu kıvrımlarıyla kaplı lümenlere sahiptir. Bağ dokusu kıvrımları, asinüslerin oldukça düzensiz görünmesine neden olur. Genellikle basit kolumnar veya yalancı çok katlı epitel ile döşelidirler.

Prostatik üretranın varlığı da prostatın önemli bir histolojik özelliğidir. Verumontanum'un etkisi ile at nalına benzer görünüm alan prostatik üretra oldukça kıvrımlı transizyonel epitel tabakası sayesinde epitelyal çıkıntılara sahiptir. Prostatik üretranın içbükey bir dirsek yaptığı seviyenin posteriorunda, ejakülator kanallar ve prostatik utrikül (verumontanumun orta

hattı boyunca uzanan kör uçlu kanal) de bezin stroması içinde görülebilir (23).

4. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

4.1. Klinik İnsidans ve Coğrafi Dağılım

Dünya çapında, prostat kanseri, 2020 yılında tahmini 1,4 milyon yeni olgu ile en yaygın 4. malignitedir (24). Prostat kanseri insidansında dünya bölgeleri ve ülkeleri arasında dikkate değer farklılıklar vardır (25). En yüksek insidans Kuzey Amerika, Karayipler, Brezilya, bazı batı Avrupa ülkeleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'dadır. 2012 yılında tüm yeni prostat kanseri vakalarının yaklaşık %60'ına Kuzey Amerika veya Avrupa'da tanı konmuştur. Prostat kanseri, çoğu yüksek veya çok yüksek insani gelişme düzeyine sahip 84 ülkede en yaygın kanserdir. En düşük insidans Asya'da, Orta Doğu'daki birkaç ülkede ve Afrika'dadır. Bu insidans farklılıklarında hem genetik hem de çevresel etkiler rol oynamaktadır. Çevresel etkenlerin varlığı (olasılıkla diyetle ilgili), yüksek riskli bir coğrafi bölgeye (ABD gibi) göç etmiş olan düşük riskli Asyalı erkeklerin prostat kanseri insidansında belirgin bir artış olmasıyla kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, Asya kökenli Amerikalıların soyundan olanlar için yıllık insidans, ABD'de doğan beyazların kabaca yarısı kadardır. Bu durum genetik faktörlerin etkisini ortaya koymaktadır (26). Özellikle PSA taramasında olmak üzere tanı uygulamalarındaki uluslararası farklılıklar, dünya çapındaki insidans farklılıklarına en büyük katkıyı yapar (27). Prostat kanseri insidansı, serum PSA taramasının yaygın olarak benimsenmesinden sonra 1987'den 1992'ye kadar ABD'de belirgin şekilde artmıştır. Diğer gelişmiş ülkelerde de benzer artışlar gözlemlenmiştir (25). Bu ülkelerin bazılarında, insidans dengelenmişken, diğerlerinde oranlar artmaya devam etmektedir.

4.2. Otopsi ve Sistoprostatektomi Materyallerinde Prevalans

Prostat kanseri, otopside yüksek bir prevalansa sahiptir. Otopsi çalışmalarında tamamı örneklenmiş prostat bezlerinde Asya'daki erkeklerin

%15-20'sinde ve batı ülkelerindeki erkeklerin %30-40'ında kanser saptanmıştır (28). Bir Asya ülkesi olan Japonya'da latent otopsi prostat kanserinde batı ülkelerindeki seviyeye kadar bir artış olduğu yönünde bir kanaat vardır (29). Klinik olarak saptanan prostat kanserinde olduğu gibi, otopside teşhis edilen latent prostat kanseri insidansında önemli coğrafi farklılıklar vardır (28). Otopside saptanma prevalansı, klinik olarak saptanan prostat kanserinde olduğu gibi, yaşa bağlıdır. ABD'de 50 yaşından büyük bir erkek için otopside prostat kanseri saptama riski (%42), yaşam boyu prostat kanserini klinik olarak saptama riskinden (%9,5) çok daha yüksektir (30). Batı ülkelerindeki erkeklerde insidental prostat kanseri, ortalama olarak, sistoprostatektomi materyalinde tamamen örneklenmiş prostat bezlerinin %50'sinde saptanır (31). Buna karşılık, Asya ülkelerindeki erkeklerde ortalama prevalans %10 civarındadır (32).

5. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN ETYOLOJİSİ

Yaşam tarzı ve beslenme şeklinin prostat kanseri ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir (33). Epidemiyolojik, diyet ilişkili veriler ve hayvan modeli çalışmalar risk faktörleri olarak diyetle kırmızı et ve hayvansal yağ alımlarını güçlü bir şekilde desteklemiştir (34, 35). Süt ve süt ürünleri riski artırırken, likopen (domateste), omega-3 yağ asitleri (balıklarda), soya ve turpgiller (örneğin karnabahar, brokoli ve Brüksel lahanası) riski azaltır (36). Diyetteki E vitamini, kalsiyum, β -karoten ve selenyum alımına ilişkin klinik çalışmalar, prostat kanseri riskinin azalmasıyla bir ilişki göstermemiştir (37). Belirtilen diğer çevresel risk faktörleri, seks steroid hormonlarına ve bulaşıcı ajanlara maruz kalmaktır. Hayvan modeli çalışma verileri, östrojenin, olasılıkla otoimmüniteyi indükleyerek prostat epitel hücre hasarına ve yangıya yol açtığını göstermiştir (38, 39). Benzer şekilde, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (örn. trikomoniyaz, klamidya ve gonore), prostatta kronik yangıya yatkınlığın potansiyel başlatıcıları olarak belirtilmiştir (40-43).

6. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların şikayetleri lokal ileri ya da metastatik hastalıkta farklılık gösterir. Lokal ileri prostat kanserinin belirtileri BPH'a benzer şekilde, en sık; idrar yapmakta güçlük, sık idrara çıkma, kanlı idrar olarak sıralanabilir. Sinir demetlerinin tutulumuna bağlı olarak impotans ve priapizm de görülebilir. Metastatik prostat kanserinde hastaların yakınmaları arasında kemik ağrısı, patolojik kırıklar, alt ekstremitte ödemi ve nörolojik belirtiler bulunur. Hematolojik anormallikler nadir olsa da anemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma gözlenen olgular rapor edilmiştir.

Yüksek serum PSA'sı veya anormal rektal tuşe muayene bulgularına bağlı olarak prostat adenokarsinomundan klinik olarak şüphelenilir. Ancak rektal muayenenin sensitivitesi ve spesivitesi düşük olduğu için BPH veya yangı ile karıştırılabilir. Ayrıca rektal muayene ile tanı alan hastalar daha ileri evrede olmakla birlikte mikroskopik olarak EPY'ye daha sık rastlanmaktadır (44). Kesin tanı, kliniği şüpheli hastalardan ultrason veya manyetik rezonans (MR) eşliğinde 10-12 farklı bölgeden, sistematik olarak alınan kalın iğne biyopsilerinin incelenmesi sonucu konulur.

Tümör komşuluk, lenfatik ya da hematojen yolla yayılır. Pelvik yumuşak doku, mesane, rektum gibi çevre yapı ve organlara yayılmadan önce perinöral invazyon (PNİ) yaparak sinir trasesini izleyebilir. Ancak rektum ve prostat arasındaki kalın rektoprostatik fasya sayesinde rektum invazyonu görece azdır. Ejakülator kanallar aracılığıyla ya da taban bölgesinden EPY yoluyla seminal veziküllere yayılabilir. Prostat adenokarsinomunun lenf düğümlerine (LD) ve kemiğe metastaz yapma eğilimi vardır. Bir seride metastaz bölgelerinin sıklık sıralamasına göre dağılımı; kemik (%84,4), uzak LD (%10,6), karaciğer (%10,2), toraks (%9,1) şeklinde bulunmuştur (45). (46). Tümör lenfatik yayılım için üç yol kullanır; lateralde iliak LD'lerine, inferiorde pudendal ve yine iliak LD'lerine, posteriorda presakral LD'lerine (47). Bu bölgelerin ötesinde lateral sakral, common iliak, ve paraaortik LD'lerine de yayılabilir.

7. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN MAKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

Prostat adenokarsinomunun kesit yüzü değişkendir. Makroskopik olarak seçilebilen tümörler serttir. Tümör makroskopik olarak ten rengi, beyaz veya sarı renklidir (48, 49). PSA taraması sayesinde saptanan klinik evresi T1c olan tümörlerinin çoğu çıplak gözle net görünmez. Tümörle karışık BPH'ın kanseri gizleyebildiği anterior/transizyonel zon tümörleri ile karşılaştırıldığında, posterior/lateral periferel zondaki tümörler, bronz renkli, süngerimsi benign parankim ile zıtlıkları nedeniyle daha kolay tanınabilir (50).

8. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNUN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çok sayıda benign, taklitçi lezyon olması prostat adenokarsinomu tanısı koymayı güçleştirir. Prostat Adenokarsinomunu benign bezlerden ayırmak için kullanılan histopatolojik özellikler şu şekilde sayılabilir. Benign bir bezin her iki tarafında doğrusal uzanan atipik bez dizilerinin varlığı ve iri, eozinofilik, belirgin nükleoller prostat adenokarsinomu tanısına yönlendiren bulgulardır. Ancak kalın kesitlerde veya koyu boyanmış preparatlarda nükleolün detaylarını görmek güç olabilir. Ayrıca nükleusta birden fazla nükleol olması veya periferik yerleşimli nükleoller, karsinom tanısına yönlendirmez (51). Prostat adenokarsinomu, soluk veya berrak sitoplazmalı, çevredeki benign bezlere nazaran daha amfofilik sitoplazmalı bezlerle karakterizedir. Geniş lümenli bezlerde düzgün lümenal sınırlara sahip, geniş sitoplazmalı hücreler de kanserin bir özelliğidir. Bez lümeninde karışım halinde görülen mavi tonlu müsinöz veya pembe yoğun amorf hücresiz sekresyonlar da adenokarsinom tanısını destekler. Retraksiyon artefaktı daha sıklıkla prostat kanseri bezlerinin çevresinde görülür ancak maligniteyi için tamamen özgül değildir. Siniri çepeçevre saran bezler de maligniteyi işaret eder. En güvenilir bulgu bazal hücre tabakasının bulunmayışıdır. Bu bulgu arada kalınan olgularda p63 İHK boyasıyla desteklenebilir. Benign bezler lümene doğru papiller uzantılar verip dalgalanmalar yapma

eğilimindeyken prostat adenokarsinomuna ait bezlerin lümen konturları daha düzdür (4).

8.1. Asiner Adenokarsinom

Asiner adenokarsinom, bez yapıları, kordonlar, tek hücreler ve tabakaları içeren çeşitli histomorfolojik paternlerde düzenlenmiş sekretuar farklılaşmaya sahip neoplastik prostat epitel hücrelerinden oluşan invaziv bir karsinomdur (52).

8.2. Gleason Derecelendirmesi ve DSÖ/ISUP Derece Grubu

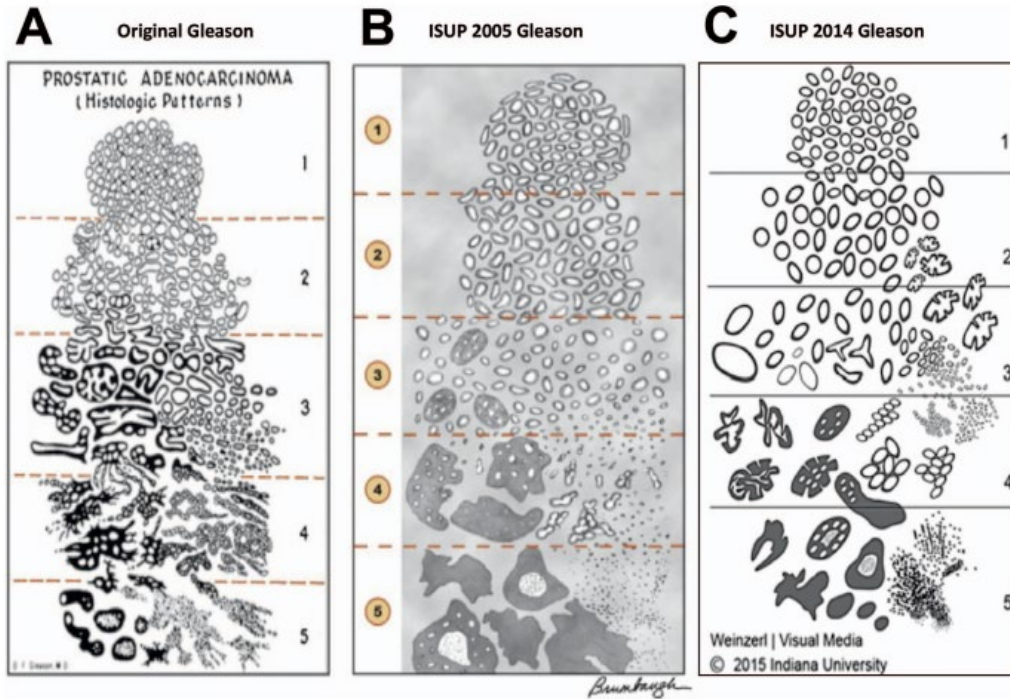
1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Gleason tarafından tanımlanmış ve günümüze gelene kadar çeşitli modifikasyonlara uğramıştır (53). Gleason skoru tamamen histolojik değerlendirmeye dayanır ve diğer kanserlerden farklı olarak sadece en yüksek dereceli alanı dikkate almak yerine en yüksek oranda görülen patern primer, ikinci sıklıkta görülen patern de sekonder olarak adlandırılır. Bu iki bileşenin toplamı da skor olarak not edilir. Patern 1 ve 2'nin klinik olarak bir değeri olmadığı için 2014 ISUP toplantısında alınan kararla rutin kullanımdan kalkmıştır. Bu durumda Gleason skorunun alabileceği en küçük değer $3+3=6$ 'dır. Patern 3; değişken boyutlarda, birbirinden ayrık duran, görece iyi biçimli, sınırları düzgün ve net, merkezlerinde lümenleri seçilebilen bezlerle karakterizedir (Şekil 2). Patern 4 heterojen bir grup olup bozuk biçimli bezler, birbiriyle kaynaşmış bezler, glomerüloid ve kribriiform yapılarla karakterizedir (Şekil 2). Patern 5'te tümör bez yapısı oluşturamaz, histopatolojik tanımı kordonlar diziler, tek tek saçılmış hücreler, solid hücre tabakaları veya merkezinde komedo nekrozlar barındıran kribriiform yapıları içermektedir (4).

Pierorazio ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı bir araştırmanın sonucunda prostat adenokarsinomu hastalarının radikal prostatektomi (RP) ameliyatı sonrasında sağkalım grafikleri incelendiğinde Gleason derecelerine göre hastaların 5 farklı gruba ayrıldığı görülmüştür (54). Bu araştırma sonucunda Gleason skoru $3+4=7$ ve $4+3=7$ olan olguların prognozlarının birbirinden farklı olduğunun görülmesi ve patern 1 ve 2'nin

kullanılmaması sonucu skorun 6'dan başlamasının yaratacağı karışıklıkların önüne geçmek amacıyla 2014 ISUP toplantısında DG'nin kullanılması kararlaştırılmıştır (12). Bu grupların histolojik karşılıkları Tablo 1'de açıklanmıştır.

Tablo 1: DSÖ 2016 derece grup sistemi

DGI	Gleason skor =6 olan tümörler
DGII	Gleason skor 3+4=7 olan tümörler
DGIII	Gleason skor 4+3=7 olan tümörler
DGIV	Gleason skor 3+5, 4+4, 5+3 olan tümörler
DGV	Gleason skor 9-10 olan tümörler



Şekil 2: Gleason derecelendirme sisteminin evrimi. A, Donal Gleason tarafından oluşturulan orijinal şema, B, 2005 ISUP toplantısında güncellenmiş hali, C, 2014 ISUP toplantısında güncellenmiş hali (12).

2019 yılındaki ISUP toplantısında Gleason derece grubu 7 olan olgularda patern 4 yüzdesinin verilmesi ve kribriform yapıların derece 4 çatısı altında toplanması kararları alınmıştır. Bu sayede patern 4 yüzdesi düşük olan hastaların aktif izlemde kalabilmesi amaçlanmıştır. Gleason

skoru 8–10 olan hastalarda patern 4 ve 5 yüzdesi veya patern 4/5 oranının verilmesi, 2 veya 3 patern mevcut olduğunda minör yüksek dereceli paternin raporlanması gibi konular görüşülmüştür (55). RP materyalinde, tümörün en az %5'ini oluşturan, herhangi bir en yüksek Gleason paterni (patern 4 veya 5), GS'ye sekonder patern olarak eklenecektir. Bu nedenle, RP materyallerinde %60 Gleason patern 3, %37 patern 4 ve %3 patern 5 içeren bir olgu; minör/tersiyer patern 5'li GS 3+4=7 (DG2) olarak rapor edilecektir. %60 patern 3, %30 patern 4 ve %10 patern 5 içeren bir olgu ise GS 3+5=8 (DG4) olarak rapor edilecektir (7, 9).

8.3. pT Evresi

Patolojik evreleme sistemleri kanserin ne kadar yayıldığıнын tanımlamasının dolayısıyla da hastayla ilgili öngöründe bulunabilmenin yoludur. Prostat adenokarsinomu için en yaygın kullanılan evreleme sistemi, en son 2018 yılında güncellenen AJCC TNM sistemidir. Bu sistemde prostat için T evresi klinik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik T evresi (cT olarak yazılır), klinisyenin fizik muayenesine (rektal tuşe), prostat iğne biyopsisi sonucuna ve görüntülemeye dayanılarak verilir. Patolojik T evresi (pT olarak yazılır) RP materyalinin incelenmesi sonucu verilir. Patolojik T'nin klinik T'ye göre gerçeği daha net yansıttığı düşünülmektedir. cT1 evresi klinisyenin muayene veya görüntüleme yöntemleri ile saptayamadığı, transüretal rezeksiyon materyallerinde insidental olarak ya da serum PSA'sının yüksek çıkması üzerine yapılan iğne biyopsisinde histolojik düzeyde tanı konulan tümörler için kullanılır. Patolojik T evrelemesinde T1 evresi bulunmaz (Tablo 2), T2 organa sınırlı hastalık anlamına gelir. AJCC'nin 7. baskısında pT2 evresi pT2a, pT2b, pT2c olarak, tümörün lateralitesine göre 3'e ayrılıyorken, 8.baskıda tek grupta toplandı. T3a EPY ve mikroskopik mesane boynu invazyonunu belirtir. T3b seminal vezikül invazyonu (SVİ) için kullanılmaktadır. T4 evresi tümörün çevre organlara ve yapılara yayılımını temsil eder ve bu olgularda genellikle cerrahi tercih edilmez.

Tablo 2: pT Evrelemesi

pT2	Organa sınırlı hastalık	
pT3	EPY	
	pT3a	EPY ya da mikroskopik mesane boynu invazyonu
	pT3b	SVİ
pT4	Rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar invazyonu	

Not: PCS varlığı rezidüel mikroskobik hastalığı gösteren bir R1 tanımlayıcısı ile belirtilmelidir.

8.4 AJCC Prognostik Evre Grupları

TNM evrelemesi, prostat kanserinde tedaviye yön vermek için altın standart olarak kabul edilmekteydi. Örneğin, organ sınırlarını aşan tümörler için kullanılan T3 evresindeki hastalar ameliyat + adjuvan RT veya RT + adjuvan hormon tedavisi alırlar. N1 evresindeki hastalar radyoterapiden fayda görürler. Evreleme AJCC'nin 7. Baskısında PSA düzeyi ve Gleason derecesinin eklenmesi ile bir adım ileriye taşınmıştır. Bu değişiklikler 8. Baskıda da korunmuştur (Tablo 3) (3).

Tablo 3: AJCC Prognostik Evre Grupları

T evresi	N evresi	M evresi	PSA seviyesi	DG	Evre grubu
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10 ng/ml	1	I
pT2	N0	M0	<10 ng/ml	1	I
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10,<20 ng/ml	1	IIA
pT2	N0	M0	≥10,<20 ng/ml	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20 ng/ml	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20 ng/ml	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Herhangi	1-4	IIIB
Herhangi	N0	M0	Herhangi	5	IIIC
Herhangi	N1	M0	Herhangi	Herhangi	IVA
Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi	Herhangi	IVB

8.5. Duktal Adenokarsinom

Prostat adenokarsinomu histolojik olarak asiner ve duktal olarak başlıca iki gruba ayrılabilir. Bu iki tipin aynı tümörde, birbiriyle karışık olarak görüldüğü olgular da vardır (56). Duktal karsinom'un histolojik ölçütleri kişiden kişiye değişmekle birlikte aynı tanının gözlemciler arası tekrarlanabilirliği de düşüktür (57). Duktal karsinom daha çok periüretal bölgede görülür (58). Bu durumdan yola çıkarak Duktal ve asiner karsinomların köken aldıkları hücreden değil de bölgeden dolayı farklı histolojik görüntüler oluşturduğu hipotezi ortaya atılmıştır.

Histopatolojik olarak duktal karsinom; nükleer derecesi yüksek, geniş, amfofilik sitoplazmalı, kolumnar hücrelerin oluşturduğu papiller çıkıntılar, bezler veya genişlemiş lümenleri dolduran, yarıklanmalar, köprüleşmeler

gösteren kribriform yapılar ile karakterizedir (59). Duktal karsinom nadiren transizyonel epitele pagetoid yayılım yapabilir (60). İntraduktal yayılım yaptığı olgular da saptanmıştır (61). Patologların duktal adenokarsinom konusunda göz önünde bulundurması gereken bir nokta da duktal karsinomun transüretal inceleme sırasında villöz adenom gibi prostatik üretra yerleşimli küçük poliplerle karıştırılabileceğidir (62). Böyle durumlarda kribriform yapının ya da kolumnar epitelin görülmesi duktal karsinom olasılığını akla getirmelidir. İHK incelemede duktal karsinom da asiner karsinoma benzer şekilde NKX3.1 ve PSA ile boyanma gösterir ancak p63'ün kalıntı tek tük bazal hücrede pozitiflik gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

8.6. İntraduktal Karsinom

İDK histolojik olarak; belirgin düzeyde nekroz içeren, pleomorfik hücrelerin oluşturduğu yoğun kribriform bezler (%50'si epitel, %50'si lümen boşluklarından oluşur) ya da solid yuvalar ile karakterizedir (8). İDK, kanser hücrelerinin önceden var olan prostat kanallarına ve asinüs içine yayılması, onları şişirmesi ancak bazal hücrelerin korunması ile meydana gelir. İDK'nın 3 farklı tanımı yapılmıştır (63-65). Tüm tanımlar trabeküler, kribriform ve solid/komodo paternlerini içerir, ancak Guo ve arkadaşları fibrovasküler korları olmayan papiller bir patern daha ekler (65). Cohen ve arkadaşları, kanal çapının, benign periferik zon bezlerinin 2 katını aşması gerektiğini belirtir ve sadece sekretuar hücrelerin PSA pozitif olması, bezlerin dik açılı dallanma yapması, pürüzsüz konturlar ve dimorfik hücre popülasyonu gibi minör kriterler ekler (64). Tüm tanımlar trabeküler, kribriform ve solid/komodo yapılara değinir. Birçok yayın, iğne biyopsi ve RP materyali temelinde prostat kanseri hastalarının biyokimyasal nüksüz (BKN) sağkalım ve kansere özgü sağ kalımında İDK'nın bağımsız bir negatif prognostik parametre olduğunu bildirmiştir (4, 66). Prostatın intraduktal karsinomu ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) hasta bakımından belirgin şekilde farklı etkilere sahiptir, ancak bu ikisini iğne biyopsilerinde ayırt etmek zor olabilmektedir. Ayırım için önemli bir ölçüt

olan bazal hücrelerin varlığı her zaman hematoksilen-eozin preparatlarda seçilemeyebilir. Buna dayanarak, bazal hücrelere İHK uygulamadan İDK'nın invaziv karsinomdan ayrılması imkânsız olabilir (9).

RP materyallerinde, PTEN ve ERG İHK boyamasının da ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği gösterilmiştir (67). İğne biyopsisinde, morfolojik olarak tanımlanmış intraduktal karsinomda PTEN kaybı sıktır, ancak YDPİN'de çok nadirdir. Atipik intraduktal proliferasyonlardan özellikle PTEN kaybı olanlarda yeniden örnekleme yapıldığında yüksek oranda İDK rastlanmıştır. ERG ise İDK'nın bir alt grubunda pozitifdir ve sıklıkla PTEN kaybına eşlik etmektedir (67, 68).

2019 ISUP toplantısında invaziv karsinomla ilişkili İDK'nın Gleason Skorunun (GS) içine katılması önerilmiştir. Bu nedenle, İHK boyama yapmak zorunda kalmadan, invaziv karsinomlu kribriform İDK, Gleason patern 4 bileşeni olarak, solid patern İDK veya komedo nekroz'lu İDK, Gleason patern 5 olarak derecelendirilmelidir sonucuna varılmıştır (9).

8.7. Ekstraprostatik Yayılım

EPY, tümörün prostat sınırlarının ötesine, periprostatik yumuşak dokuya yayılması olarak tanımlanır. Bölgesel lenf düğümü (LD) tutulumu olmayan hastalarda rekürrens önemli bir öngörücüsüdür (69). Prostat ayrı, belirgin bir fibröz kapsülle değil, prostatik stromanın ayrılmaz bir bileşeni olan konsantrik olarak dizilmiş bir fibromüsküler doku bantlarıyla çevrili olduğundan, EPY'nin değerlendirilmesi zor olabilmektedir. EPY birkaç farklı ölçütle tanınabilir.

1. Ekstraprostatik yağ dokuya çıkmış neoplastik bezler.
2. Büyük nörovasküler demetleri saran tümöre ait bezler.
3. Prostat çevresinde, bezin dış kenarındaki sıkışık fibromüsküler prostatik stromanın ötesinde çıkıntı yapan nodüler bir tümör uzantısının varlığı (70).

Fokal EPY, başlangıçta prostatın hemen dışındaki birkaç neoplastik bez olarak, daha sonra Epstein tarafından, yarı nicel bir şekilde, en fazla iki preparatta birer büyük büyütme alanını (BBA) kaplayan neoplastik bezler

olarak tanımlanmıştır (69, 71). EPY'nin prostatın hangi bölgesinde pozitif olduğunun klinik bir önemi bulunamamıştır (70).

8.8. Cerrahi Sınırlar

PCS, materyalin dış yüzeyi bütünüyle cerrahi sınır boyasıyla boyandıktan sonra hazırlanan kesitler incelendiğinde tümörün boyalı yüzeye ulaşması olarak tanımlanır ve üroloğun tümörü kestiği bir bölgeyi temsil etmektedir (70). PCS'nin bölgesi ve pozitif sınırların sayısının BKN'yi ve progresyon riskini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, mesane boynunu veya prostatın posterolateral yüzeyini içeren bir PCS, prognoz üzerinde, ilgili bir apikal veya ön cerrahi sınıra nazaran daha olumsuz etkiye sahiptir (72, 73). PCS'li hastaların sadece yaklaşık üçte birinde BKN gelişir. Özellikle, 5 yıllık BKN riski, PCS uzunluğu 3 mm veya daha fazla olduğunda önemli ölçüde artmış görünmektedir (%53'e karşı %14) (74-76).

8.9. Komedo Nekroz

Komodo nekroz, kribriform veya solid invaziv adenokarsinomda bulunan eozinofilik nekrotik kalıntı içinde belirgin karyoreksis, piknoz, sitoplazmik kondensasyonu olan bir hücre grubu olarak tanımlanmıştır. Karyoreksis bulunmuyorsa, saptanan eozinofilik debri, sekresyon olarak yorumlanır (77). ISUP'a göre tümör nekrozu sadece İDK'da bulunuyorsa bu komodo nekroz sayılmaz. Komodo nekrozlu tümörler büyük ölçüde yüksek evrelidir. Bununla birlikte, yüksek dereceli invaziv kanser ile ilişkili olduğunda, İDK'nın derecelendirmeye katılmasından daha üstün olup olmadığı konusu şu anda net değildir (78).

9. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA SAĞALTIM

Lokalize prostat karsinomu için sağaltım seçenekleri RP, eksternal radyasyon tedavisi, brakiterapi, yeni bulunan fokal tedaviler (örn. kriyoterapi veya yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason [HIFU]) ve aktif izlemdir (79).

Östrojenler, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları ve antiandrojenler şeklinde hormonal manipülasyon, özellikle kemik

metastazına bağı şiddetli ağrıyı hafifletmek için, lokal ileri ve metastatik tümörde palyatif bir sağaltım olarak orşiektominin yerini almıştır (80). Sistemik kemoterapinin tarihsel olarak hormona dirençli metastatik prostat karsinomunda minimal faydası olmuştur. Bununla birlikte, kemoterapötik ajanları (örn. docetaxel ve kabazitaksel) ve yeni nesil hormonal tedavileri (örn. abirateron ve enzalutamid) içeren daha yeni seçenekler mevcuttur (81, 82).

10. PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA PROGNOZ

Hastalığın genellikle uzun doğal seyri nedeniyle, BKN'siz sağkalım bazı çalışmalarda gerçek sağkalım ve nüksün yerine kullanılmıştır. Prognostik belirteçlerin başlıcaları önem sırasına göre şu şekilde sayılabilir: Klinik evre, patolojik evre, Gleason derecelendirmesi, CS durumu, Tümör hacmi, ırk, serum PSA seviyesi, lenfovasküler invazyon (LVİ), nöroendokrin diferansiyasyon varlığı, belirgin stromal yanıtın varlığı, androjen reseptörü durumu (83).

10.1. Prostat Adenokarsinomunda Mortalite

Dünya çapında, prostat kanseri, 2020 yılında prostat kanserine bağı 375,304 ölümlle, maligniteye bağı ölümlerin 8. en yaygın nedenidir (25). Ölüm oranları, Sahra altı Afrika ve Karayipler gibi ağırlıklı olarak Siyah nüfusun bulunduğu bölgelerde en yüksektir. Afrika kökenli Amerikalılar da olduğu gibi İskandinav kökenliler de yüksek ölüm oranına sahiptir. Ölüm oranları Asya'da ve bazı Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde en düşüktür (52).

Ölüm oranları birkaç batı ülkesinde zaman içinde azalmıştır. Bu eğilim daha erken teşhis, iyileştirilmiş tedavi yöntemleri ve hastaya atfedilen ölüm nedenindeki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir (84). Bazı Asya, Afrika ve doğu ve orta Avrupa ülkelerinde ölüm oranları artmaktadır (27, 85). Artışın nedenleri tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte obezite, yağdan zengin beslenme ve azalmış fiziksel aktivite gibi ekonomik gelişmişlikle ilişkili risk faktörlerindeki değişikliklere bağı olduğu düşünülmüştür (27).

11. RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNİN ÖRNEKLENMESİ

Seminal veziküllerin çıkarılmasını da içeren RP ameliyatı, prostat kanseri olan hastalar için kesin cerrahi prosedürdür. Lateralitenin değerlendirilebilmesi için bozulmamış prostat bezinin ve seminal veziküllerin iki farklı renkte mürekkeple boyaması gerekir. Bezin apikal bölgesi (yaklaşık 5 mm kalınlıkta), distal üretra açıklığını içerecek şekilde enine bir düzlemde ampute edilir ve ardından kasetlenmek için mürekkepli yüzeye dik bir şekilde kesilir.

Bu şekilde değerlendirme, apikal prostat dokusunun gerçek apikal yüzeye neredeyse dik olan düzlemlerde görselleştirilmesine, dolayısıyla EPY ve CS durumunun daha doğru değerlendirilmesine izin verir. Mesane boynu cerrahi sınırı da en iyi, apekse benzer şekilde gerçekleştirilir; ancak bazı kurumlar proksimal prostatik üretrayı çevreleyen yüzeyel kas parçalarını ince bir şekilde tıraş eder ve bu dokuyu “en face” olarak örnekler (10). Seminal veziküllerin prostatla birleşme yerinin örneklenmesi gerektiği konusunda fikir birliği olmasına rağmen, seminal vezikülün geri kalanının ne ölçüde örneklenmesi gerektiği standardize edilmemiştir (86).

Makul bir yaklaşım, EPY’yi değerlendirebilmek için hem prostat tabanı ile bileşkesinden hem de SVİ’yi değerlendirebilmek için orta seminal vezikül segmentinden olmak üzere iki kesit almak şeklindedir. Bezin geri kalan kısmı, ön-arka planda apeksten tabana yaklaşık 3 mm aralıklarla dilimlenir (19, 87). Elde edilen tam enine dilimler, ya bütünüyle, “whole mount” olarak ya da geleneksel doku kasetleri kullanılarak yarıya ya da kadranlara bölünerek doku takibine alınır (18).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesinde Ocak 2010-Temmuz 2021 tarihleri arasında prostat adenokarsinomu tanısı ile Üroloji Kliniği tarafından RP ameliyatı yapılan 184 hasta saptandı. 184 olgunun 2'sinin mikroskopik preparatlarının tamamına ulaşamadığı için bu 2 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Kılavuzlara uygun şekilde ve bütünüyle örneklenen RP materyallerine ait %10 formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş, standart doku takibi sonrası parafin bloklara gömülen dokulardan hazırlanmış ve H&E boyanmış tüm preparatlar Patoloji Kliniği lam arşivinden çıkarılarak aşağıdaki parametreler açısından tekrar değerlendirildi:

- Modifiye WHO-ISUP 2016 sınıflamasına göre GS ve DG
- Kribriformite varlığı
- Nekroz varlığı
- Komedo nekroz varlığı
- LVİ varlığı
- İDK varlığı
- Duktal karsinom komponenti varlığı ve yüzdesi
- PCS varlığı ve yaygınlığı
 - Apikal PCS
 - Taban PCS
 - Periferik PCS
 - PCS uzunlukları: Mikroskop kamerası ve OLYMPUS cellSens programı yardımıyla ölçülerek kaydedildi.
- EPY varlığı ve yaygınlığı

- EPY uzunlukları: Mikroskop kamerası ve OLYMPUS cellSens programı yardımıyla ölçülerek kaydedildi.
- Tümör yaygınlığı
 - Lateralite: Tümörün bilateral mi unilateral mi olduğu, tek yarının %50'den azını mı fazlasını mı kapladığı
 - Taban dilimi tutulumu: Taban diliminde tümör varlığı
 - Apeks dilimi tutulumu: Apeks diliminde tümör varlığı
 - Tümör hacmi: Prostat dilimlendiğinde tümörle infiltre dilimlerin tüm dilimlere göre yüzdesi hesaplandı, tahmini değer olarak gerçek tümör hacmini temsilen kullanıldı

- SVİ varlığı

- pT evresi

182 hasta laboratuvarımızın işletim sisteminden retrospektif olarak tarandığında 154 (%84,6) hastanın iğne biyopsi materyaline ait bilgiler elde edildi. İğne biyopsilerinde değerlendirilen parametreler aşağıda listelenmiştir:

- DG
- PNİ varlığı
- EPY varlığı

Olguların üroloji hekimi yardımıyla üroloji klinik kayıtları ve Probel-Hastane Bilgi Yönetim Sistemi incelendi. Bu şekilde RP materyali gönderilen 182 hastanın 157'sinin (%86,3) klinik verilerine ulaşıldı. Kaydedilen klinik parametreleri aşağıda listelenmiştir:

- Hasta yaşı
- Ameliyat sonrası izlem süreleri
- BKN varlığı: Postoperatif dönemde iki ayrı ölçümde PSA değerinin $\geq 0,2$ ng/ml üzerinde saptanması (88).
- BKN ve tanı sırasındaki serum PSA değerleri
- Metastaz varlığı: Solid organlara ve uzak lenf düğümlerine
- Metastazın tanı anında mı izlemde mi saptandığı
- Genel sağ kalım: Tanı anından ölüme ya da son izlem süresine kadar geçen süre

- Nükssüz sağkalım: Hastaların BKN'ye ya da ölümüne kadar geçen süre
- Hastalara uygulanan tedavi protokolleri
- Prognostik evre grubu

T.C. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanlığı'ndan araştırmanın yapılmasının etik açıdan uygun olduğuna dair 04.11.2020 tarihinde 20.478.486/600 no'lu onay alındı.

Saptanan histopatolojik özellikler ve elde edilen klinik ve prognostik verilerin istatistiksel analizinde "SPSS 26.0 for Windows" (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) yanı sıra, sınıflanabilir nitel değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin analizinde One-Way ANOVA testi ve korelasyon analizi kullanıldı. Nükssüz sağkalım analizleri için Kaplan-Meyer ve Cox regresyon analizi uygulandı. Çok değişkenli analizler için lojistik regresyon testine başvuruldu. Sonuçlar %95 güven aralığında incelendi. $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

1. OLGULAR

İncelenen 182 olgunun yaş aralığı 44–73 (Ortalama yaş: $61,1 \pm 6$ ortanca yaş: 62 IQR: 65,3-57) (Tablo 4) arasında değişiyordu.

Hasta yaşı ile yalnızca PCS varlığı arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı ($p=0,001$). PCS'si olan hastaların yaş ortalaması 62,4 iken olmayanların 59,5 idi.

RP yapılan 182 hastadan 157'sinin (%86,3) klinik izlemine ulaşıldı. İzlem süreleri ay cinsinden kayıt altına alındı ve süre 3-130 ay (Ortalama süre: $58,3 \pm 33,8$ ay, ortanca süre: 55 ay, IQR: 86-29,5) arasında değişiyordu (Tablo 4).

Tablo 4: İzlem süresi ve yaş dağılımı

	İzlem süresi (Ay)	Yaş
Toplam	157	182
Ortalama	58,3	61,1
Ortanca	55	62
Standart sapma	33,8	6
En küçük değer	3	44
En büyük değer	130	73

2. RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

2.1. Radikal Prostatektomi Materyallerinde Gleason Skoru ve Derece Grubu

İncelenen toplam 182 RP materyalinin GS'ye göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: RP materyallerinde DG ve GS

DG	Sayı	Yüzde	GS	Sayı	Yüzde
DG1	18	9,9	3+3	18	9,9
DG2	80	44	3+4	80	44
DG3	33	18,1	4+3	33	18,1
DG4	18	9,9	4+4	2	1,1
			3+5	16	8,8
DG5	33	18,1	4+5	31	17
			5+4	2	1,1
			5+5	0	0
Toplam	182	100	Toplam	182	100

RP-DG, pek çok kötü prognostik parametre ile beklendiği üzere ve literatürle uyumlu şekilde ilişkiliydi (Tablo 6). RP-DG ile yalnızca komedo nekroz varlığı ve izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

Tablo 6: RP-DG

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
Komodo nekroz varlığı	0,707	Taban dilimi tutulumu	0,023*
LVİ	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,002*
İDK	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
PCS	0,000*	pT evresi	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Taban PCS	0,001*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,000*
Periferal PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,000*
PCS yaygınlığı	0,000*	BKN	0,000*
EPY varlığı	0,000*	Bölgesel LD tutulumu	0,000*
EPY yaygınlığı	0,014*	Metastaz varlığı	0,000*
SVİ	0,000*	İzlemde gelişen metastaz	0,074
Lateralite	0,000*		
*p<0,05			

RP materyallerindeki GS de DG'yle aynı kötü prognostik parametreler ile ilişkilirdi (Tablo 7).

Tablo 7: RP-GS

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
Komodo nekroz varlığı	0,858	Taban dilimi tutulumu	0,034*
LVİ	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,002*
İDK	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
PCS	0,000*	pT evresi	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Taban PCS	0,000*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,000*
Periferal PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,000*
PCS yaygınlığı	0,000*	BKN	0,000*
EPY varlığı	0,000*	Bölgesel LD tutulumu	0,000*
EPY yaygınlığı	0,014*	Metastaz varlığı	0,000*
SVİ	0,000*	İzlemde gelişen metastaz	0,074
Lateralite	0,001*		
*p<0,05			

2.2. Kribriformite Varlığı

GS7 bir tümörde patern 4'ün bir bileşeni olarak görülebilen kribriformite varlığının prognostik açıdan anlamlı bir farka yol açıp açmadığı incelendi. GS7 (DG2 ve DG3) olan 113 (%62,1) olgunun 34'ünde (%30,1) kribriformite görüldü. Kribriformite saptanan 34 olgunun 14'ü (%41) DG2, 20'si (%59) DG3'tü (Tablo 8).

Tablo 8: RP-DG'ye göre kribriformitenin dağılımı

DG		Kribriformite		Toplam (%)↓
		Yok (%)↓	Var (%)↓	
DG2	Olgu sayısı	66 (%83,5)	14 (%41,2)	80 (%70,8)
	Yüzde →	82,5	17,5	100
DG3	Olgu sayısı	13 (%16,5)	20 (%58,8)	33 (%29,2)
	Yüzde →	39,4	60,6	100
Toplam	Olgu sayısı	79 (%100)	34 (%100)	113 (%100)
	Yüzde →	69,9	30,1	100

Kribriformite varlığı ile LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, periferik PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, lateralite, tümör hacmi, pT evresi, bölgesel LD tutulumu ve prognostik evre grubu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı (Tablo 9).

Kribriformite varlığı ile apikal ve taban PCS varlığı, EPY yaygınlığı, taban ve apeks dilimi tutulumu, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, metastaz varlığı ve izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 9).

Tablo 9: Kribriformite varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
LVİ	0,301	Taban dilimi tutulumu	0,218
İDK	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,486
PCS	0,024*	Tümör hacmi	0,135
Apikal PCS	0,167	pT evresi	0,000*
Taban PCS	0,242	Tanı anında PSA	0,003*
Periferal PCS	0,007*	BKN	0,341
PCS yaygınlığı	0,042*	Bölgesel LD tutulumu	0,026*
EPY varlığı	0,003*	Metastaz varlığı	0,358
EPY yaygınlığı	0,063	İzlemde gelişen metastaz varlığı	0,154
SVİ	0,001*	Prognostik evre grubu	0,008*
Lateralite	0,034*		
*p<0,05			

RP-DG2 ve DG3 olgular arasında kribriformite varlığı (p=0,000) DG3 lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

RP-DG2 olgularda kribriformite varlığı ile PCS (p=0,029), EPY varlığı (p=0,004), İDK varlığı (p=0,008), pT evresi (p=0,000) ve tanı anında PSA değeri (p=0,017) arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlıydı. RP-DG2 olgularda kribriformite varlığı ile diğer patolojik ve klinik parametreler arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

RP-DG3 olgularda kribriformite varlığı ile herhangi bir parametre arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

RP-GS7 olgulardan kribriformite içermeyen 79'unun 66'sı(%83,5) RP-DG2, 13'ü (%16,5) RP-DG3'tü. Kribriformite içermeyen RP-DG2 ve RP-DG3 olgular arasında EPY varlığı (p=0,039), BKN (p=0,022), pT evresi (P=0,032) arasında RP-DG3'lerde kötü prognostik yönde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı.

Kribriformite içeren RP-DG2 ve kribriformite içermeyen RP-DG3 olgular arasında EPY varlığı ($p=0,039$), BKN ($p=0,022$), pT evresi ($P=0,032$) arasında RP-DG3'lerde kötü prognostik yönde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı.

2.3. Nekroz ve Komedo Nekroz Varlığı

Yalnızca kribriform veya solid invaziv adenokarsinomda bulunan eozinofilik nekrotik kalıntı içinde belirgin karyoreksis, piknoz, sitoplazmik kondensasyonu olan hücre grupları komedo nekroz olarak değerlendirildi (77). İDK odaklarındaki komedo nekrozlar değerlendirmeye alınmadı, yalnızca invaziv odaklardakiler değerlendirildi.

İncelenen 182 RP materyalinin 21'inde (%11,5) nekroz saptandı. Bu 21 olgunun 14'ündeki (%66) nekroz komedo nekroz tipindeydi.

Tanımı gereği kribriform ya da solid adalar ortasındaki komedo nekroz, patern 5 olarak değerlendirilmektedir (77). Patern 5 tümör içeren 49 (%26,9) olgunun 14'ünde (%28,6) komedo nekroz saptandı (Tablo 12). Komedo nekroz içeren olguların GS'ye göre dağılımı Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: RP-GS ile komedo nekroz ilişkisi

RP-GS		Komedo nekroz		Toplam
		Var	Yok	
3+5	Olgu sayısı	12	4	16
	Yüzde	75	25	100
4+5	Olgu sayısı	21	10	31
	Yüzde	67,7	32,3	100
5+4	Olgu sayısı	2	0	2
	Yüzde	100	0	100
Toplam	Olgu sayısı	35	14	49
	Yüzde	71,4	28,6	100

Komedo nekroz varlığı ile metastaz varlığı, İDK varlığı, Bölgesel LD tutulumu ve prognostik evre grubu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı. Komedo nekroz varlığı ile diğer

patolojik ve klinik parametreler arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 13).

Tablo 13: Komodo nekroz varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,707	Tümör hacmi	0,078
LVİ	0,152	pT evresi	0,396
İDK	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,344
PCS	0,244	Tanı anında PSA	0,410
EPY varlığı	0,415	BKN	0,330
SVİ	0,750	Bölgesel LD tutulumu	0,041*
Lateralite	0,080	Metastaz varlığı	0,028*
Taban dilimi tutulumu	0,052	İzlemde gelişen metastaz	0,188
Apeks dilimi tutulumu	0,654	Prognostik evre grubu	0,019*
*p<0,05			

RP materyalinde patern 5 tümör içeren olguların GS'si ile komodo nekroz varlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel ilişki bulunmadı (p=0,858). Olgu sayısı yetersiz olduğundan komodo nekroz içeren her GS için (3+5, 4+5, 5+4) ayrı ayrı komodo nekroz varlığı ile prognozu gösteren parametreler olan metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN arasındaki ilişki açısından istatistik çalışılmadı.

2.4. Lenfovasküler İnvazyon

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 14'ünde (%7,7) LVİ saptandı.

LVİ varlığı ile RP-DG, İDK varlığı, PCS varlığı, apikal PCS varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNI varlığı, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite ve tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 14).

LVİ varlığı ile komedo nekroz varlığı, kribriformite varlığı, taban ve periferel PCS varlığı, PCS yaygınlığı, taban ve apeks dilimi tutulumu, tanı anındaki PSA değeri ve izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14: LVİ

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
Kribriformite varlığı	0,301	Apeks dilimi tutulumu	0,195
Komedo nekroz varlığı	0,152	Tümör hacmi	0,004*
RP-DG	0,000*	pT evresi	0,000*
İDK	0,001*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
PCS	0,004*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,001*
Apikal PCS	0,003*	Tanı anında PSA	0,306
Taban PCS	0,150	BKN	0,022*
Periferel PCS	0,259	Bölgesel LD tutulumu	0,040*
PCS yaygınlığı	0,120	Metastaz varlığı	0,003*
SVİ	0,000*	İzlemde gelişen metastaz	0,334
Lateralite	0,022*	Prognostik evre grubu	0,000*
Taban dilimi tutulumu	0,050		
*p<0,05			

2.5. İntraduktal Karsinom Varlığı

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 41'inde (%22,5) İDK görüldü. Bu 41 olgunun RP-GS'ye göre dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: İDK varlığının RP-GS'ye göre dağılımı

RP-GS		İntraduktalkarsinom		Toplam
		Yok	Var	
3+3	Olgu sayısı	18	0	18
	Yüzde	100	0	100
3+4	Olgu sayısı	74	6	80
	Yüzde	92,5	7,5	100
4+3	Olgu sayısı	23	10	33
	Yüzde	69,7	30,3	100
3+5	Olgu sayısı	7	9	16
	Yüzde	43,8	56,3	100
4+4	Olgu sayısı	0	2	2
	Yüzde	0	100	100
4+5	Olgu sayısı	17	14	31
	Yüzde	54,8	45,2	100
5+4	Olgu sayısı	2	0	2
	Yüzde	100	0	100
Toplam	Olgu sayısı	141	41	182
	Yüzde	77,5	22,5	100

İDK varlığı ile RP-DG, kribriformite varlığı, komedo nekroz varlığı, LVI varlığı, PCS varlığı, apikal PCS varlığı, EPY varlığı, tümör hacmi, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, BKN varlığı, metastaz, izlem sırasında gelişen metastaz ve prognostik evre grubu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 16).

İDK varlığı ile taban ve periferik PCS varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı, taban ve apeks dilimi tutulumu, lateralite, bölgesel LD tutulumu ve tanı anındaki PSA değeri arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki bulunamadı (Tablo 16).

Tablo 16: İDK

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Lateralite	0,111
Kribriformite varlığı	0,000*	Taban dilimi tutulumu	0,110
Komodo nekroz varlığı	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,206
LVİ	0,001*	Tümör hacmi	0,005*
PCS	0,001*	pT evresi	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Taban PCS	0,654	Tanı anında PSA	0,562
Periferal PCS	0,138	BKN	0,000*
PCS yaygınlığı	0,720	Bölgesel LD tutulumu	0,216
EPY varlığı	0,000*	Metastaz varlığı	0,000*
EPY yaygınlığı	0,161	İzlemde gelişen metastaz	0,043*
SVİ	0,000*	Prognostik evre grubu	0,000*
*p<0,05			

RP-GS7 olan 113 (%62,1) olgunun 16'sında (%14,2) İDK saptandı. Bu olgularda İDK ile EPY varlığı (p=0,024), SVİ (p=0,000), kribriformite (p=0,000), BKN (p=0,029) arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı. RP-GS7 olgularda İDK varlığı ile diğer patolojik ve klinik parametreler arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çok değişkenli analizde RP-GS7 olgularda İDK'nin kötü prognostik gruba istatistiksel olarak ilişkisi saptanmadı (p=0,169).

2.6. Duktal Karsinom Komponenti Varlığı ve Yüzdesi

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 43'ünde (%23,6) duktal karsinom alanları saptandı. Bu 43 olgunun RP-GS'ye göre dağılımı Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17: Duktal karsinom komponenti varlığının RP-GS'ye göre dağılımı

RP-GS		Duktal karsinom komponenti		Toplam
		Yok	Var	
3+3	Olgu sayısı	18	0	18
	Yüzde	100	0	100
3+4	Olgu sayısı	66	14	80
	Yüzde	82,5	17,5	100
4+3	Olgu sayısı	24	9	33
	Yüzde	72,7	27,3	100
3+5	Olgu sayısı	10	6	16
	Yüzde	62,5	37,5	100
4+4	Olgu sayısı	1	1	2
	Yüzde	50	50	100
4+5	Olgu sayısı	19	12	31
	Yüzde	61,3	38,7	100
5+4	Olgu sayısı	1	1	2
	Yüzde	50	50	100
Toplam	Olgu sayısı	139	43	182
	Yüzde	76,4	23,6	100

Duktal karsinom komponenti varlığı ile İDK varlığı, tümör hacmi, BKN varlığı, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı. Diğer parametrelerle duktal karsinom komponenti varlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Duktal karsinom komponenti varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
Kribriformite varlığı	0,289	Apeks dilimi tutulumu	0,226
Komodo nekroz varlığı	0,781	Tümör hacmi	0,023*
LVİ	0,268	pT evresi	0,475
İDK	0,001*	Tanı anında PSA	0,240
PCS	0,405	BKN	0,016*
EPY varlığı	0,146	Bölgesel LD tutulumu	0,946
SVİ	0,674	Metastaz varlığı	0,004*
Lateralite	0,082	İzlemde gelişen metastaz	0,003*
Taban dilimi tutulumu	0,532	Prognostik evre grubu	0,394
*p<0,05			

RP-DG2 olan 80 (%44) olgunun 14'ünde (%17,5) duktal karsinom komponenti saptandı. RP-DG2 olgularda duktal karsinom komponenti varlığı ile herhangi bir parametre arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

RP-DG3 olan 33 (%18,1) olgunun 9'unda (%27,3) duktal karsinom komponenti saptandı. Bu olgularda duktal karsinom komponenti varlığı ile tümör hacmi ($p=0,031$), metastaz varlığı ($P=0,038$) ve izlem sırasında gelişen metastaz ($p=0,038$) arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı. RP-DG3 olgularda duktal karsinom komponenti varlığı ile diğer patolojik ve klinik parametreler arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hem asiner hem duktal karsinom komponenti içeren tümörlerde duktal karsinom bileşeninin tüm tümöre oranı hesaplandı. Duktal karsinom komponenti yüzdesi, duktal karsinom komponenti içeren 43 (%23,6) olguda %5-90 arasında (ortalama: $32,3 \pm 26,1$ ortanca: 25 IQR:50-10) değişiyordu.

Duktal karsinom komponenti yüzdesi ile yalnızca komedo nekroz varlığı ve metastaz varlığı arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı. Diğer parametrelerle duktal karsinom komponenti yüzdesi arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Duktal karsinom komponenti yüzdesi

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
Kribriformite varlığı	0,664	Apeks dilimi tutulumu	0,447
Komedo nekroz varlığı	0,000*	Tümör hacmi	0,807
LVİ	0,252	pT evresi	0,753
İDK	0,226	Tanı anında PSA	0,234
PCS	0,342	BKN	0,155
EPY varlığı	0,765	Bölgesel LD tutulumu	0,688
SVİ	0,915	Metastaz varlığı	0,007*
Lateralite	0,720	İzlemde gelişen metastaz	0,397
Taban dilimi tutulumu	0,441	Prognostik evre grubu	0,381
*p<0,05			

2.7. Pozitif Cerrahi Sınır Varlığı

PCS apikal, taban ve periferik olarak 3 farklı bölge halinde ayrı ayrı incelendi. İncelenen toplam 182 RP materyalinin 100'ünde (%54,9) PCS saptandı. PCS'li 100 (%54,9) hastanın bölgelere göre dağılımı şöyledir; apikal PCS 40 (%22), taban PCS 35 (%19,2) ve periferik PCS 65 (%35,7).

PCS varlığı ile RP-DG, kribriformite varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, taban ve apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı (Tablo 20).

PCS varlığı ile komedo nekroz varlığı, EPY yaygınlığı ve izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 20).

Tablo 20: PCS varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
Kribriformite varlığı	0,024*	pT evresi	0,000*
Komedo nekroz varlığı	0,244	İğne biyopsi DG'si	0,000*
LVİ	0,004*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,006*
İDK	0,001*	Tanı anında PSA	0,005*
EPY varlığı	0,000*	BKN	0,000*
EPY yaygınlığı	0,114	Bölgesel LD tutulumu	0,002*
SVİ	0,000*	Metastaz varlığı	0,015*
Lateralite	0,002*	İzlemde gelişen metastaz	0,316
Taban dilimi tutulumu	0,000*	Prognostik evre grubu	0,000*
Apeks dilimi tutulumu	0,000*		
*p<0,05			

Çok değişkenli analizde PCS varlığının bağımsız bir kötü prognostik etken olduğu izlendi (p=0,001).

Apikal PCS varlığı ile RP-DG, LVİ varlığı, İDK varlığı, periferik PCS varlığı, PCS yaygınlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNI varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 21).

Apikal PCS'de tümör varlığı ile kribriformite varlığı, komedo nekroz varlığı, taban PCS varlığı, EPY yaygınlığı, metastaz varlığı, izlem sırasında

gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 21).

Tablo 21: Apikal PCS varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Lateralite	0,015*
Kribriformite varlığı	0,167	Tümör hacmi	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,346	pT evresi	0,000*
LVİ	0,003*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
İDK	0,000*	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,000*
Taban PCS	0,172	Tanı anında PSA	0,000*
Periferal PCS	0,015*	BKN	0,026*
PCS yaygınlığı	0,011*	Bölgesel LD tutulumu	0,022*
EPY varlığı	0,000*	Metastaz varlığı	0,088
EPY yaygınlığı	0,760	İzlemde gelişen metastaz	0,922
SVİ	0,000*	Prognostik evre grubu	0,000*
*p<0,05			

Taban PCS varlığı ile RP-DG, LVİ varlığı, periferel PCS varlığı, PCS yaygınlığı, EPY varlığı ve yaygınlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, metastaz varlığı, prognostik evre grubu, yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite ve tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı (Tablo 22).

Taban PCS varlığı ile kribriformite varlığı, komodo nekroz varlığı, İDK varlığı, apikal PCS varlığı, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, bölgesel LD tutulumu, izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 22).

Tablo 22: Taban PCS

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,001*	Lateralite	0,000*
Kribriformite varlığı	0,242	Tümör hacmi	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,516	pT evresi	0,000*
LVİ	0,150	İğne biyopsi DG'si	0,031*
İDK	0,654	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,236
Apikal PCS	0,172	Tanı anında PSA	0,001*
Periferal PCS	0,048*	BKN	0,038*
PCS yaygınlığı	0,010*	Bölgesel LD tutulumu	0,512
EPY varlığı	0,014*	Metastaz varlığı	0,043*
EPY yaygınlığı	0,035*	İzlemde gelişen metastaz	0,408
SVİ	0,001*	Prognostik evre grubu	0,015*
*p<0,05			

Periferal PCS varlığı ile RP-DG, kribriformite varlığı, apikal ve taban PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite ve tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 23).

Periferal PCS varlığı ile LVİ varlığı, İDK varlığı, komodo nekroz varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı ve bölgesel LD tutulumu arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 23).

Tablo 23: Periferik PCS varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Lateralite	0,021*
Kribriformite varlığı	0,007*	Tümör hacmi	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,928	pT evresi	0,000*
LVİ	0,259	İğne biyopsi DG'si	0,001*
İDK	0,138	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,009*
Apikal PCS	0,015*	Tanı anında PSA	0,031*
Taban PCS	0,048*	BKN	0,002*
PCS yaygınlığı	0,687	Bölgesel LD tutulumu	0,400
EPY varlığı	0,000*	Metastaz varlığı	0,015*
EPY yaygınlığı	0,671	İzlemde gelişen metastaz	0,029*
SVİ	0,001*	Prognostik evre grubu	0,010*
*p<0,05			

2.8. Pozitif Cerrahi Sınır Yaygınlığı

3 mm kesme değeri alındığında PCS'li 100 (%54,9) hastanın PCS'deki tümörlerin 57'si (%57) yaygın, 43'ü (%43) fokaldi.

Tümörün PCS yaygınlığı ile RP-DG, kribriformite varlığı, apikal ve taban PCS varlığı, SVİ, tümör hacmi, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, metastaz varlığı ve prognostik evre grubu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu. PCS yaygınlığı ile diğer parametreler arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 24).

Tablo 24: PCS yaygınlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,862
Kribriformite varlığı	0,042*	Tümör hacmi	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,420	pT evresi	0,012*
LVI	0,120	İğne biyopsi DG'si	0,047*
İDK	0,720	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,137
Apikal PCS	0,011*	Tanı anında PSA	0,172
Taban PCS	0,010*	BKN	0,077
Periferal PCS	0,687	Bölgesel LD tutulumu	0,488
SVİ	0,000*	Metastaz varlığı	0,035*
Lateralite	0,088	İzlemde gelişen metastaz	0,987
Taban dilimi tutulumu	0,561	Prognostik evre grubu	0,004*
*p<0,05			

2.9. Pozitif Cerrahi Sınırdaki Tümör Derece Grubu

PCS'li toplam 100 olgunun PCS-GS/DG'lerine göre dağılımı Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25: PCS'deki tümörlerin DG ve GS'leri

PCS-DG	Olgu sayısı	Yüzde	PCS-GS	Olgu sayısı	Yüzde
DG1	30	30	3+3	30	30
DG2	15	15	3+4	15	15
DG3	20	20	4+3	20	20
DG4	18	18	4+4	18	18
DG5	17	17	4+5	13	13
			5+4	4	4
Toplam	100	100	Toplam	100	100

PCS'li toplam 100 olgunun PCS-DG'lerinin RP-DG'lere göre dağılımı Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26: PCS-DG'lerin RP-DG'lere göre dağılımı

RP-DG	PCS-DG	PCS Var	PCS Yok	Toplam
RP-DG1	PCS-DG1	5 (%100)		
	Toplam	5 (%100)	13 (%15,9)	18 (%9,9)
RP-DG2	PCS-DG1	17 (%47,2)		
	PCS-DG2	10 (%27,8)		
	PCS-DG3	3 (%8,3)		
	PCS-DG4	6 (%16,7)		
	Toplam	36 (%100)	44 (%53,7)	80 (%44)
RP-DG3	PCS-DG1	5 (%27,8)		
	PCS-DG2	2 (%11,1)		
	PCS-DG3	10 (%55,6)		
	PCS-DG4	1 (%5,6)		
	Toplam	18 (%100)	15 (%18,3)	33 (%18,1)
RP-DG4	PCS-DG2	2 (%16,7)		
	PCS-DG3	4 (%33,3)		
	PCS-DG4	5 (%41,7)		
	PCS-DG5	1 (%8,3)		
	Toplam	12 (%100)	6 (%7,3)	18 (%9,9)
RP-DG5	PCS-DG1	3 (%10,3)		
	PCS-DG2	1 (%3,4)		
	PCS-DG3	3 (%10,3)		
	PCS-DG4	6 (%20,7)		
	PCS-DG5	16 (%55,2)		
	Toplam	29 (%100)	4 (%4,9)	33 (%18,1)
Toplam	PCS-DG1	30 (%30)		
	PCS-DG2	15 (%15)		
	PCS-DG3	20 (%20)		
	PCS-DG4	18 (%18)		
	PCS-DG5	17 (%17)		
	Toplam	100 (%100)	82 (%100)	182 (%100)

PCS-DG, RP-DG ile karşılaştırıldığında; 46 (%46) olguda aynı, 43 (%43) olguda düşük, 11 (%11) olguda ise yüksek saptandı (Tablo 27). Ayrı Ayrı DG'lere Göre RP-DG'nin PCS-DG'ye göre farkı Tablo 28'de özetlendi.

Tablo 27: PCS-DG'nin RP-DG ile karşılaştırması

PCS-DG'nin RP-DG'ye göre durumu	Olgu Sayısı	Yüzde
Aynı	46	46
Düşük	43	43
Yüksek	11	11
Toplam	100	100

Tablo 28: Ayrı ayrı DG'lere göre tümörün bütününün DG'sinin PCS-DG'ye göre farkı

RP-DG	PCS-DG	Sayı	Yüzde
DG2	Düşük	17	47,2
	Aynı	10	27,3
	Yüksek	9	25
	Toplam	36	100
DG3	Düşük	7	38,9
	Aynı	10	55,6
	Yüksek	1	5,5
	Toplam	18	100
DG4	Düşük	6	50
	Aynı	5	41,7
	Yüksek	1	8,3
	Toplam	12	100

PCS'deki tümörün DG'si, RP-DG'ye bir oranda bağımlı olduğu düşünülerek bu ikisi arasında farklılıkların prognostik etkilerini araştırmak hedeflendi.

RP-DG ve PCS-DG'deki farklılıklar ile en beklenir prognostik parametreler olan BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı ve kötü prognostik grupla ilişkisine bakıldığında istatistiksel ilişki bulunamadı.

Her PCS-GS'ye göre BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu ve metastaz varlığının dağılımı Tablo 29-31'da özetlendi.

Tablo 29: BKN'nin PCS-GS'ye göre dağılımı

PCS-GS	BKN		Toplam
	Yok	Var	
3+3	23	7	30
3+4	10	3	13
4+3	12	6	18
4+4	9	8	17
4+5	5	7	12
5+4	2	2	4

Tablo 30: Bölgesel LD tutulumunun PCS-GS'ye göre dağılımı

PCS-GS	Bölgesel LD Tutulumu		Toplam
	Yok	Var	
3+3	13	1	14
3+4	6	2	8
4+3	7	4	11
4+4	9	3	12
4+5	8	4	12
5+4	3	1	4

Tablo 31: Metastaz varlığının PCS-GS'ye göre dağılımı

PCS-GS	Metastaz Varlığı		Toplam
	Yok	Var	
3+3	27	3	30
3+4	12	1	13
4+3	15	3	18
4+4	15	2	17
4+5	6	6	12
5+4	3	1	4

Olgular her RP-DG için ayrı ayrı ele alınıp PCS-DG ile farkına bakılmak istendiğinde olgu sayıları yetersiz olduğu için BKN, bölgesel LD tutulumu ve metastaz varlığı gibi parametrelerle sağlıklı bir istatistiksel analiz yapılamadı.

PCS-DG1 olan 30(%30) olgunun 23'ünde (%76,7) BKN izlenmezken 7'sinde (%23,3) BKN görüldü. CS'de tümör bulunmayan ve takip verilerine ulaşabildiğimiz 63 (%34,6) olgunun 59'unda (%93,7) BKN saptanmazken 4'ünde (%6,3) saptandı. Ayrıca PCS-DG1 olgularla CS'de tümör içermeyen olgular arasında BKN varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,034$). BKN oranı PCS-DG1 olgularda daha fazlaydı.

2.10. Ekstraprostatik Yayılım Varlığı

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 84'ünde (%46,2) EPY saptandı.

EPY varlığı ile RP-DG, kribriformite varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı, apikal, taban, periferik PCS varlığı, SVİ, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNI varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz, yaygınlık ilişkili parametreler olan tümör hacmi, lateralite, taban ve apeks dilimi tutulumu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 32).

EPY varlığı ile komedo nekroz varlığı ve PCS yaygınlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 32).

Tablo 32: EPY varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Taban dilimi tutulumu	0,012*
Kribriformite varlığı	0,003*	Apeks dilimi tutulumu	0,004*
Komodo nekroz varlığı	0,415	Tümör hacmi	0,000*
İDK	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
PCS	0,000*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,000*
Apikal PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,001*
Taban PCS	0,014*	BKN	0,001*
Periferal PCS	0,000*	Bölgesel LD tutulumu	0,001*
PCS yaygınlığı	0,687	Metastaz varlığı	0,001*
SVİ	0,000*	İzlemde gelişen metastaz	0,001*
Lateralite	0,000*		
*p<0,05			

2.11. Ekstraprostatik Yayılım Yaygınlığı

Toplam iki preparatta 2 BBA'dan geniş EPY varlığı yaygın, daha az olanlar da fokal EPY olarak kabul edildiğinde EPY saptanan 84 (%46,2) hastanın 68'i (%81) yaygın 16'sı (%19) fokal EPY olacak şeklinde olgular gruplandı.

EPY yaygınlığı ile RP-DG, taban PCS varlığı, SVİ, iğne biyopsisinde PNI varlığı, bölgesel LD tutulumu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu. EPY yaygınlığı ile diğer parametreler arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 33).

Tablo 33: EPY yaygınlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,014*	Taban dilimi tutulumu	0,276
Kribriformite varlığı	0,063	Apeks dilimi tutulumu	0,937
Komodo nekroz varlığı	0,736	Tümör hacmi	0,363
İDK	0,161	İğne biyopsi DG'si	0,420
PCS	0,114	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,037*
Apikal PCS	0,760	Tanı anında PSA	0,786
Taban PCS	0,035*	BKN	0,365
Periferal PCS	0,671	Bölgesel LD tutulumu	0,030*
SVİ	0,004*	Metastaz varlığı	0,312
Lateralite	0,124	İzlemde gelişen metastaz	0,893
*p<0,05			

Fokal EPY olgularında EPY uzunluğu ve EPY içeren preparat sayısı kaydedildi, prognostik açıdan istatistiksel olarak hiçbir parametreyle ilişkisi bulunamadı.

2.12. Ekstraprostatik Yayılımındaki Tümör Derece Grubu

EPY saptanan toplam 84 (%46,2) olgunun EPY-GS ve DG'lerine göre dağılımı Tablo 34'te özetlenmiştir.

Tablo 34: EPY-DG ve EPY-GS

EPY-DG	Olgu sayısı	Yüzde	EPY-GS	Olgu sayısı	Yüzde
DG1	19	22,6	3+3	19	22,6
DG2	6	7,1	3+4	6	7,1
DG3	27	32,1	4+3	26	31
DG4	13	15,5	4+4	12	14,3
			3+5	1	1,2
DG5	19	22,6	4+5	17	20,2
			5+4	2	2,4
			5+5	1	1,2
Toplam	84	100	Toplam	84	100

EPY-DG RP-DG ile karşılaştırıldığında 35 (%41,7) olguda aynıydı, 36 (%42,9) olguda EPY-DG düşüktü, 13 (%15,5) olguda ise EPY-DG yüksekti (Tablo 35).

Tablo 35: Tümörün bütününün DG'sinin EPY-DG'ye göre farkı

EPY-DG'nin RP-DG'ye göre durumu	Olgu Sayısı	Yüzde
Aynı	35	41,7
Düşük	36	42,9
Yüksek	13	15,5
Toplam	84	100

Ayrı ayrı DG'lere göre RP-DG'nin EPY-DG'lere göre karşılaştırması ise Tablo 36'da özetlendi.

Tablo 36: Ayrı ayrı DG'lere göre RP-DG'nin EPY-DG'lere göre farkı

RP-DG	EPY-DG'nin Farkı	Sayı	Yüzde
RP-DG2	Düşük	13	54,2
	Aynı	4	16,6
	Yüksek	7	29,2
	Toplam	24	100
RP-DG3	Düşük	5	27,8
	Aynı	10	55,5
	Yüksek	3	16,7
	Toplam	18	100
RP-DG4	Düşük	9	64,3
	Aynı	3	21,4
	Yüksek	2	14,3
	Toplam	14	100

Her EPY-GS'ye göre BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu ve metastaz varlığının dağılımı Tablo 37-39'da özetlendi.

Tablo 37: BKN varlığının EPY-GS'ye göre dağılımı

EPY-GS	BKN varlığı		Toplam
	Yok	Var	
3+3	13	3	16
3+4	5	1	6
3+5	1	0	1
4+3	16	8	24
4+4	6	5	11
4+5	7	10	17
5+4	2	0	2
5+5	1	0	1

Tablo 38: Bölgesel LD tutulumunun EPY-GS'ye göre dağılımı

EPY-GS	Bölgesel LD Tutulumu		Toplam
	Yok	Var	
3+3	9	0	9
3+4	6	0	6
4+3	10	6	16
4+4	8	1	9
4+5	8	8	16
5+4	1	0	1
5+5	1	0	1

Tablo 39: Metastaz varlığının EPY-GS'ye göre dağılımı

EPY-GS	Metastaz Varlığı		Toplam
	Yok	Var	
3+3	15	1	16
3+4	6	0	6
3+5	0	1	1
4+3	21	3	24
4+4	7	4	11
4+5	9	8	17
5+4	2	0	2
5+5	1	0	1

EPY-DG, RP-DG'ye bir oranda bağımlı olduğu için bu ikisi arasında farklılıkların prognostik açıdan etkilerini araştırmak hedeflendi.

RP-DG ve EPY-DG'deki farklılıklar ile en beklenir prognostik parametreler olan BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı ve kötü prognostik grupla ilişkisi incelendi. EPY-DG, RP-DG'den düşük olgularda metastaz daha seyrek saptandı ($p=0,030$).

Olgular her RP-DG için ayrı ayrı ele alınıp EPY-DG ile farkına bakılmak istendiğinde olgu sayıları yetersiz olduğu için BKN, bölgesel LD tutulumu ve

metastaz varlığı gibi parametrelerle sağlıklı bir istatistiksel analiz yapılamadı.

2.13. Tümör Yaygınlığı

2.13.1. Lateralite

Tümör toplam 182 olgunun 11'inde (%6) unilateral olup 10'unda (%5,5) prostatın %50'den azını, 1'inde (%0,5) fazlasını kaplıyordu. Tümörün bilateral olduğu 120 (%66) olguda lobların %50'sinden azını 51 (%28) olguda %50'den fazlasını kaplıyordu.

Lateralite ile RP-DG, kribriformite varlığı, LVİ varlığı, PCS varlığı, apikal, taban ve periferik PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, tanı anındaki PSA değeri ve bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz ve yaygınlık ilişkili parametreler olan taban ve apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 41).

Lateralite ile İDK varlığı, komedo nekroz varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı, iğne biyopsisindeki tümörün DG, BKN varlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 41).

Tablo 41: Lateralite

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	SVİ	0,000*
Kribriformite varlığı	0,034*	Taban dilimi tutulumu	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,080	Apeks dilimi tutulumu	0,000*
LVİ	0,022*	Tümör hacmi	0,000*
İDK	0,111	pT evresi	0,000*
PCS	0,002*	İğne biyopsi DG'si	0,080
Apikal PCS	0,015*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,019*
Taban PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,000*
Periferal PCS	0,021*	BKN	0,106
PCS yaygınlığı	0,088	Bölgesel LD tutulumu	0,017*
EPY varlığı	0,000*	Metastaz varlığı	0,001*
EPY yaygınlığı	0,124	İzlemde gelişen metastaz	0,008*
*p<0,05			

2.13.2. Taban Dilimi Tutulumu ve Mesane Boynu Tutulumu

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 94'ünde (%51,6) taban dilimi tutulumu saptandı. 182 olgunun 31'inde (%17) RP materyalinin yanı sıra mesane boynundan alınan örnek de gönderilmişti. Bu 31 (%17) örneğin 8'inde (%25,8) tümör saptandı. Mesane boynu tutulumu ayrı gönderilen olguların 1'i dışında taban dilimi tutulumu da bulunduğu için bu olgular taban dilimi tutulumu içinde değerlendirildi.

Taban dilimi tutulumu ile RP-DG, PCS varlığı, taban PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi, tanı anındaki PSA değeri, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, apeks dilimi tutulumu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 42).

Taban dilimi tutulumu ile kribriformite varlığı, komodo nekroz varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı, iğne biyopsisindeki

tümörün DG, iğne biyopsisinde PNI varlığı, BKN varlığı, Bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak ilişki bulunamadı (Tablo 42).

Tablo 42: Taban dilimi tutulumu

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,023*	Lateralite	0,000*
Kribriformite varlığı	0,218	Apeks dilimi tutulumu	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,052	pT evresi	0,004*
LVİ	0,050	İğne biyopsi DG'si	0,093
İDK	0,110	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,125
PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,003*
Taban PCS	0,000*	BKN	0,059
PCS yaygınlığı	0,561	Bölgesel LD tutulumu	0,253
EPY varlığı	0,012*	Metastaz varlığı	0,053
EPY yaygınlığı	0,276	İzlemde gelişen metastaz	0,174
SVİ	0,021	Prognostik evre grubu	0,013*
*p<0,05			

2.13.3. Apeks Dilimi Tutulumu

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 140'ında (%76,9) apeks dilimi tutulumu saptandı.

Apeks dilimi tutulumu ile RP-DG, PCS varlığı, apikal PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, tanı anındaki PSA değeri metastaz varlığı ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, taban dilimi tutulumu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı saptandı (Tablo 43).

Apeks dilimi tutulumu ile kribriformite varlığı, komodo nekroz varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı, iğne biyopsisinde PNI varlığı, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, İzlem sırasında gelişen metastaz

ve prognostik evre grubu arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki bulunamadı (Tablo 43).

Tablo 43: Apeks dilimi tutulumu

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,002*	Lateralite	0,000*
Kribriformite varlığı	0,486	Taban dilimi tutulumu	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,654	pT evresi	0,000*
LVİ	0,195	İğne biyopsi DG'si	0,007*
İDK	0,206	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,140
PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,007*
Apikal PCS	0,000*	BKN	0,253
PCS yaygınlığı	0,862	Bölgesel LD tutulumu	0,202
EPY varlığı	0,004*	Metastaz varlığı	0,008*
EPY yaygınlığı	0,937	İzlemde gelişen metastaz	0,207
SVİ	0,000*	Prognostik evre grubu	0,200
*p<0,05			

2.13.4. Tümör Hacmi

Prostat dilimlendiğinde tümörle infiltre dilimlerin tüm dilimlere göre yüzdesi hesaplandı, tahmini değer olarak gerçek tümör hacmini temsilen kullanıldı. Bu değer %3-100 arasında (ortalama %49,5 ± 26,0 ortanca:50 IQR:68-29) değişiyordu.

Tümör hacmi ile RP-DG, LVİ varlığı İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, apikal, taban ve periferik PCS varlığı, EPY varlığı, lateralite, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz ve prognostik evre grubu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı saptandı (Tablo 44).

Tümör hacmi ile kribriformite, komedo nekroz varlığı, varlığı ve EPY yaygınlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 44).

Tablo 44: Tümör hacmi

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	SVİ	0,000*
Kribriformite varlığı	0,135	Lateralite	0,000*
Komedo nekroz varlığı	0,078	pT evresi	0,000*
LVİ	0,004*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
İDK	0,005*	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,000*
PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,000*
Apikal PCS	0,000*	BKN	0,000*
Taban PCS	0,000*	Bölgesel LD tutulumu	0,002*
Periferal PCS	0,000*	Metastaz varlığı	0,000*
PCS yaygınlığı	0,000*	İzlemde gelişen metastaz	0,001*
EPY varlığı	0,000*	Prognostik evre grubu	0,000*
EPY yaygınlığı	0,363		
*p<0,05			

2.14. Seminal Vezikül İnvazyonu

İncelenen toplam 182 RP materyalinin 34'unda (%18,7) SVİ saptandı.

SVİ varlığı ile RP-DG, kribriformite varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, apikal, taban ve periferel PCS varlığı, EPY varlığı ve yaygınlığı, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı ve yaygınlıkla ilişkili parametreler olan lateralite, taban dilimi tutulumu, apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi, arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı saptandı (Tablo 45).

SVİ ile komedo nekroz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 45).

Tablo 45: SVİ

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Lateralite	0,000*
Kribriformite varlığı	0,001*	Taban dilimi tutulumu	0,021*
Komodo nekroz varlığı	0,750	Apeks dilimi tutulumu	0,000*
LVİ	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
İDK	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
PCS	0,000*	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,001*
Apikal PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,001*
Taban PCS	0,001*	BKN	0,000*
Periferal PCS	0,001*	Bölgesel LD tutulumu	0,002*
PCS yaygınlığı	0,000*	Metastaz varlığı	0,000*
EPY varlığı	0,000*	İzlemde gelişen metastaz	0,095
EPY yaygınlığı	0,004*		
*p<0,05			

2.15. pT Evresi

İncelenen toplam 182 RP materyalinin hesaplanan pT evrelerinin dağılımı Tablo 46'da özetlenmiştir.

Tablo 46: Olguların pT Evresine göre dağılımı

pT Evresi	Olgu sayısı	Yüzde
pT2	94	51,6
pT3a	54	29,7
pT3b	34	18,7
Toplam	182	100

pT evresi ile RP-DG, kribriformite varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, apikal, taban ve periferel PCS varlığı, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNI varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, taban ve apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı saptandı (Tablo 47). Yapılan çok değişkenli analizde pT evresi ile kötü prognostik grupla DG'den bağımsız anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p=0,029$).

pT evresi ile komedo nekroz varlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki saptanmadı (Tablo 47).

Tablo 47: pT evresi

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	PCS yaygınlığı	0,012*
Kribriformite varlığı	0,000*	Lateralite	0,000*
Komedo nekroz varlığı	0,396	Taban dilimi tutulumu	0,004*
LVİ	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,000*
İDK	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,000*
Taban PCS	0,000*	Tanı anında PSA	0,000*
Periferel PCS	0,000*	BKN	0,000*
* $p<0,05$			

3. İĞNE BİYOPSİSİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Hastaların geçmişleri tarandığında 182 hastadan 154'ünün (%84,6) prostat kalın iğne biyopsisinin verilerine ulaşıldı. İğne biyopsilerinde GS/DG PNI ve EPY varlığı değerlendirildi. İğne biyopsisinde EPY sadece 4 (%2,6) hastada saptandığı için istatistiksel incelemeye katılmadı.

3.1. İğne Biyopsisinde Derece Grubu ve Gleason Skoru

İğne biyopsi verilerine ulaşılabilen 154 (%84,6) hastanın GS'ye göre dağılımı Tablo 48'de özetlenmiştir.

Tablo 48: İğne biyopsilerin GS ve DG'ye göre dağılımı

DG	Olgu Sayısı	Yüzde	GS	Olgu Sayısı	Yüzde
DG1	41	26,6	3+3	41	26,6
DG2	62	40,3	3+4	62	40,3
DG3	36	23,4	4+3	36	23,4
DG4	5	3,2	3+5	2	1,3
			4+4	3	1,9
DG5	10	6,5	4+5	9	5,8
			5+4	1	0,7
			5+5	0	0
Toplam	154	100	Toplam	154	100

İğne biyopsisindeki tümörün DG'si ile RP-DG, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, apikal, taban ve periferik PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisinde PNI varlığı, tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı saptandı (Tablo 49).

İğne biyopsisindeki tümörün DG'si ile komedo nekroz varlığı, EPY yaygınlığı, lateralite ve taban dilimi tutulumu arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 49).

Tablo 49: İğne biyopside DG

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Lateralite	0,080
Komodo nekroz varlığı	0,344	Taban dilimi tutulumu	0,093
LVİ	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,007*
İDK	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
PCS	0,000*	pT evresi	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,000*
Taban PCS	0,031*	Tanı anında PSA	0,000*
Periferal PCS	0,001*	BKN	0,000*
PCS yaygınlığı	0,047*	Bölgesel LD tutulumu	0,039*
EPY varlığı	0,000*	Metastaz varlığı	0,000*
EPY yaygınlığı	0,420	İzlemde gelişen metastaz	0,039*
SVİ	0,000*	Prognostik evre grubu	0,000*
*p<0,05			

3.2. İğne Biyopside Perinöral İnvazyon

İğne biyopsi verilerine ulaşılabilen 154 (%84,6) hastanın; 35'inin (%19,2) iğne biyopsisinde PNİ saptandı.

İğne biyopside PNİ görülmesi ile RP-DG, LVİ varlığı, PCS varlığı, apikal ve periferik PCS varlığı, EPY varlığı ve yaygınlığı, SVİ, BKN varlığı, pT evresi iğne biyopsisindeki tümörün DG'si, tanı anındaki PSA değeri, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, prognostik evre grubu ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 50).

İğne biyopside PNİ görülmesi ile taban PCS varlığı, PCS yaygınlığı, taban ve apeks dilimi tutulumu ve izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 50).

Tablo 50: İğne biyopside PNI varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Taban dilimi tutulumu	0,125
LVİ	0,001*	Apeks dilimi tutulumu	0,140
PCS	0,006*	Tümör hacmi	0,000*
Apikal PCS	0,000*	pT evresi	0,000*
Taban PCS	0,236	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Periferal PCS	0,009*	Tanı anında PSA	0,001*
PCS yaygınlığı	0,137	BKN	0,014*
EPY varlığı	0,000*	Bölgesel LD tutulumu	0,001*
EPY yaygınlığı	0,037*	Metastaz varlığı	0,013*
SVİ	0,001*	İzlemde gelişen metastaz	0,106
Lateralite	0,019*	Prognostik evre grubu	0,001*
*p<0,05			

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Prostat Hacmi

182 hastadan ultrason ya da MR ile ölçüm yapılan 152'sinin (%83,5) prostat hacmi 25-145 ml (ortalama değer: $48,2 \pm 19,3$ ml, ortanca:45 IQR=55-35) arasında değişmekteydi. Prostat hacmi ile herhangi bir parametre arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

4.2. Tanı Anındaki PSA Değeri

182 hastadan Tanı anındaki PSA değeri elde edilen 147'sinin (%80,8) değerleri 6,1-1184 ng/ml (ortalama: $166,9 \pm 206,9$ ortanca değer: 92 ng/ml, IQR=182-58) arasında değişmekteydi.

Tanı anındaki PSA değeri ile RP-DG, kribriformite varlığı, PCS varlığı, apikal, taban ve periferel PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz, yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, taban ve apeks dilimi tutulumu ve tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 51).

Tanı anındaki PSA değeri ile LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı, BKN varlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 51).

Tablo 51: Tanı anında PSA değeri

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	SVİ	0,001*
Kribriformite varlığı	0,003*	Lateralite	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,410	Taban dilimi tutulumu	0,003*
LVI	0,306	Apeks dilimi tutulumu	0,007*
İDK	0,562	Tümör hacmi	0,000*
PCS	0,005*	pT evresi	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Taban PCS	0,001*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,001*
Periferal PCS	0,031*	BKN	0,094
PCS yaygınlığı	0,172	Bölgesel LD tutulumu	0,008*
EPY varlığı	0,001*	Metastaz varlığı	0,001*
EPY yaygınlığı	0,786	İzlemde gelişen metastaz	0,003*
*p<0,05			

Anlamlı bulunan çeşitli parametrelerin varlığına göre ortalama PSA (tanı anında) değerleri hesaplandı (Tablo 52).

Tablo 52: Çeşitli klinikopatolojik parametrelerin varlığına göre tanı anındaki PSA değerlerinin ortalaması (ng/ml cinsinden)

Parametre	Var	Yok
İğne biyopsi PNİ	287	135
Metastaz	306	144
Bölgesel LD tutulumu	372	188
Taban dilimi tutulumu	214	115
Apeks dilimi tutulumu	190	77
PCS	206	110
Apikal PCS	275	132
Taban PCS	270	136
Periferal PCS	214	138
ZCS'de yaygın tümör	235	163
EPY	222	113
EPY yaygın tümör	225	204
SVİ	272	137
Kribriformite	212	105

4.3. Biyokimyasal Nüks Varlığı

Klinik verileri elde edilebilen 157 (%86,3) hastanın 37'sinde (%23,6) BKN saptandı.

BKN varlığı ile RP-DG, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı, apikal, taban ve periferel PCS varlığı, EPY varlığı, tümör hacmi, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, metastaz varlığı ve prognostik evre grubu arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı (Tablo 53).

BKN varlığı ile kribriformite varlığı, komedo nekroz varlığı, PCS yaygınlığı, EPY yaygınlığı, bölgesel LD tutulumu ve tanı anındaki PSA

değeri ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, taban ve apeks dilimi tutulumu arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 53).

Tablo 53: BKN varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	Lateralite	0,106
Kribriformite varlığı	0,341	Taban dilimi tutulumu	0,059
Komodo nekroz varlığı	0,243	Apeks dilimi tutulumu	0,253
LVİ	0,022*	Tümör hacmi	0,000*
İDK	0,000*	pT evresi	0,000*
PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Apikal PCS	0,026*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,014*
Taban PCS	0,038*	Tanı anında PSA	0,094
Periferal PCS	0,002*	Bölgesel LD tutulumu	0,351
PCS yaygınlığı	0,077	Metastaz varlığı	0,000*
EPY varlığı	0,001*	İzlemde gelişen metastaz	0,000*
EPY yaygınlığı	0,365	Prognostik evre grubu	0,000*
SVİ	0,000*		
*p<0,05			

4.4. Biyokimyasal Nüks Sırasındaki PSA Değeri

BKN gözlenen toplam 37 (%23,6) olgunun BKN sırasındaki PSA değeri 0,2-25 ng/ml (ortalama: $3,1 \pm 6$ ng/ml, ortanca: 0,7 ng/ml, IQR=2,9-0,3) arasında değişıyordu. BKN sırasındaki PSA değeri ile yalnızca tanı anındaki PSA değeri ($p=0,004$) ve metastaz varlığı ($p=0,010$) arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu.

4.5. Biyokimyasal Nükse Kadar Geçen Süre

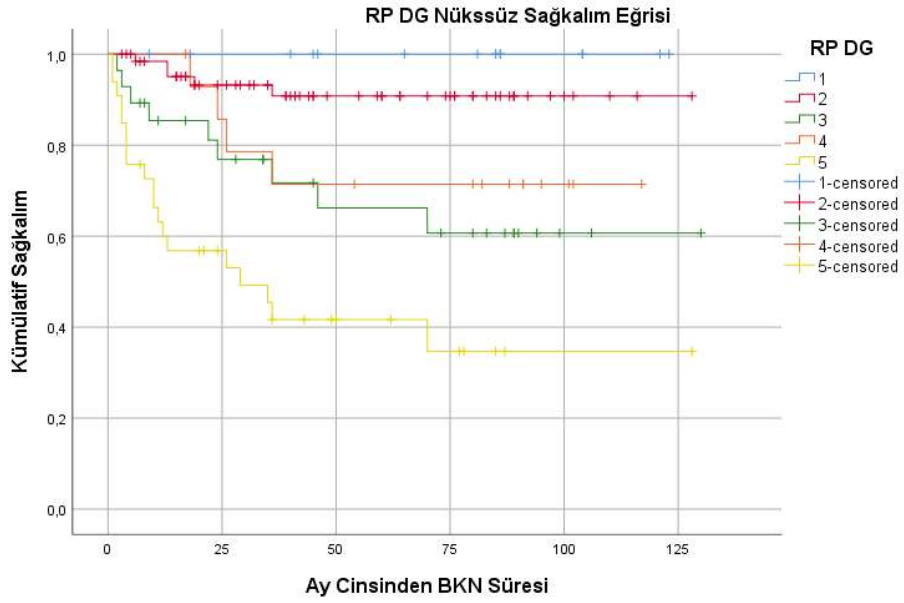
BKN gözlenen toplam 37 (%23,6) olguda BKN'ye kadar geçen süre ay cinsinden 1-70 (ortalama: $18,7 \pm 17,7$ ortanca:13 IQR=27,5-4) arasında değişıyordu.

BKN'ye kadar geçen süre ile yalnızca; tanı anındaki PSA değeri ($p=0,02$), İğne biyopsi DG ($p=0,01$), SVİ ($p=0,041$) arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu.

4.6. Nükssüz Sağkalım

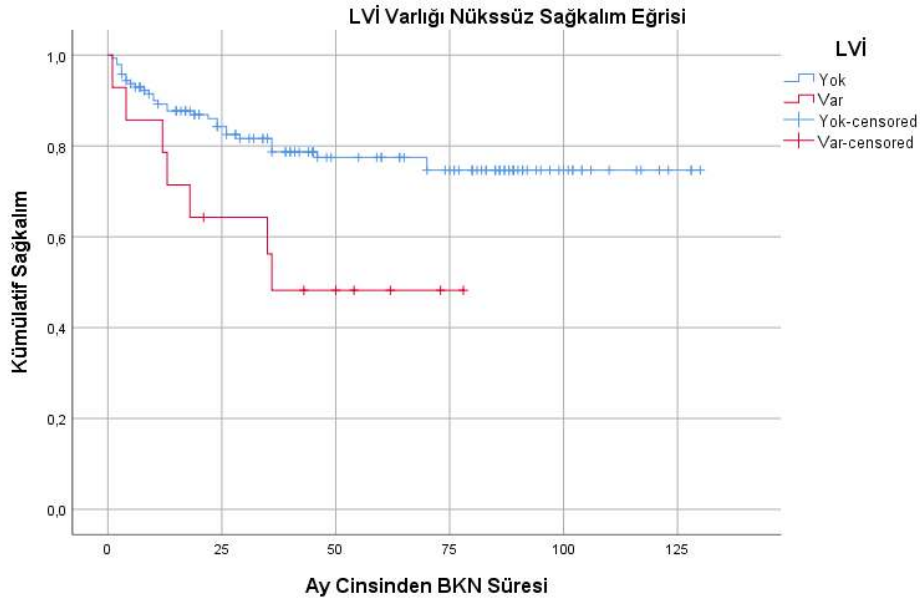
Prostat adenokarsinomunun yavaş klinik seyri sebebiyle hastalığa bağlı ölüm görece seyrek görölmektedir. Olgu grubumuzda da yalnızca 2 hasta ex olduğu için genel sağkalım yerine nükssüz sağkalım hesaplandı. Nükssüz sağkalım ile arasında prognostik olarak anlamlı ilişki saptanan parametreler aşağıda sıralanmıştır.

RP-DG ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 3).



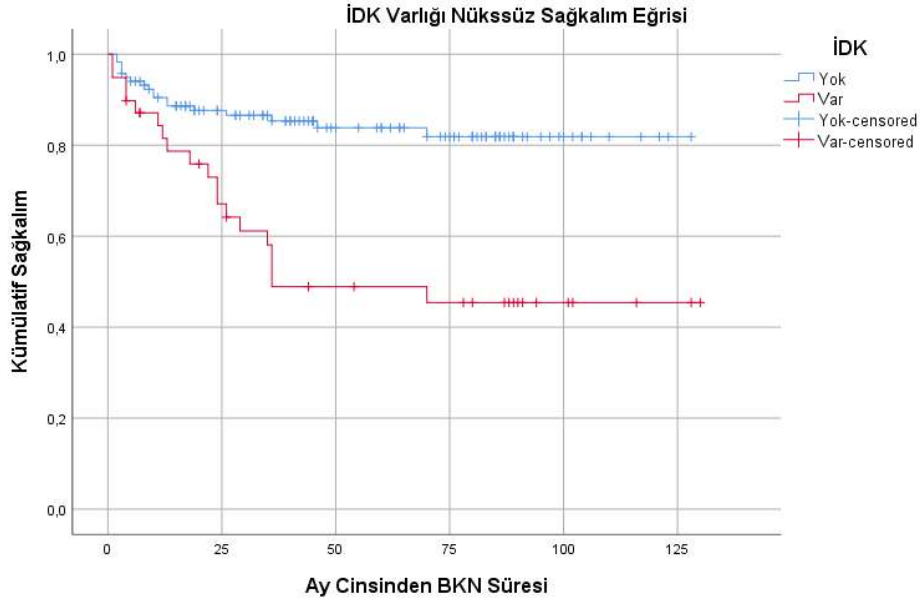
Şekil 3: RP-DG ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

LVi ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,015$) (Şekil 4).



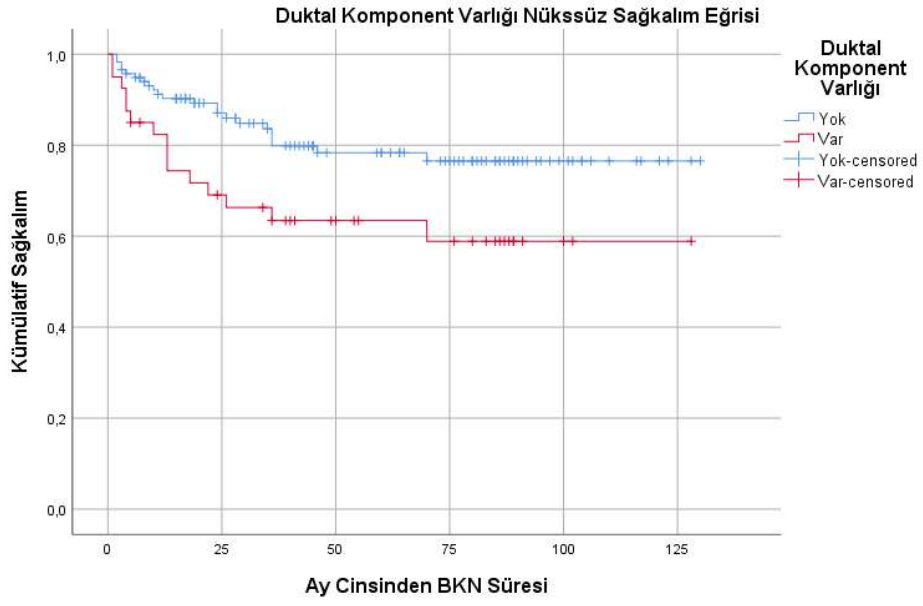
Şekil 4: LVİ varlığı ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

İDK ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 5). Ancak GS'den bağımsız İDK varlığı ile nüksüz sağkalım arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,140$).



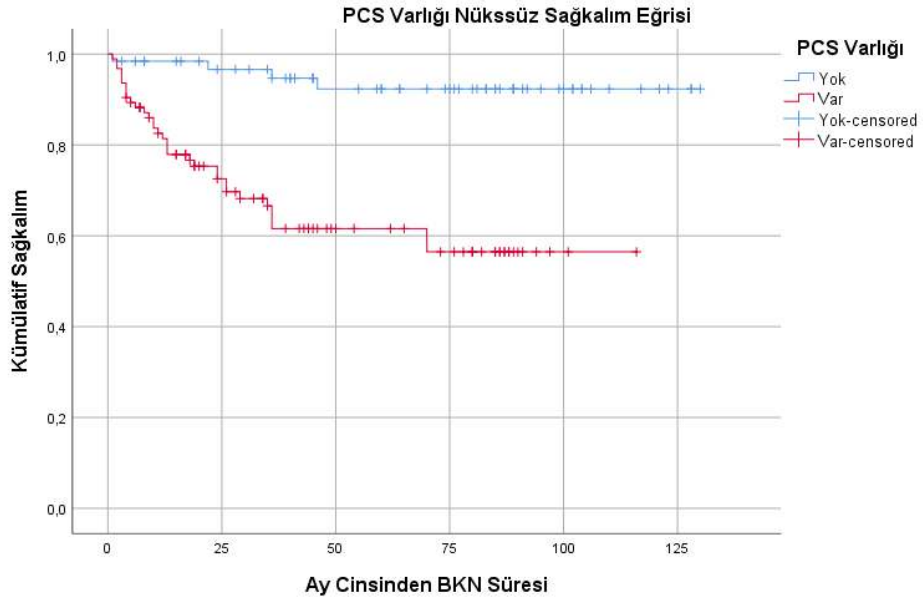
Şekil 5: İDK varlığı ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Duktal komponent varlığı ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,022$) (Şekil 6). Ancak GS'den bağımsız duktal komponent varlığı ile nüksüz sağkalım arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,176$).



Şekil 6: Duktal komponent varlığı ile nükssüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

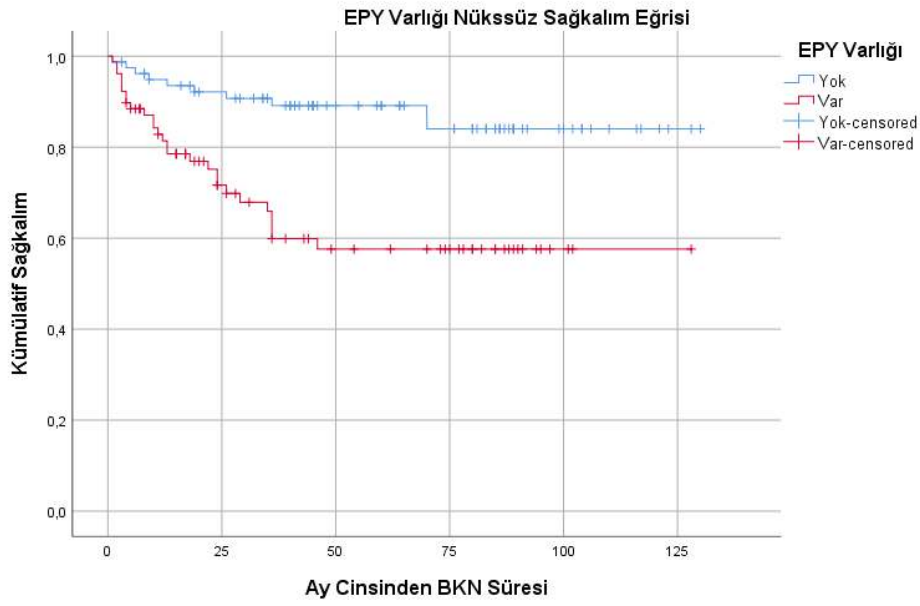
PCS ile nükssüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 7).



Şekil 7: PCS varlığı ile nükssüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

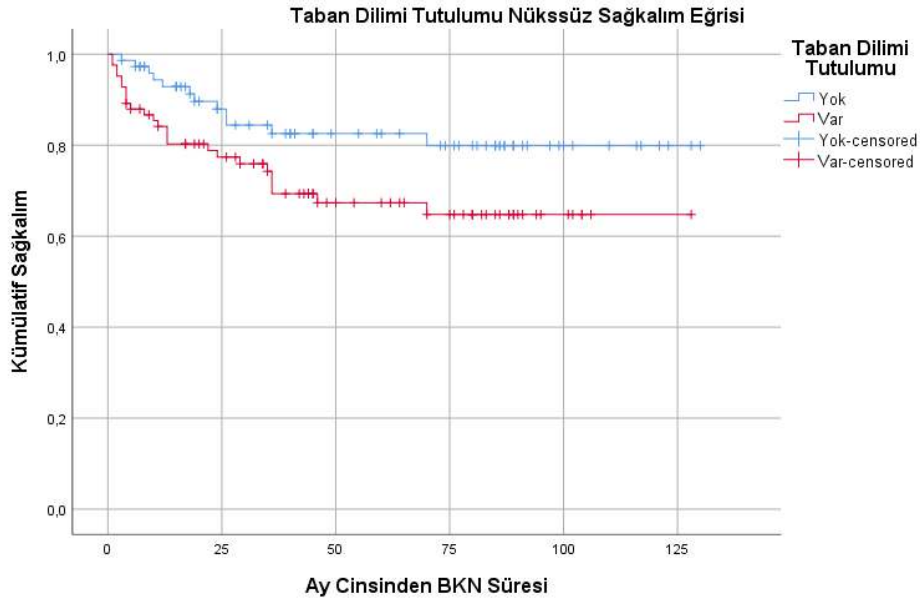
Her RP-DG kendi içinde değerlendirildiğinde PCS-DG'deki farklılık açısından nüksüz sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Yalnızca RP-DG3 olguların 16'sında aynı veya düşüktü, yalnızca 1 olguda PCS-DG daha yüksekti. Bu olguda BKN gelişmişti ancak istatistik çalışılmadı. PCS-DG'nin yüksek olmadığı grupta ise BKN oranı (5/16) %31,3 idi.

EPY ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 8).



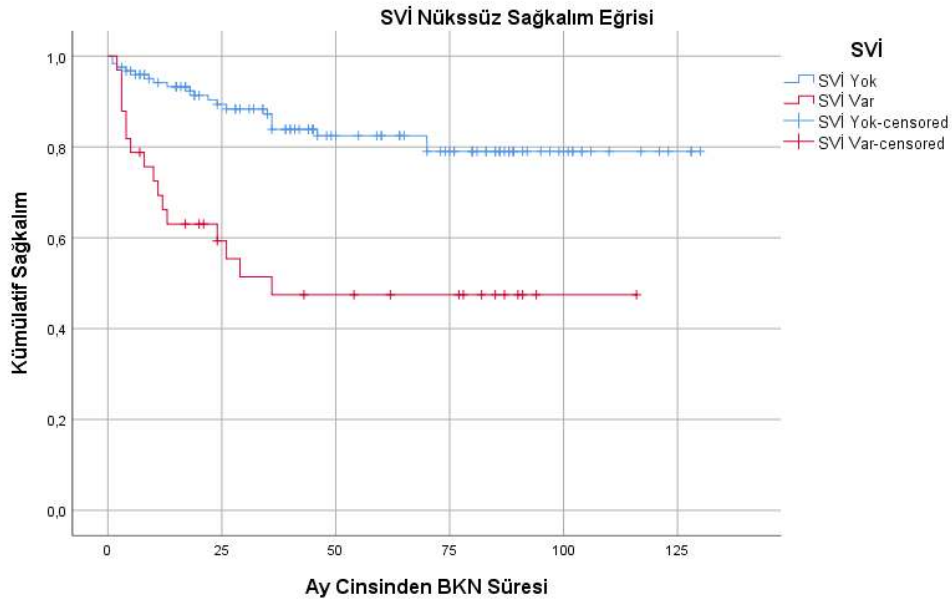
Şekil 8 EPY varlığı ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Taban dilimi tutulumu ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,041$) (Şekil 9).



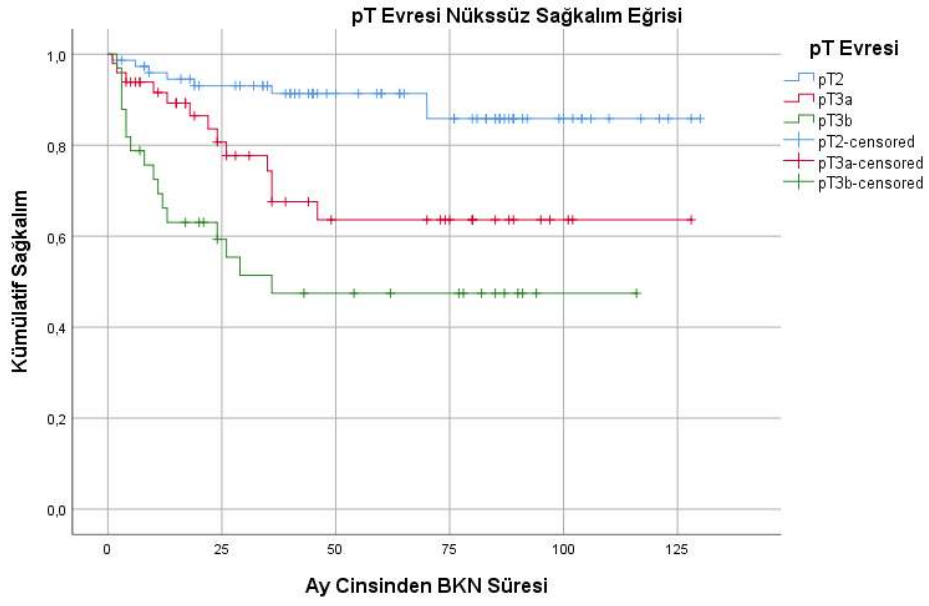
Şekil 9: Taban dilimi tutulumu ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

SVİ ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 10).



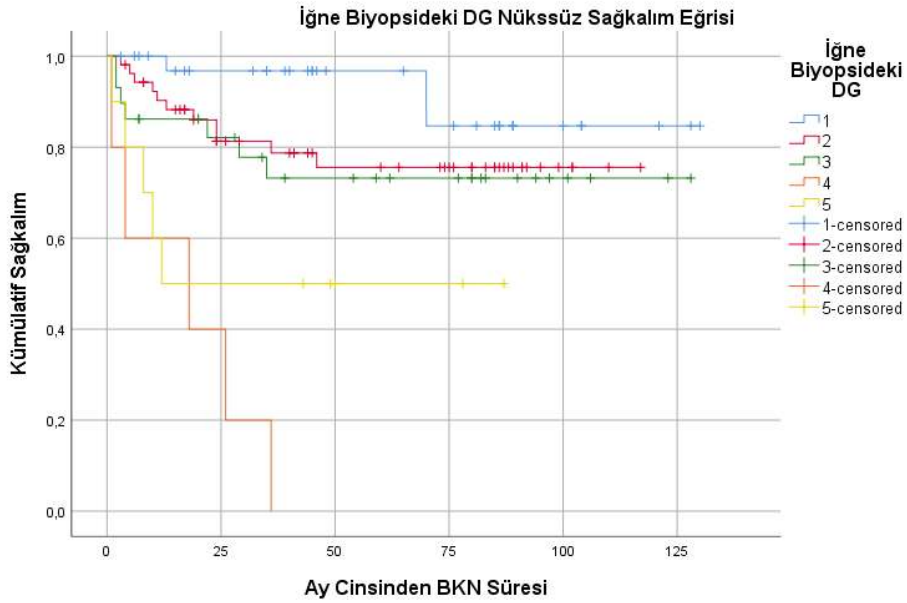
Şekil 10: SVİ ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

pT evresi ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki negatif yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 11).



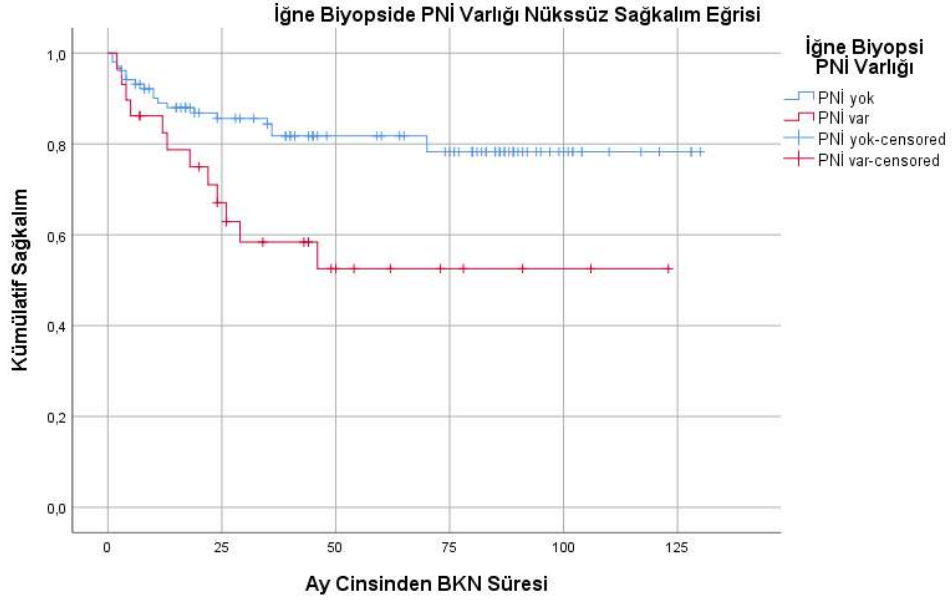
Şekil 61: pT evresi ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

İğne biyopsisindeki DG ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki negatif yönde anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 12).



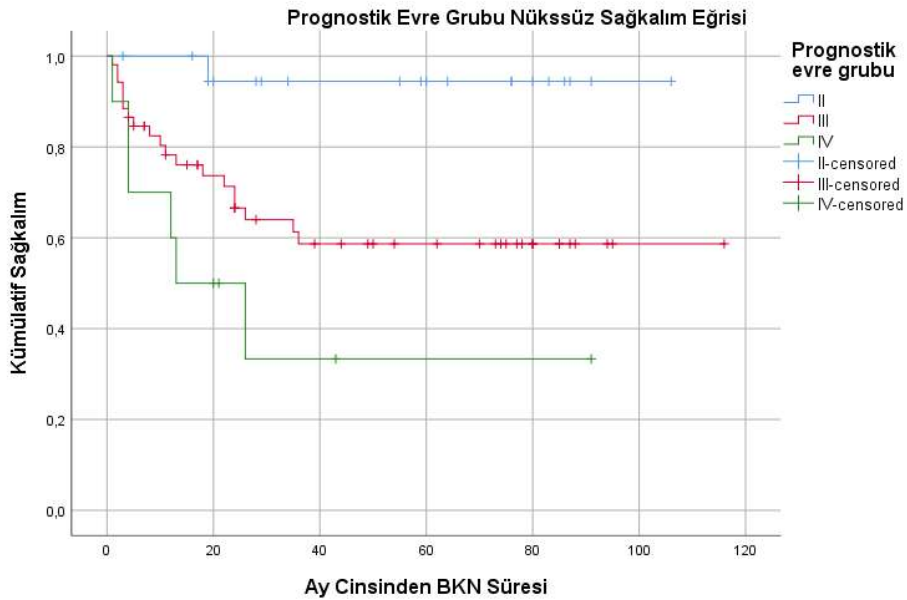
Şekil 12: İğne Biyopsisindeki DG ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

İğne biyopsisinde PNI varlığı ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki negatif yönde anlamlı bulundu ($p=0,006$) (Şekil 13).



Şekil 73: İğne Biyopsisinde PNI varlığı ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Olgu sayısı az olduğu için evre alt grupları değerlendirmeye alınmadı. Prognostik evre grubu ile nüksüz sağkalım arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bulundu ($p=0,004$) (Şekil 14).



Şekil 84: Prognostik Evre Grubu ile nüksüz sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

4.7. Bölgesel Lenf Düğümü Tutulumu

Toplam 182 hastadan 89'unda (%48,9) LD diseksiyonu uygulanmış olup bunlardan 15'inde (%16,9) tutulum saptanmıştır. Lenf düğümleri obturator iliak, eksternal iliak ve paraaortik olarak üç farklı bölgeden gönderilmişti. Eksternal iliak ve paraaortik LD diseksiyonu yapılan hasta sayısı çok az olduğundan, bölgeler için ayrı ayrı istatistiksel değerlendirme çalışılmadı.

Bölgesel LD tutulumu ile RP-DG, kribriformite varlığı, komedo nekroz varlığı, LVİ varlığı, PCS varlığı, apikal PCS varlığı, EPY varlığı ve yaygınlığı, SVİ, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, tanı anındaki PSA değeri ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, tümör hacmi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 54).

Bölgesel LD tutulumu ile İDK varlığı, taban ve periferel PCS varlığı, PCS yaygınlığı, taban ve apeks dilimi tutulumu, BKN varlığı, metastaz varlığı izlem sırasında gelişen metastaz arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki saptanmadı (Tablo 54).

Tablo 54: Bölgesel LD tutulumu

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	SVİ	0,002*
Kribriformite varlığı	0,026*	Lateralite	0,017*
Komodo nekroz varlığı	0,041*	Taban dilimi tutulumu	0,253
LVİ	0,040*	Apeks dilimi tutulumu	0,202
İDK	0,216	Tümör hacmi	0,002*
PCS	0,002*	İğne biyopsi DG'si	0,039*
Apikal PCS	0,022*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,001*
Taban PCS	0,512	Tanı anında PSA	0,008*
Periferal PCS	0,400	BKN	0,351
PCS yaygınlığı	0,488	Metastaz varlığı	0,293
EPY varlığı	0,001*	İzlemde gelişen metastaz	0,644
EPY yaygınlığı	0,030*		
*p<0,05			

4.8. Metastaz Varlığı

Klinik verileri elde edilebilen 157 (%86,3) hastanın 19'unda (%12,1) Solid organlara ve uzak lenf düğümlerine metastaz varken bunların 10'u (%6,4) tanı anında metastatikti. Kalan 9 (%5,7) hastanın metastazı RP ameliyatı sonrası izlem sırasında saptanmıştı. Bölgesel LD metastazları ayrı değerlendirildi.

Metastaz varlığı ile RP-DG, komodo nekroz varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, taban ve periferal PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, iğne biyopsisindeki tümörün DG'si, iğne biyopsisinde PNI varlığı, tanı anındaki PSA değeri ve izlem sırasında gelişen metastaz ve yaygınlık ilişkili parametreler olan lateralite, apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi, arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı (Tablo 55).

Metastaz varlığı ile kribriformite varlığı, apikal PCS varlığı, EPY yaygınlığı, taban dilimi tutulumu ve bölgesel LD tutulumu arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 55).

Tablo 55: Metastaz varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	EPY yaygınlığı	0,312
Kribriformite varlığı	0,358	SVİ	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,028*	Lateralite	0,001*
LVİ	0,003*	Taban dilimi tutulumu	0,053
İDK	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,008*
PCS	0,015*	Tümör hacmi	0,000*
Apikal PCS	0,088	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Taban PCS	0,043*	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,013*
Periferal PCS	0,015*	Tanı anında PSA	0,001*
PCS yaygınlığı	0,035*	BKN	0,000*
EPY varlığı	0,001*	Bölgesel LD tutulumu	0,293
*p<0,05			

4.9. İzlem Sırasında Gelişen Metastaz Varlığı

Klinik izlem verileri elde edilebilen 157 (%86,3) hastanın 9'unda (%5,7) ameliyattan sonra metastaz gelişmişti.

İzlem sırasında gelişen metastaz ile İDK varlığı, periferik PCS varlığı, EPY varlığı, lateralite, tümör hacmi, iğne biyopsisindeki tümörün DG'si, tanı anındaki PSA değeri ve BKN varlığı arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı (Tablo 56).

İzlem sırasında gelişen metastaz ile RP-DG, kribriformite varlığı, LVİ varlığı, komodo nekroz varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, EPY yaygınlığı, apikal ve taban PCS varlığı, taban ve apeks dilimi tutulumu, SVİ, iğne

biyopsisinde PNİ varlığı, bölgesel LD tutulumu, prognostik evre grubu arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki bulunamadı (Tablo 56).

Tablo 56: İzlem sırasında gelişen metastaz varlığı

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,074	EPY yaygınlığı	0,893
Kribriformite varlığı	0,154	SVİ	0,095
Komodo nekroz varlığı	0,188	Lateralite	0,008*
LVİ	0,334	Taban dilimi tutulumu	0,174
İDK	0,043*	Apeks dilimi tutulumu	0,207
PCS	0,316	Tümör hacmi	0,001*
Apikal PCS	0,922	İğne biyopsi DG'si	0,039*
Taban PCS	0,408	İğne biyopsisi PNİ varlığı	0,106
Periferal PCS	0,029*	Tanı anında PSA	0,003*
PCS yaygınlığı	0,987	BKN	0,000*
EPY varlığı	0,001*	Bölgesel LD tutulumu	0,644
*p<0,05			

4.10. Kötü Prognoz Grubu

Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel çalışmalarda yardımcı olması açısından BKN, LD tutulumu ve metastaz varlığı tek çatı altında toplanarak kötü prognoz grubu oluşturuldu.

Kötü prognoz grubu ile RP-DG, komodo nekroz varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, apikal, taban, periferel PCS varlığı, EPY varlığı, SVİ, taban ve apeks dilimi tutulumu, tümör hacmi, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNİ varlığı ve tanı anındaki PSA değeri arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 57).

Prognostik evre grubu ile kribriformite varlığı ve EPY yaygınlığı arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki saptanmadı (Tablo 57).

Tablo 57: Kötü prognoz grubu

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
RP-DG	0,000*	EPY yaygınlığı	0,053
Kribriformite varlığı	0,140	SVİ	0,000*
Komodo nekroz varlığı	0,002*	Lateralite	0,006*
LVİ	0,000*	Taban dilimi tutulumu	0,006*
İDK	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,017*
PCS	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
Apikal PCS	0,001*	pT evresi	0,000*
Taban PCS	0,003*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Periferal PCS	0,002*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,000*
PCS yaygınlığı	0,012*	Tanı anında PSA	0,001*
EPY varlığı	0,000*		
*p<0,05			

4.11. Prognostik Evre Grubu

Toplam 182 olgudan hesaplanabilen 84'ünün (%46,2) prognostik evre grubunun dağılımı Tablo 58'de özetlenmiştir.

Tablo 58: Prognostik evre gruplarının dağılımı

Prognostik Evre Grubu	Sayı	Yüzde
Evre I	0	0
Evre IIA	2	2,4
Evre IIB	14	16,7
Evre IIC	5	6
Evre IIIA	1	1,2
Evre IIIB	30	35,7
Evre IIIC	11	13,1
Evre IVA	11	13,1
Evre IVB	10	11,9
Toplam	84	100

Prognostik evre grubu ile kribriformite varlığı, LVİ varlığı, İDK varlığı, komedo nekroz varlığı, PCS varlığı ve yaygınlığı, apikal, taban, periferel PCS varlığı, taban dilimi tutulumu, tümör hacmi, SVİ, iğne biyopsisindeki tümörün DG, iğne biyopsisinde PNI varlığı ve BKN varlığı arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulundu (Tablo 58).

Prognostik evre grubu ile apeks dilimi tutulumu arasında prognostik açıdan istatistiksel bir ilişki saptanmadı (Tablo 59).

Tablo 59: Prognostik evre grubu

Parametre	p değeri	Parametre	p değeri
Kribriformite varlığı	0,008*	PCS yaygınlığı	0,004*
Komodo nekroz varlığı	0,019*	Taban dilimi tutulumu	0,013*
LVİ	0,000*	Apeks dilimi tutulumu	0,200
İDK	0,000*	Tümör hacmi	0,000*
PCS	0,000*	İğne biyopsi DG'si	0,000*
Apikal PCS	0,000*	İğne biyopsisi PNI varlığı	0,001*
Taban PCS	0,015*	BKN	0,000*
Periferel PCS	0,010*		
*p<0,05			

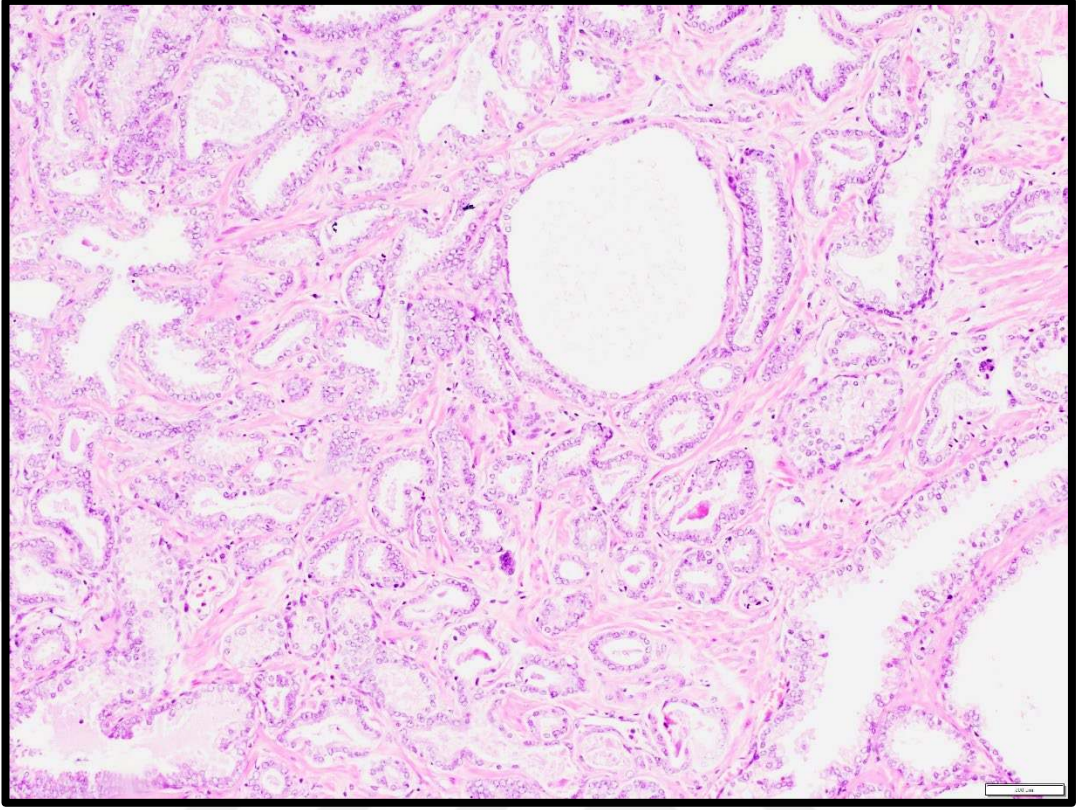
4.12. Tedavi ve Sağkalım

Klinik izlem verileri elde edilebilen 157 (%86,3) hastanın 54'ü (%34,4) adjuvan, 2'si (%1,3) neoadjuvan tedavi almıştı. Neoadjuvan olarak bu 2 hastaya androjen baskılama tedavisi verildi. Adjuvan tedavilerin çeşitleri Tablo 60'da belirtilmiştir.

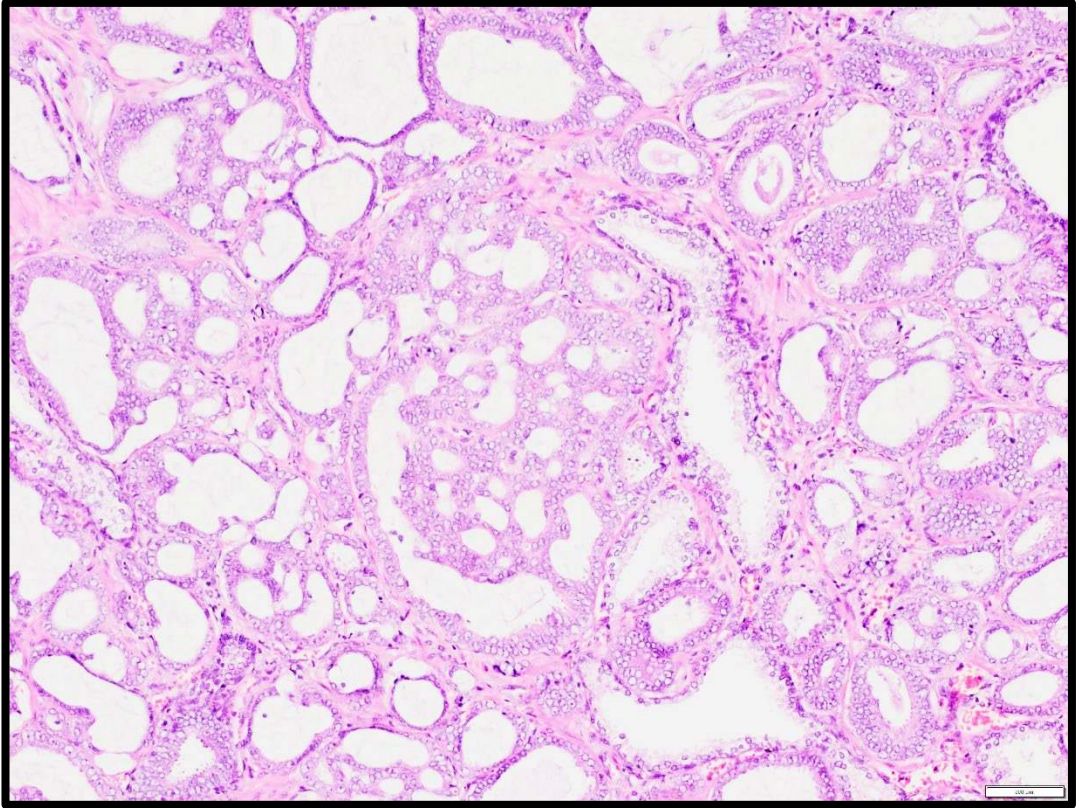
Tablo 60: Uygulanan adjuvan tedavi çeşitleri

Tedavi Çeşidi	Olgu Sayısı	Yüzde
Adjuvan tedavi almamış	103	65,6
Yalnızca radyoterapi	27	17,2
Androjen baskılama tedavisi	7	4,5
Radyoterapi+Androjen baskılama tedavisi	15	9,6
Radyoterapi+Androjen baskılama tedavisi+ Kemoterapi	1	0,6
Yalnızca kemoterapi	1	0,6
Lutesyum+Androjen baskılama tedavisi	2	1,3
Kemoterapi+Androjen baskılama tedavisi	1	0,6
Toplam	157	100

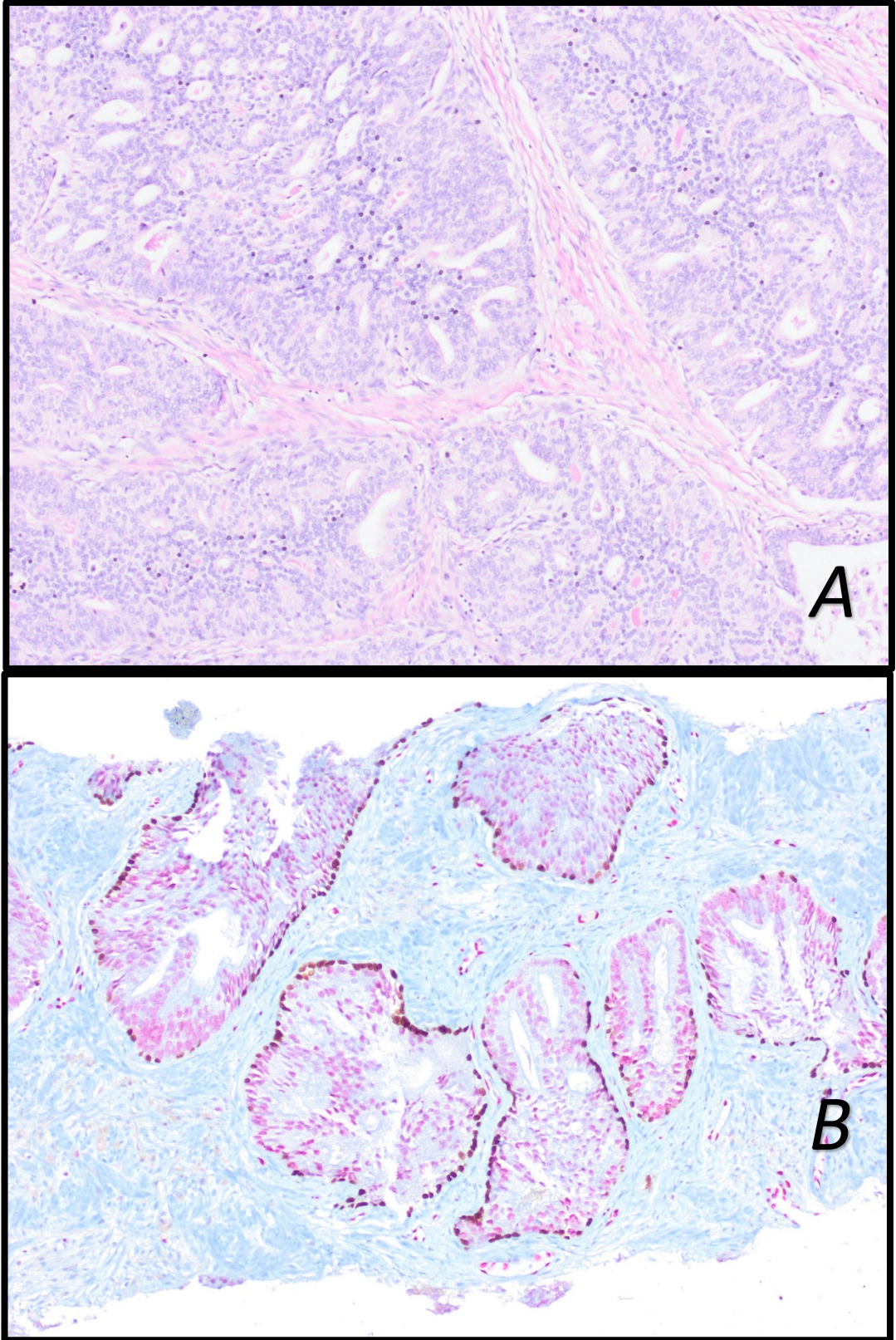
İzlem sürecinde 157 hastanın 2'si ex (%1,3) olmuştu. Ölüm nedenleri ise birinde sepsis, diğerinde ileustu. Ex olan ve neoadjuvan tedavi alan hasta sayıları çok düşük olduğu için ayrıca istatistiksel değerlendirme yapılmadı.



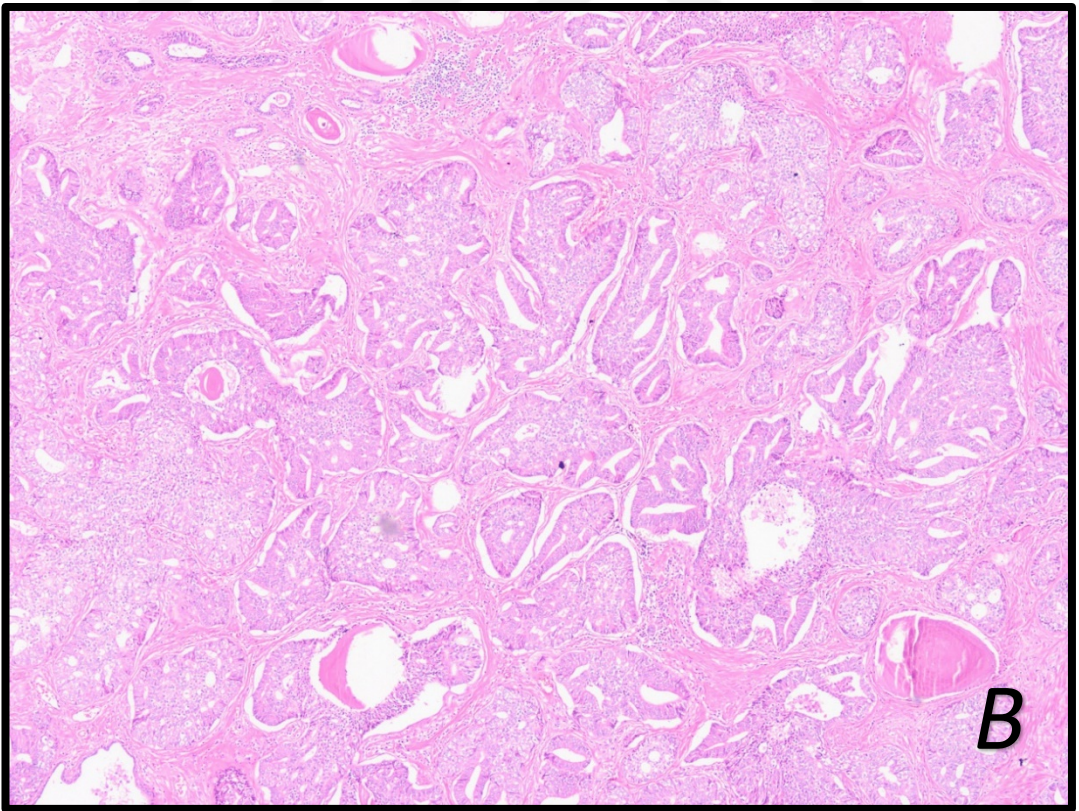
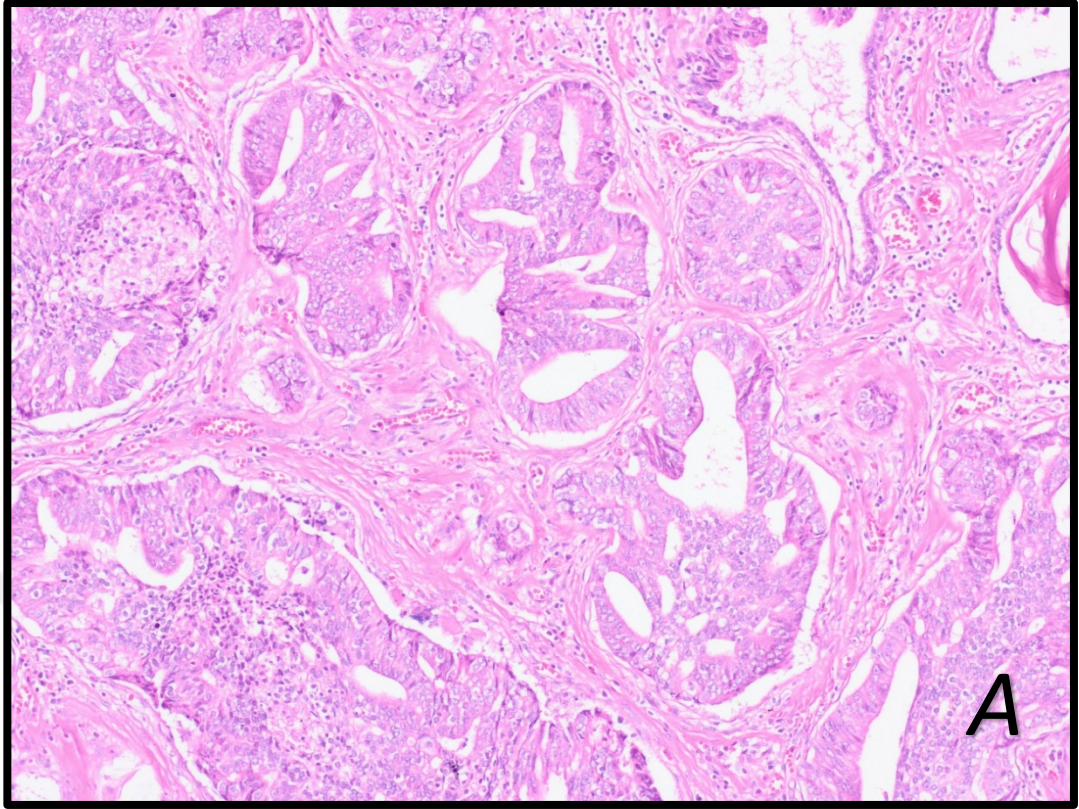
Fotograf 1: Gleason patern 3 tümör (H&E, x100).



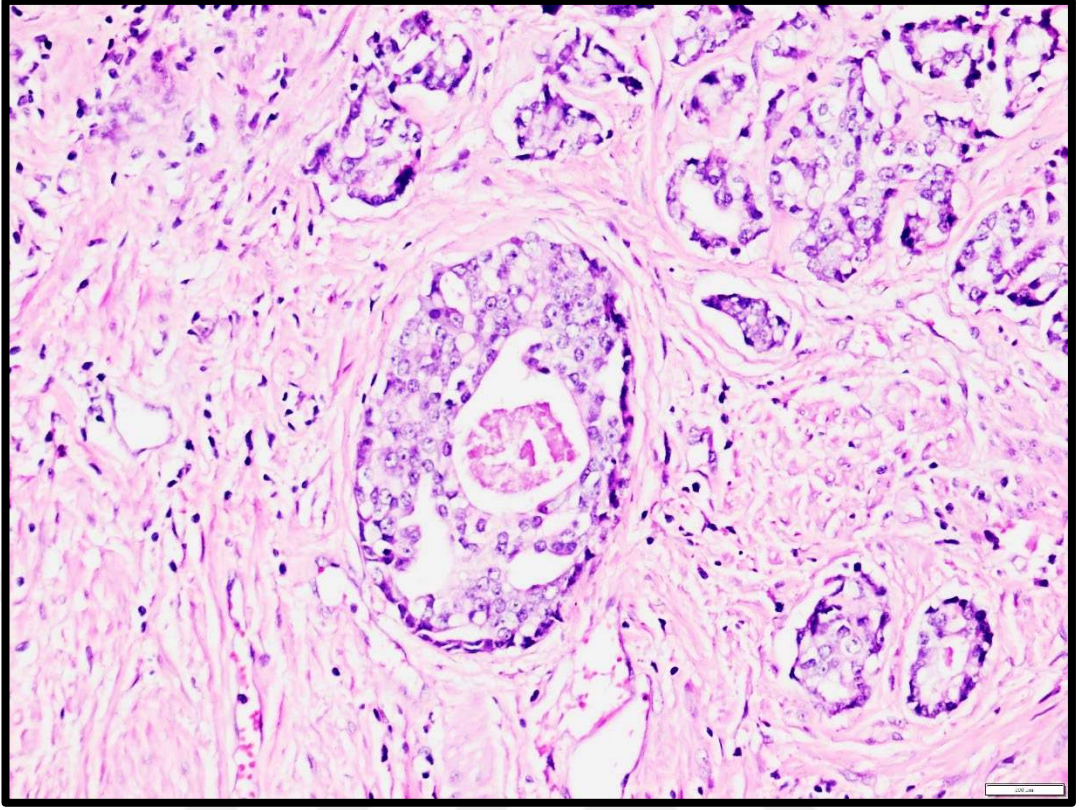
Fotograf 2: Gleason patern 4 tümörde kribriform yapılar (H&E, x100).



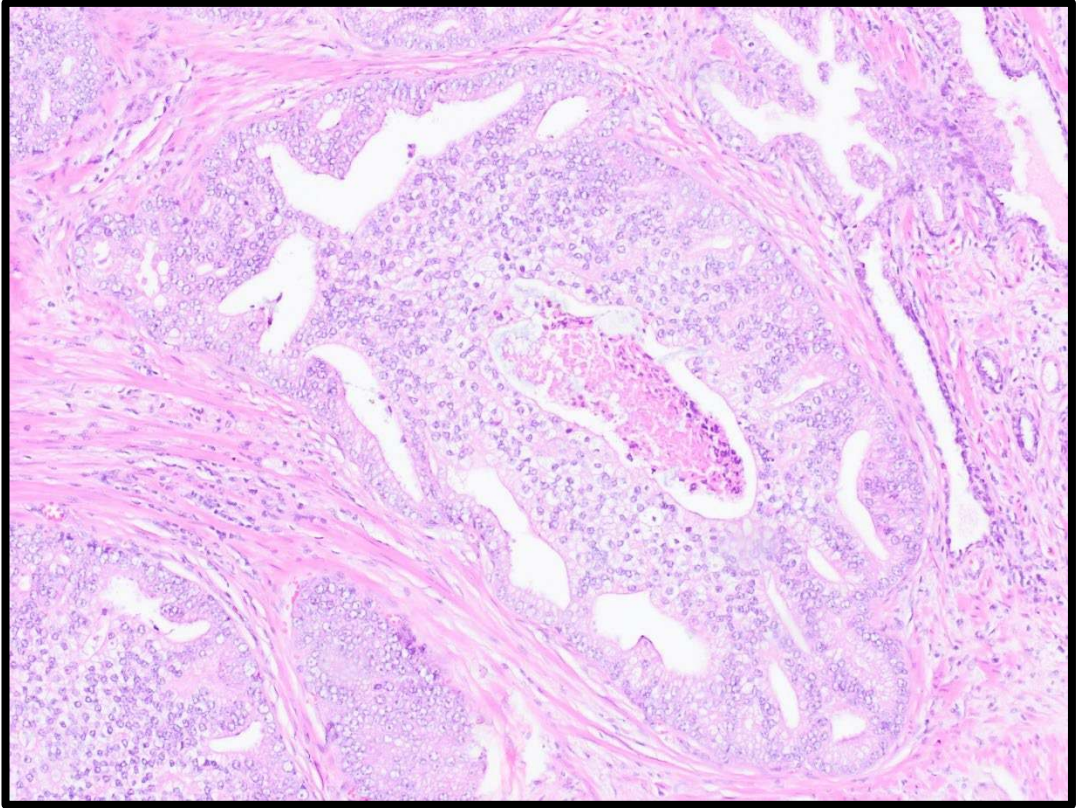
Fotograf 3: İDK A. H&E, x100, B. ERG ve p63 kokteili İHK boyama (Kırmızı kromojen: ERG, kahverengi kromojen: p63)



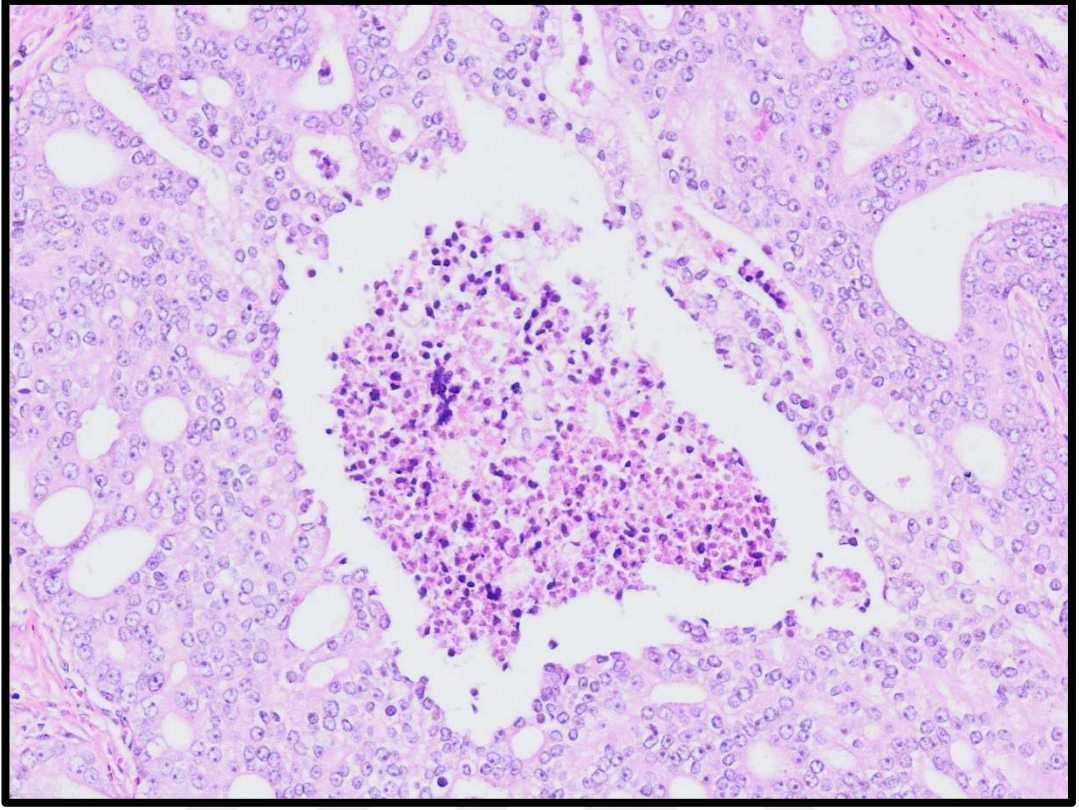
Fotograf 4: Duktal karsinom alanları A. H&E, x100, B. H&E, x40.



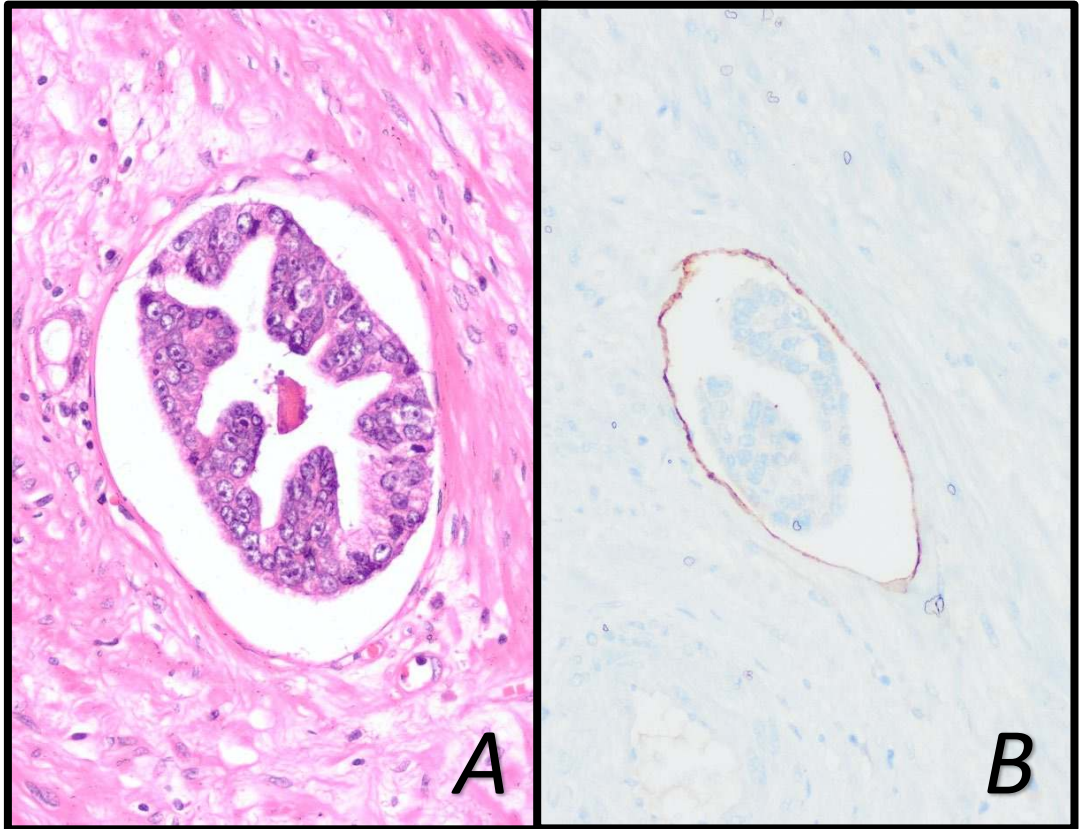
Fotoğraf 5: Nekroz alanı (H&E, x200).



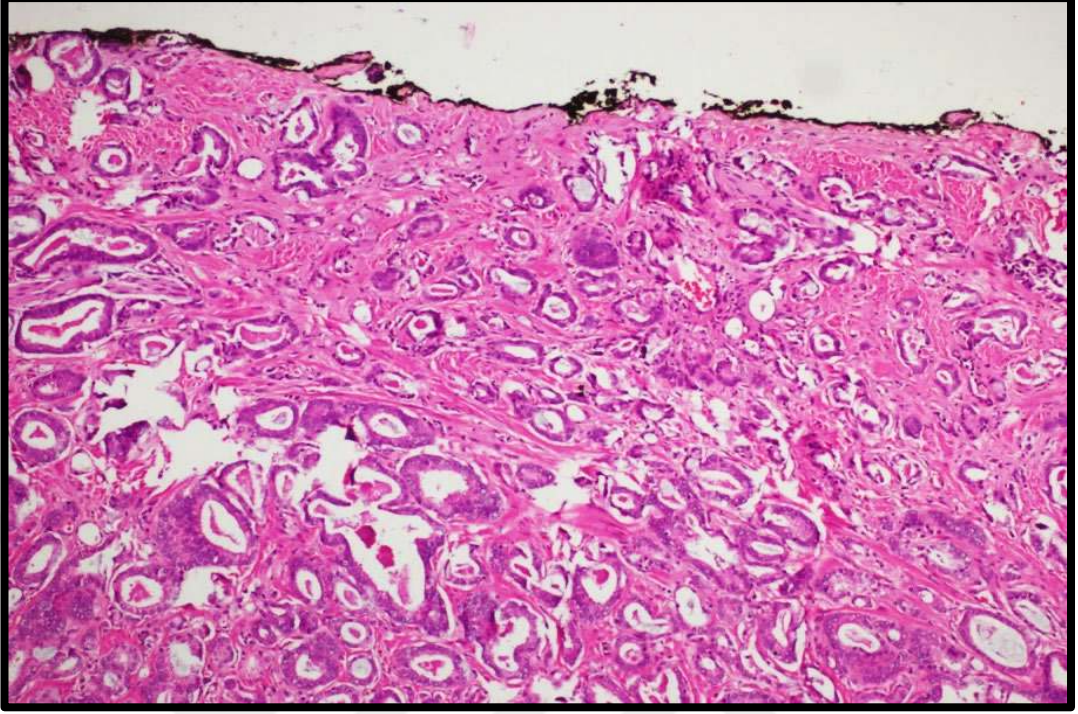
Fotoğraf 6: İDK alanında komedo nekroz (H&E, x100).



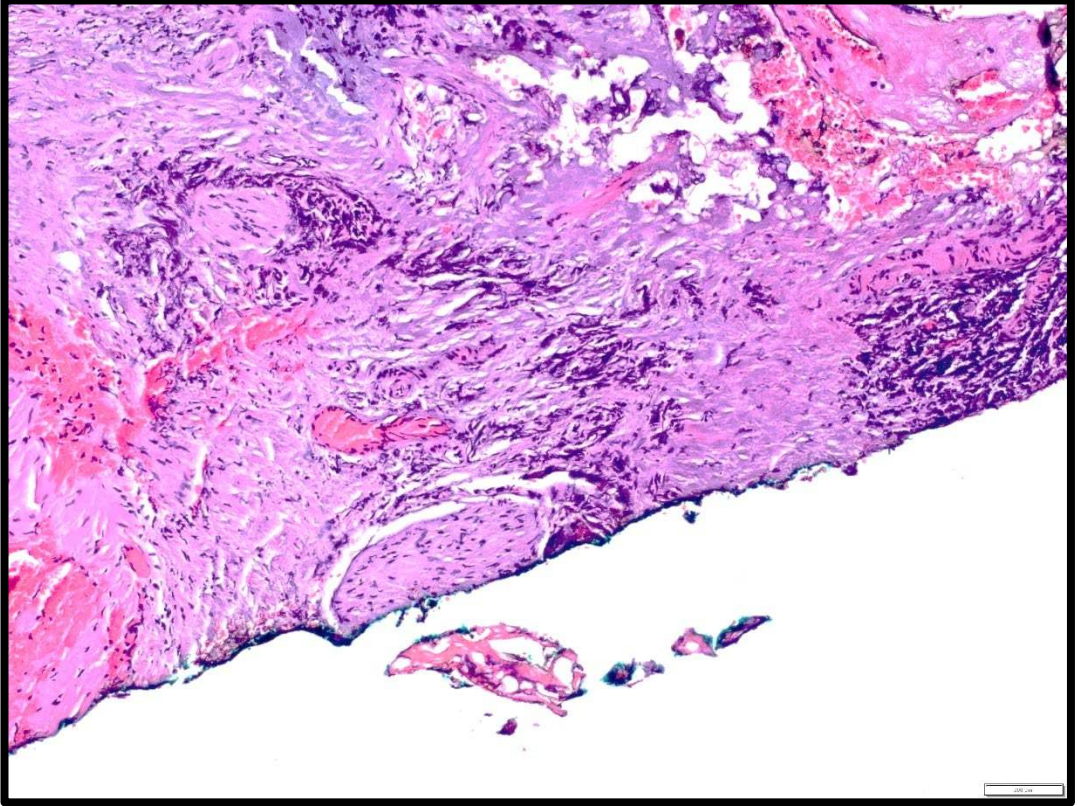
Fotograf 7: İnvaziv tümörde komedo nekroz (H&E, x200).



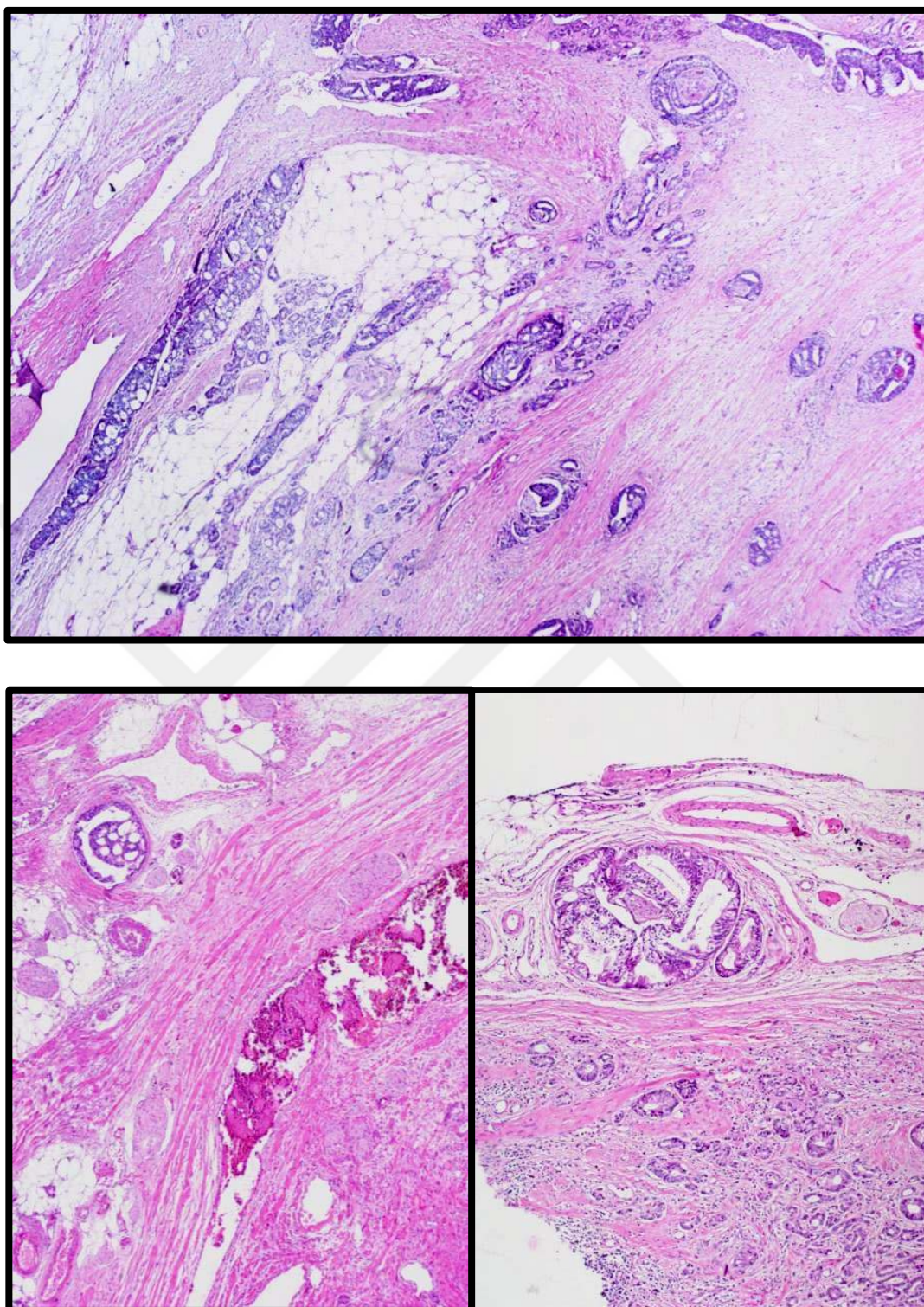
Fotoğraf 8: LVİ A. H&E, x200 B. D2-40 İHK boyası, x200.



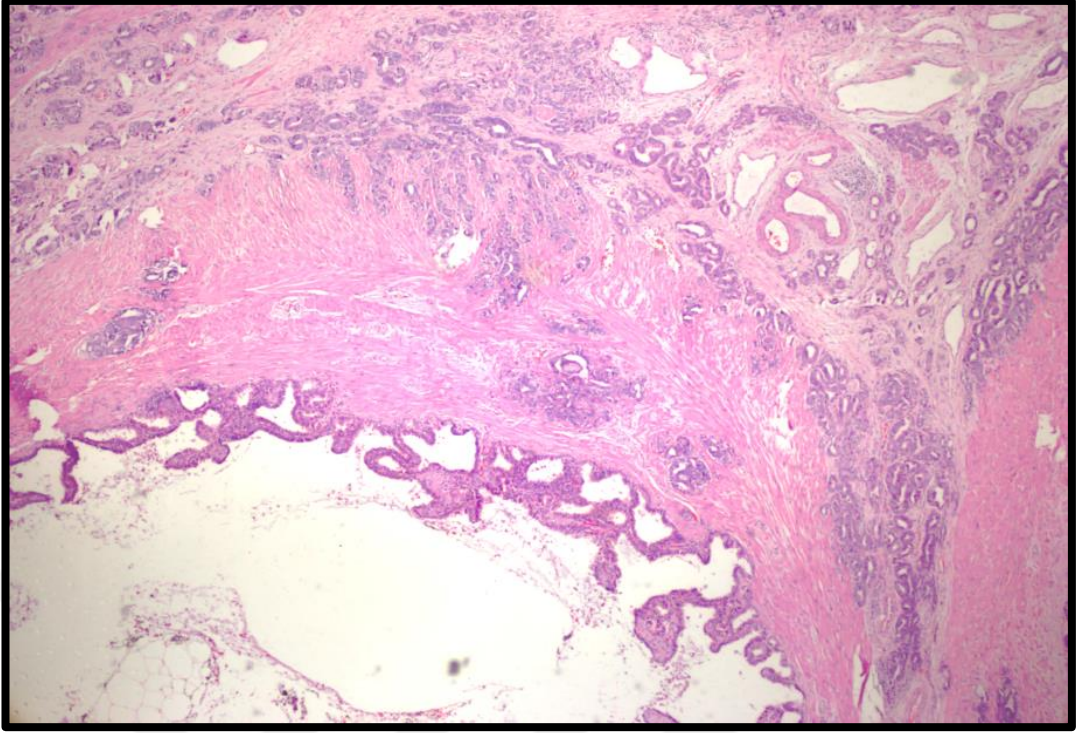
Fotoğraf 9: PCS (H&E, x100).



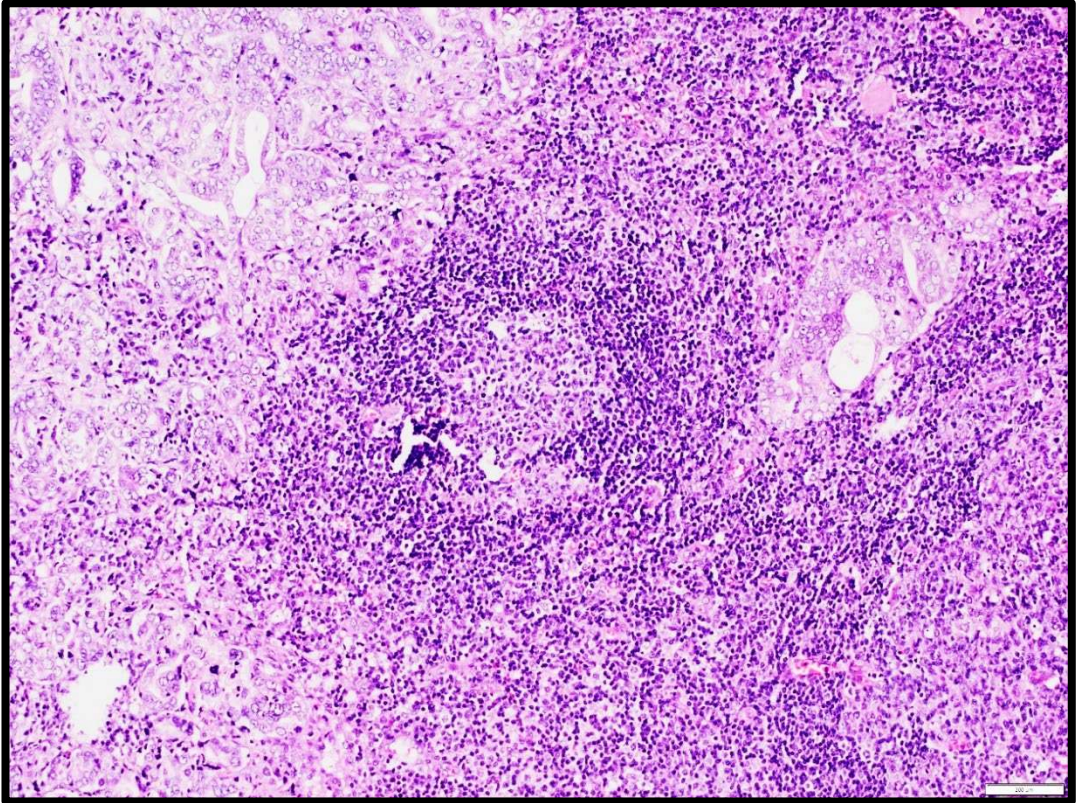
Fotoğraf 10: Yaygın koter artefaktı nedeniyle PCS-GS değerlendirmesinde güçlük yaşanan bir olgu (H&E, x100).



Fotograf 11: EPY (H&E, x40).



Fotograf 12: SVİ (H&E, x40).



Fotograf 14: LD tutulumu (H&E, x100).

V. TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Son 10 yılda prostat adenokarsinomunda gerek iğne biyopsilerinde, gerekse RP materyallerinde evreleme ve Gleason derecelendirmesi konusunda uluslararası konferanslarda alınan kararlar ve etkili yayınlar doğrultusunda önemli güncellemeler yapılmıştır. Bu değişiklikler hastanın prognozu ile yakından ilişkilidir (2). Çalışmamızda son yıllarda yapılan güncellemeler ışığında prostat kanserinin değerlendirmesinde kullanılan klinikopatolojik parametrelerin hasta prognozu üzerindeki etkisi karşılaştırmalı olarak ortaya konmuştur. Patoloji pratiğinde rutin kullanıma girme potansiyeli olan histopatolojik özelliklerin de yararlılığı sorgulanmıştır.

RP materyali incelenen 182 olgunun yaş ortalaması 61,1 idi. RP materyalinde; DG, LVİ, İDK, komedo nekroz, PCS, EPY, SVİ, lateralite, tümör hacmi, pT evresi gibi patolojik özelliklere bakıldı. 182 hastadan 157'sinin (%86,3) klinik izlemine ulaşıldı. İzlem süreleri ortalama 58,3 aydı. Çalışmamızda tanı anındaki PSA değeri, BKN varlığı, LD tutulumu, metastaz varlığı, izlem sırasında gelişen metastaz, prognostik evre grubu gibi klinik parametreler kullanıldı.

Çalışmamızda incelenen konulardan aşağıda başlıklar halinde bahsedilmiştir:

■ Gleason Skoru ve Derece Grubu

Prostat adenokarsinomunda diğer solid organ tümörlerine göre prognozu öngörmede derecelendirmenin önemi daha fazladır. Gleason skoru tamamen histolojik değerlendirmeye dayanır ve diğer kanserlerden farklı

olarak sadece en yüksek dereceli alanı dikkate almak yerine en yüksek oranda görülen patern primer, ikinci sıklıkta görülen patern de sekonder olarak adlandırılır. Bu iki bileşenin toplamı da skor olarak not edilir.

Prostat adenokarsinomunda kullanılan Gleason derecelendirmesi 1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Gleason tarafından tanımlanmıştır ve günümüze gelene kadar çeşitli modifikasyonlara uğramıştır (53). Gleason derecelendirmesi üzerinde zamanla yapılan değişikliklerin başlıcaları şunlardır.

- Patern 1 ve 2'nin neredeyse hiç rastlanmayacak kadar seyrek olduğu belirtilmiş dolayısıyla pratikte kullanımdan çıkarılmıştır (5).

- Komedo nekroz barındıran invaziv kribriform yapılar 2005 yılındaki ISUP toplantısında patern 5 olarak tanımlanmıştır (5)

- kribriform yapıların çoğu 2005'te patern 4 çatısı altında toplanmış, 2014 ISUP toplantısında dallanmış bez yapıları patern 3 olarak kabul edilmiş, olmasına karşın 2014'te bütünüyle patern 4'e kaydırılmış, glomerüloid yapılar patern 4 olarak kabul edilmiş, hipernefromatoid yapılar patern 4'ten çıkartılmış,

- 6'dan başlayıp 10'a kadar devam eden GS yerine 1'den başlayıp 5'e kadar devam eden DG kullanıma girmiştir (2, 12).

- Önceki yıllardaki oturumlarda alınan kararlarla prostat iğne biyopsilerinde minör patern GS'ye katılırken RP materyalleri için yorum yapılmamıştır. 2019 ISUP ve GUPS toplantılarında minör patern 5 ise ve %5'ten fazla ise sekonder patern olarak raporlanması önerilmiştir (8, 9).

RP-DG'lerin dağılımıyla ilgili literatürde çok farklı oranlar verilmektedir bu oranlar DG'lere göre şu şekilde özetlenebilir: DG1 %0,5-66,3, DG2 %20,5-56,1, DG3 %8,1-24,8, DG4 %3,5-7,4, DG5 %1,6-11,2 (89, 90).

Çalışmamızda bu oranlar DG1 için %9,9, DG2 için %44, DG3 için %18,1, DG4 için %9,9, DG5 için %18,1'dir.

Çalışmamızda da literatüre uyumlu şekilde DG ve GS ile başta pT evresi, BKN ve metastaz varlığı olmak üzere birçok prognostik parametre ile aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur (89-92). Olgu grubumuzda Şekil 3'de görüldüğü üzere RP-DG nüksüz sağkalım ile belirgin korele

çıkılmıştır. Sadece DG3 ve DG4 olgular prognoz sıralamasında yer değiştirmiş görünmektedir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmayıp özellikle DG4 olguların sayısının azlığına bağlanmıştır.

■ Kribriformite

Gleason patern 4, iyi oluşmamış bezler, kaynaşmış bezler, kribriform ve glomeriloid yapılardan oluşan heterojen bir gruptur. Bunlardan kribriformite Donal Gleason'un 1966 yılındaki orijinal yayınından beri patern 4 tarifi içinde yer alır (53). Patern 4'teki yapıların her biri ayrı ayrı patoloji raporunda belirtilmez ancak son zamanlarda kribriformitenin diğer yapıların varlığına göre daha kötü klinik seyirle ilişkili olduğu yönünde çalışmalar vardır (93). Bu ve bunun gibi yayınların da etkisiyle 2005 ISUP toplantısında alınan kararla, önceden patern 3 olarak tanımlanan kribriform yapılar da patern 3'ten çıkarılarak tüm kribriform yapılar patern 4 çatısı altında toplanmıştır (5).

GS7 hastalar prognostik açıdan karma bir gruptur. Hangi hastaların daha iyi klinik seyir göstereceğini kestirebilmek için birçok histopatolojik parametre incelenmiştir. GS7 hastalar içinde patern 4'ün oranının önemli olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (12). Buradan yola çıkılarak kribriformite de GS7 hastaları ayrıştırabilmek için üzerinde çalışılan bir parametredir.

Kweldam ve arkadaşlarının 535 GS7 olguyu içeren RP materyalleriyle yaptığı çalışmada 168 olguda kribriformite saptamışlardır (%31,4). Bizim çalışmamızda ise bu oran %30,1'dir. Bahsedilen çalışmada 168 olgunun 56'sında metastaz ya da prostat adenokarsinomuna bağlı ölüm varken 112'sinde bu özellikler yoktur. Tek değişkenli analizde nüksüz sağkalımla yaş, tanı anındaki PSA değeri, DG3, SVİ varlığı, PCS, İDK ilişkili, çok değişkenli analizde ise yalnızca kribriformite varlığı, PCS, SVİ nüksüz sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Yapılan Cox regresyon analiziyle de GS7 tümörlerde kribriformitenin nüksüz sağkalıma etkisinin skorun 3+4 ya da 4+3 olmasından bağımsızlığı gösterilmiştir (94). Benzer şekilde Hollemans ve arkadaşları da çalışmasında GS8 olgularda kribriformitenin BKN ve metastaz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur (93).

Çalışmamızda kribriformite varlığı yalnızca GS7 tümörlerde incelenmiş olup DG2 ve DG3 olguların ayrı ayrı prognostik parametrelerle ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. DG3 olgularda kribriformite varlığı ile prognostik parametreler arasında ilişki bulunamazken DG2 olgularda kribriformite varlığı ile PCS, EPY, İDK varlığı, pT evresi ve tanı anında PSA değeri arasında prognostik açıdan anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda kribriformite varlığı DG2 tümörlere göre DG3 tümörlerde daha sık bulunmuştur. DG3'lerde zaten patern 4/patern 3 oranı yüksek olduğu için kribriformite varlığının prognoza etkisi daha zayıf olabilir, olmadığı ancak DG2'lerde patern 4/patern 3 oranı düşük olduğu için kribriformitenin varlığının prognoz açısından daha önemli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca kribriformite içermeyen DG2 ve DG3 olgular arasındaki prognostik farka bakılmıştır ve kribriformite içermeyen DG2 ve DG3 olgular arasında EPY varlığı, BKN ve pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

■ Komedo Nekroz Varlığı

Tümör nekrozu, yüksek dereceli nöroendokrin tümörler gibi saldırgan neoplazilerde yaygın olarak bulunan bir özelliktir ve çeşitli kanser türlerinde klinik sonuçla bağlantılıdır. Örneğin renal hücreli karsinomda tümör nekrozu, nüksüz ve genel sağkalım ile ters bir korelasyon göstermektedir (95).

Prostat adenokarsinomunda komedo nekroz, kribriform veya solid invaziv adenokarsinomda bulunan eozinofilik nekrotik kalıntı içinde belirgin karyoreksis, piknoz, sitoplazmik kondensasyonu olan bir hücre grubu olarak tanımlanmıştır.

Komodo nekrozun Gleason patern 5 olarak kabul edilmesi 2005 ISUP toplantısına dayanmasına karşın ilişkili makalede buna ait bir çalışmaya atıf yapılmamıştır (5). İlgili çalışmalar en erken Acosta ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmasına dayanmaktadır. Çalışmada patern 5 içeren olgularda nekrozu komedo olarak sınıflamayıp genel olarak ele aldığında BKN'nin

yanı sıra SVİ, yüksek tümör hacmi, yüksek pT evresi gibi kötü prognostik histopatolojik parametrelerle ilişkili bulunmuştur (77). Hamsun ve arkadaşları prostat adenokarsinomunda patern 5 tümörleri oluşturdukları mimari yapılara göre grupladığı çalışmada komedo nekrozun diğer patern 5 morfolojilerinin aksine BKN, metastaz ve birçok kötü prognostik parametre ile aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olduğunu göstermiştir (96). Flood ve arkadaşları da benzer şekilde Gleason patern 5 içeren tümörlerde komedo nekroz varlığının BKN ile aynı yönde ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır (97).

Çalışmamızda patern 5 tümör içeren olguların komedo nekroz içerip içermemesi ile yalnızca İDK varlığı, bölgesel LD tutulumu, prognostik evre grubu arasında prognostik açıdan aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki bulunmasına karşın BKN veya metastaz gibi birçok önemli parametreyle bir ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir. Komedo nekroz içeren her GS için (3+5, 4+5, 5+4) ayrı ayrı aynı parametrelere bakıldığında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak olgu sayısı istatistiksel inceleme için yeterli değildir.

Komedo nekrozun prognostik önemi halen tartışma konusu iken dikkat edilmesi gereken bir başka nokta komedo nekrozun tanımı gereği invaziv Gleason patern 5 alanlarında görülmesidir. İDK içindeki nekroz alanları komedo nekrozdaki sayılmadığı için tümörün İDK mı invaziv mi olduğu, başka bir deyişle p63 İHK boyasıyla bazal hücre tabakası içerip içermediği önemli başka bir noktadır. Dolayısıyla komedo nekrozun İHK çalışma yapılmadan sağlıklı olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna varılabilir.

Hamsun ve arkadaşları patern 5 olgularda komedo nekroz oranını %9,4, Flood ve arkadaşları ise %53,1 bulunmuştur (78, 96). Çalışmamızda ise patern 5 içeren tümörlerde komedo nekroz oranı %28,6 bulunmuştur.

Ayrıca prostat kalın iğne biyopsilerinde komedo nekrozun sıklığı (%2), preoperatif risk sınıflandırması için tümör nekrozunun faydasını önemli ölçüde azaltabilir (98).

■ Lenfovasküler İnvazyon

LVİ meme karsinomu hastaları gibi bazı karsinom hastaların izleminde ve tedavi protokollerinin yönetiminde etkili bir prognostik faktördür. Prostat adenokarsinomu da lenfatik yolları kullanarak metastaz yapan bir karsinomdur. Bu nedenle RP materyalinin raporlanmasında LVİ varlığının belirtilmesi önerilmektedir (12, 52).

Ng ve arkadaşlarının derlemesinde ise LVİ ile ilgili literatürdeki yayınların biriyle çeliştiği, ek çalışmalar yapılmadan LVİ varlığına dayanarak klinik karar verilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (99). Literatürde LVİ görülme oranı %5,1-46,3 arasında değişirken çalışmamızda %7,7'dir.

Çalışmamızda LVİ ile beklenildiği gibi başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu, BKN varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

■ İntraduktal Karsinom

İDK, kanser hücrelerinin önceden var olan prostat kanallarına ve asinüs içine yayılması, onları şişirmesi ancak bazal hücrelerin korunması ile meydana gelir. Histolojik olarak; belirgin düzeyde nekroz içeren, pleomorfik hücrelerin oluşturduğu yoğun kribriform bezler ya da solid yuvalar ile karakterizedir. Neoplastik hücreler bazal tabakayı aşmadığı için invaziv odak sayılmaz.

İDK olumsuz bir patolojik özellik olarak kabul edilir, neredeyse her zaman yüksek dereceli ve yüksek hacimli karsinomlarda görülür ve kötü klinik sonucun göstergesidir (100). İDK invaziv karsinoma eşlik ediyorsa ISUP'a göre Gleason derecelendirmesine katılmalı, GUPS'a göre katılmamalıdır.

Flood ve arkadaşları yayınında İDK varlığı ve BKN arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki olduğunu belirtmiştir (97). Çalışmamızda İDK literatüre uyumlu şekilde Gleason derecelendirmesine katılmamasına karşın, bağımsız olarak DG, tümör hacmi, BKN ve diğer birçok kötü prognostik parametre ile aynı yönde anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca RP-GS7 olan olgularda İDK ile EPY varlığı, SVİ, kribriformite ve BKN arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı bulunmuştur. Yalnızca RP-DG2 olgular ele alındığında İDK varlığı ile kribriformite, yaş ve pT evresi arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıdır. Ancak RP-DG3 olgularda İDK ile herhangi bir parametre arasında prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum RP-DG3 olgularda yalnızca 10 hastada İDK görülmesi ile açıklanabilir.

Dikkat edilmesi gereken bir başka nokta İDK için p63 İHK boyası ile bazal hücre tabakasının gösterilmesi gerekliliğidir. Bazal tabakanın varlığı gösterilemezse İDK yanlışlıkla invaziv kribriform Gleason patern 4 olarak değerlendirilebilir. Dolayısıyla İDK prognozu öngörmede önemli bir parametre olsa da İSUP'un önerdiği şekilde İHK çalışma yapılmadan sağlıklı olarak değerlendirilemeyecektir (101).

■ Duktal Karsinom Komponenti

Prostat adenokarsinomu histolojik olarak asiner ve duktal olarak başlıca iki gruba ayrılır. Bu iki tip sıklıkla aynı tümörde, birbiriyle karışık olarak görülür. Histopatolojik olarak duktal karsinom; nükleer derecesi yüksek, geniş, amfofilik sitoplazmalı, kolumnar hücrelerin oluşturduğu papiller çıkıntılar, bezler veya genişlemiş lümenleri dolduran, yarıklanmalar, köprüleşmeler gösteren kribriform yapılar ile karakterizedir (59).

Duktal karsinom ortalama bir asiner karsinoma göre daha yüksek evrededir, BKN varlığı ve mortalite ile ilişkisi daha yüksektir (52, 102). Ancak Lakymenko ve arkadaşlarının 2020 tarihli güncel çalışması göstermiştir ki RP materyallerinde duktal karsinom komponenti varlığının tümör hacmi ve GS'sinden bağımsız kötü bir prognostik etkisi yoktur. Duktal karsinoma atfedilen kötü prognoz ilişkisi genelde yüksek hacimde ve GS'de olmalarına bağlıdır (103).

Çalışmamızda duktal karsinom komponenti varlığı ile İDK varlığı, tümör hacmi, BKN varlığı, metastaz varlığı ve izlemde gelişen metastaz arasında prognostik açıdan anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Duktal karsinom

komponenti varlığının DG2 ve DG3 olguların ayrı ayrı prognostik parametrelerle ilişkisi istatistiksel olarak çalışıldığında DG2 olgularda duktal karsinom komponenti varlığı ile prognostik parametreler arasında ilişki bulunamamıştır. Buna karşın DG3 olgularda duktal karsinom komponenti varlığı ile tümör hacmi, metastaz varlığı ve izlem sırasında gelişen metastaz varlığı arasında prognostik açıdan anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde GS'den bağımsız değildir. Ayrıca olgular bütün olarak ele alındığında saptanan prognostik açıdan anlamlı istatistiksel ilişkinin olgular DG'lerine göre ayrı ayrı ele alındığında görülmemesi duktal karsinomun prognoz üzerinde DG'ye bağımlı bir etkisi olduğunu kanıtlamaktadır.

Duktal komponent iğne biyopsilerinde bazen yanlış olarak, patern 3 olarak değerlendirilebilmektedir. GS7 olguların prognostik heterojenitesinin nedenlerinden biri olarak düşünülebilir.

■ Pozitif Cerrahi Sınır

PCS, materyalin dış yüzeyi bütünüyle cerrahi sınır boyasıyla boyandıktan sonra hazırlanan kesitler incelendiğinde tümörün boyalı yüzeye ulaşması olarak tanımlanır ve üroloğun tümörü kestiği bir bölgeyi temsil etmektedir.

PCS varlığı BKN ile aynı yönde ilişkilidir buna karşın mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır (4). Lysenko ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan derlemesinde PCS 14,108 hastanın 2454'ünde (%17,4) saptanmıştır. PCS'li hastaların da 428'inde (%14) BKN saptanmıştır (104). Çalışmamızda PCS varlığı oranı %54,9 olup PCS'li hastalarda BKN saptanma oranı %35,1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda da literatürde yaygın kabul gördüğü şekilde PCS varlığı ile başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Çok değişkenli analizde de bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

■ Pozitif Cerrahi Sınır Bölgesi

Choo ve arkadaşlarının çalışmasında mesane boynu ve apikal PCS ile BKN arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (105). Sooriakumaran ve arkadaşları prognoza en önemli katkıyı apikal, sonra da anterior PCS'nin yaptığını bulmuştur (106). Godoy ve arkadaşları prognoza en önemli katkıyı taban ve anterior PCS'nin yaptığını savunmuştur (107). Çalışmamızda apeks, taban ve periferel bölgede PCS varlığı ile BKN ve prognostik evre grubu arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Taban ve periferel bölgede PCS varlığı ile metastaz varlığı arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki bulunurken apeks ile metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak literatürde hangi bölgede PCS'nin dikkate alınması ile ilgili birçok farklı sonuç vardır. Çalışmamızda PCS hangi bölgede olursa olsun BKN ile ilişkisi saptanmıştır ve tüm bu olgular adjuvan tedaviye adaydır.

■ Pozitif Cerrahi Sınır Yaygınlığı

1993 yılında 507 hasta üzerinde yaptığı araştırmada Epstein ve arkadaşları PCS'yi bir iki alanda cerrahi sınır boyasına ulaşan neoplastik bezler varsa fokal, bundan fazla alan varsa da yaygın olarak ikiye ayırmış, fokal-yaygın ayrımının hastalığın progresyonu ile ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (108).

Cao ve arkadaşları PCS'nin lineer uzunluğunun organa sınırlı tümörler için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (109). Ochiai ve arkadaşlarının çalışmasında PCS yaygınlığı için kesme değer 1 mm ve 3 mm alındığında, 1 mm'den küçük ve 1-3 mm arasındaki değerlerde BKN sıklığı için fark gözlenmezken 3 mm altı ve üstü uzunluklar arasında BKN saptanma sıklığı bakımından anlamlı fark bulunmuştur (110). Leite ve arkadaşlarının çalışmasında PCS yaygınlığının BKN ile ilişkisiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır (111).

PCS'yi fokal ve yaygın olarak ayırmak konusunda kesme değeri olarak neyin alınması gerektiği tartışmalı olmakla birlikte çalışmamızda PCS yaygınlığı için kesme değeri, CAP'la uyumlu ve literatürde en fazla kabul gören şekilde 3 mm olarak belirlenmiştir (74, 112, 113). Çalışmamız sonucunda literatürle uyumlu şekilde PCS yaygınlığı ile DG, kribriformite varlığı, SVİ, tümör hacmi, pT evresi, metastaz varlığı ve prognostik evre grubu gibi prognozu öngörmeye önemli parametreler ile aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca fokal PCS'lerde (PCS uzunluğu < 3mm) uzunluk ölçülüp kaç blokta PCS bulunduğu da kaydedilmiş olup herhangi bir parametre ile ilişkisi istatistiksel olarak saptanmamıştır.

Ek olarak AJCC 8. baskıya göre cerrahi sınırın prostatın hangi bölgesinde pozitif olduğunun bir önemi yoktur (3). Çalışmamızda bu konu değerlendirilmemiştir.

■ Pozitif Cerrahi Sınırdaki Derece Grubu

John ve arkadaşları ile Lysenko ve arkadaşlarının yayınladığı her iki güncel derlemede de PCS'de Gleason patern 4 veya 5 varlığının BKN ile aynı yönde istatistiksel olarak ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (104, 114). Savdie ve arkadaşlarının çalışmasında ise PCS'de Gleason patern 4 veya 5 karsinomu (Gleason skoru 3+4, 4+3, 4+4 veya 4+5) olan hastalarda, sadece Gleason paterni 3 olanlara kıyasla iki kat daha fazla BKN riski bulunmuştur. Ayrıca Savdie ve arkadaşları PCS'deki Gleason paterninin RP-GS'den bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmiştir (15). ve rutinde bakılması önerilmiştir (15). Kate ve arkadaşları da çalışmasında PCS-DG'yi RP-DG'yle karşılaştırmış ve PCS-DG'si RP-DG'den düşük olan olguların PCS uzunluklarının daha kısa olduğu ve BKN'nin daha ender görüldüğünü bildirmiştir (115). Cao ve arkadaşları da PCS-DG'yi RP-DG'yle karşılaştırmış ve PCS-DG'si RP-DG'den düşük olan olguların yüksek olanlardan daha iyi prognozlu olduğunu bulmuştur (116).

Leite ve arkadaşlarının çalışmasında diğerlerinden farklı olarak PCS-GS'nin BKN ile ilişkisiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır (111).

PCS'deki tümör RP materyalinin bütünündekiyle aynı tümörün uzantısı olduğu için PCS-DG ile RP-DG olguların çoğunda aynı olması beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda PCS'deki DG, RP materyalinin bütünündeki tümörün DG'si ile karşılaştırılarak farkı değerlendirilmiş ve kötü prognostik belirteçler olan BKN, bölgesel LD tutulumu ya da metastaz varlığıyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da önceki araştırmacıların belirttiği gibi, PCS'deki tümörün koter/termal veya ezilme artefaktı ile bozulduğu ve güvenilir bir şekilde değerlendirilemediğidir. PCS Gleason paterninin veya skorun, CS'ye en yakın, iyi korunmuş karsinomun alanıyla aynı kabul edilmesi gerektiği belirtmiştir (15, 113). Bu durum da değerlendirmenin doğruluğunu azaltmaktadır.

■ Ekstraprostatik Yayılım Varlığı

EPY 1986 yılında McNeal ve arkadaşları tarafından metastaz ve SVİ'nin göstergesi olan kötü prognostik bir belirteç olarak tanımlanmıştır (117). Başta DSÖ'nün güncel baskısı olmak üzere birçok yayın EPY varlığının BKN'yi öngörmeye belirgin önemi olan bir parametre olduğu konusunda görüş birliği içerisinde (52).

Çalışmamızda da literatürde yaygın kabul gördüğü şekilde EPY varlığı ile başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

■ Ekstraprostatik Yayılım Yaygınlığı

EPY, tümörün prostat sınırlarının ötesine, periprostatik yumuşak dokuya yayılması olarak tanımlanır.

Günümüzde EPY'nin nasıl ölçüleceği ve uygulamada kullanılacak en iyi kesme değerin ne olduğu konularında görüş birliği yoktur. 1993 yılında 196 hasta üzerinde yaptığı araştırmanın sonucuna dayanarak Epstein ve arkadaşları fokal-yaygın kesme değerini en fazla iki preparatta birer BBA kaplayan neoplastik bezler olarak tanımlamıştır (118). 1998 yılında Wheeler

ve arkadaşları da yaptığı 6'lı gruplamaya 2 blokta 2 BBA kesme değerini katmış ve modifiye etmiştir (71). Bu değer DSÖ ve CAP tarafından da önerilmektedir (13, 52). Çalışmamızda da kesme değer DSÖ ve CAP ile uyumlu olacak şekilde EPY 2 BBA'dan az ise fokal, fazla ise yaygın olarak değerlendirildi.

Ancak Epstein ve arkadaşlarının yöntemi pratik olmasına karşın görecelidir ve gözlemciler arası tutarlılık da düşüktür (119). Bu sorunun üstesinden gelebilmek için iki ayrı uzunluk ölçüm yöntemi geliştirilmiştir; radyal ve lineer ölçümler. Radyal uzunluk, tümörün prostatın dış yüzeyine dik olarak uzandığı uzunluk olarak tanımlanmaktadır. Lineer uzunluk, tümörün prostatın dış yüzeyine paralel olarak uzandığı uzunluk olarak tanımlanmaktadır. Volavšek ve arkadaşlarının çalışmasında EPY izlenen parafin blok sayısı ile pT evresi arasında, lineer ve radyal uzunluklarla pT evresi arasında, radyal uzunluk ile BKN arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Çalışma sonucunda kesme değer için lineer uzunluk 24,21 mm, radyal uzunluk 1,6 mm olarak belirlenmiştir (120). Danneman ve arkadaşları da radyal uzunluk için 1,6 mm değerinde hemfikir olmakla birlikte lineer uzunlukla BKN arasında ilişki bulamamıştır (121). Her ne kadar Maubon ve arkadaşları, Danneman ve arkadaşları Epstein ve arkadaşlarının yaklaşımı yararlı bulunsa da (121, 122) Park ve arkadaşları, Volavšek ve arkadaşları radyal uzunluk ölçümünün BKN'yi öngörmek Epstein ve arkadaşlarının yönteminden üstün olduğunu iddia etmiştir (120) (119). Bununla birlikte, özellikle tümör desmoplastik reaksiyon ile iç içe olduğunda, prostatın dış sınırını kesin olarak ayırt etmek zor olacağından radial EPY ölçümünün pratikte uygulanabilirliği kısıtlıdır. Leite ve arkadaşlarının çalışmasında EPY yaygınlığının BKN ile ilişkisiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır (111).

Çalışmamızda EPY yaygınlığı ile DG, taban PCS varlığı, SVİ, iğne biyopside PNİ varlığı, bölgesel LD tutulumu arasında prognostik açıdan aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki bulunmasına karşın BKN veya metastaz gibi önemli parametreleri öngörmede belirlenen kesme değer yetersiz kalmıştır.

Çalışmamızda ayrıca fokal EPY'lerde uzunluk ölçülüp kaç blokta EPY saptandığı da kaydedilmiş olup herhangi bir parametre ile ilişkisi istatistiksel olarak saptanmamıştır.

■ Ekstraprostatik Yayılım'daki Derece Grubu

Gupta ve arkadaşları çalışmasında EPY-GS 8'den büyük ise BKN ile aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğunu saptamıştır (16). Park ve arkadaşları güncel çalışmasında ise RP-GS ile EPY-GS'nin korele olduğu saptanmış, EPY-GS ile BKN arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamıştır (119). Literatürde EPY-GS ile ilgili çalışmalar bu ikisiyle kısıtlıdır ve ikisinde de EPY-GS ile RP-GS'yi karşılaştırmamıştır.

Çalışmamızda ise EPY-DG, RP-DG ile karşılaştırılarak farkı değerlendirilmiş ve kötü prognostik belirteçler olan BKN, bölgesel LD tutulumu ya da metastaz varlığıyla prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

■ Lateralite

AJCC'nin 2010 tarihli 7. Baskısına göre pT2 evresi; tümör unilateral ve bir yarının %50'sinden azını kaplıyorsa pT2a, unilateral ve bir yarının %50'sinden fazlasını kaplıyorsa pT2b, bilateralse de pT2c olarak gruplanmıştır (123). AJCC'nin 2018 tarihli 8. baskısında T2 evresinin alt kategorileri patolojik evreleme için kaldırılmış ve tümü tek çatı altında toplanmış ancak klinik evrelemede yerini korumuştur (3). pT2 evresinin dolayısıyla lateralitenin kullanımdan kalkmasında 2009 yılında yapılan ISUP toplantısında alınan karar etkili olmuştur (124). Bu kararda pT2a ve pT2b ayrımında gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin düşük olması ve ayrımın prognostik önemi olmaması etkilidir. pT2 evresini alt kategorilere ayırmak yerine tümör hacminin belirtilmeye devam edilmesi kararlaştırılmıştır (124).

Çalışmamızda lateralite ile başta metastaz varlığı ve bölgesel LD tutulumu olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde pT ve GS'den bağımsız bir prognostik faktör

olmadığı gösterilmiştir. BKN ile ise anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunamamıştır.

■ Taban ve Apeks Dilimi Tutulumu

Literatürde apeks ya da taban dilimi tutulumu ile ilgili yayınlar Ohori ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı araştırma ile kısıtlıdır. İlgili çalışmada yalnızca apeks dilimi tutulumunun prognoza etkisi araştırılmış olup apeks dilimi tutulumu ile tümör hacmi, PCS varlığı ve RP-DG arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki saptamıştır. Buna karşın apeks dilimi tutulumunun BKN'yi öngörmeye bağımsız bir faktör olmadığını belirtmiştir (125).

Çalışmamızda taban ve apeks dilimi tutulumu ile RP-DG, PCS varlığı, pT evresi ve tanı anında PSA değeri arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Bulgularımız apeks ve taban dilimi tutulumunun Ohori ve arkadaşlarının apeks dilimi tutulumu için belirttiği şekilde tümör yaygınlığı ve yüksek GS ile ilişkisi olduğunu ancak BKN'yi öngörmeye faydası olmadığı yönünde yorumlanmıştır.

■ Tümör Hacmi

RP materyallerindeki tümörün boyutu prognostik öneme sahiptir ancak çok değişkenli modellerde Gleason derecesi ve patolojik evre gibi prognoz bağımsız bir öngörücüsü değildir (4, 52, 126-128). Nelson ve arkadaşlarının çalışmasında tümör hacmi ile BKN arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (129).

Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde tek değişkenli analizde tümör hacmi ile başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu kötü prognostik ilişki çok değişkenli analizde saptanamamıştır.

■ Seminal Vezikül İnvazyonu

SVİ prostat adenokarsinomunun prostatın sınırlarını aşarak etraf yağ doku üzerinden ya da duktus deferens üzerinden seminal vezikülün kas

tabakasına ya da bezlerinin arasına yayılması olarak tanımlanır. Agresif tümör ve yüksek tümör hacminin bir göstergesidir.

SVİ, DSÖ'ye göre Gleason paterni ile birlikte RP sonrası sağkalımı belirleyen temel faktörlerdendir (52). AJCC'de SVİ yüksek evreyi (pT3b) tanımlamaktadır (3).

Çalışmamızda da SVİ ile literatürde yaygın kabul gördüğü şekilde, başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

■ pT Evresi

Patolojik evreleme sistemleri kanserin ne kadar yayıldığıнын tanımlamasının dolayısıyla da hastayla ilgili öngöründe bulunabilmenin yoludur. Prostat adenokarsinomu için en yaygın kullanılan evreleme sistemi, en son 2018 yılında güncellenen AJCC TNM sistemidir. AJCC'nin 7.baskısında pT2 evresi, tümörün lateralitesi ve bulunduğu lobun %50'sinden azını mı çoğunu mu kapladığına göre pT2a, pT2b, pT2c alt kategorilerine ayrılıyordu. AJCC'nin 8. Baskısında pT2 evresinin alt kategorileri kaldırılmıştır. Bu kararın asıl nedeni alt gruplar arasında klinik olarak anlamlı fark bulunmayışıdır. Tümörün lobun yarısından fazlasını mı azını mı kapladığını bulabilmek için genel geçer bir tümör hacmi hesaplamasının olmayışı, değerlendirmeyi net yapabilmek için "whole mount" kesite ihtiyaç duyulması da birer nedendir. Bazı olgularda BPH'ye bağlı tümör hacminin görece düşük oranda kalması da bu değerlendirmenin yanlış sonuçlar vermesine yol açabilmektedir. Gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin düşük olması, bazı tümörlerin çok odaklı olup her iki lobda da olabilmesine karşın aslında hacimlerinin düşüklüğü de sağlıklı alt grup değerlendirmesinin önündeki diğer engellerdir (3, 124, 130).

Gleason derecelendirmesinden sonra pT evresi, BKN ve kansere bağlı mortaliteyi ön gören ikinci en önemli prognostik parametredir (52).

Çalışmamızda da pT evresi ile literatürde yaygın kabul gördüğü şekilde, başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN varlığı olmak üzere

birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. pT evresinin kötü prognostik etkisi yapılan çok değişkenli analizde de görülmüştür.

■ İğne Biyopsisinde Perinöral İnvazyon

PNİ tümör hücrelerinin sinir demetinin çevresini sarması olarak tanımlanır. İlk kez 1905 yılında Erns tarafından tanımlanmıştır (131). Prostat adenokarsinomunun sinire afinitesi yüksek olduğu için prostat adenokarsinomunda görece sık bir bulgudur. İğne biyopsisinde izlenen PNİ'nin patolojik evre ve RP sonrası klinik sonuç ile bağlantılı olduğu birçok yayında belirtilmiştir (52, 132-135).

Çalışmamızda da iğne biyopsisinde PNİ varlığı ile literatürde yaygın kabul gördüğü şekilde, başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu ve BKN varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

■ Klinik Özellikler

□ Prostat hacmi

Prostat hacmi klinisyen tarafından ultrason ya da MR yardımıyla ölçülmektedir. Ito ve arkadaşlarının çalışmasında prostat hacminin BKN'yi öngörmekte yetersiz bir parametre olduğu görülmüştür (128). Çalışmamızda da prostat hacmi ile herhangi bir prognostik parametre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

□ Hasta Yaşı

Prostat kanseri tanı yaş ortalaması 66 olan ve insidansı dünya çapında artmaya devam eden bir kanser türüdür (136). Olgu grubumuzda da buna benzer şekilde yaş ortalaması yüksek olup ortalama daha düşük (61,1) bulunmuştur.

Alkhateeb ve arkadaşları çalışmasında ortalama hasta yaşı ile PCS varlığı arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki saptamıştır (137). Pooli ve arkadaşları çalışmalarında sosyoekonomik faktörlerin PCS ile ilişkisini incelemiş, yaş arttıkça PCS görülme oranının düştüğünü izlemiştir (138). Wright ve arkadaşlarının çalışmasında PCS ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır (139).

Çalışmamızda ise hasta yaşı ile yalnızca PCS varlığı arasında istatistiksel olarak aynı yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Literatürde hasta yaşı ile PCS ilişkisi net değildir. Çalışmalardaki farklı sonuçların araştırmanın yapıldığı farklı toplumların sosyoekonomik ve kültürel özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

□ Tanı Anındaki PSA Değeri

D'Amico ve arkadaşlarının 1998 yılındaki yayınında hastalar tanı anındaki PSA seviyeleri, iğne biyopsi GS'leri ve klinik evrelerini kullanarak risk grupları tanımlamıştır ve yüksek riskli grupta BKN sıklığının arttığını saptamıştır (140). Pierorazio ve arkadaşları tanı anındaki PSA seviyesi ile GS'nin aynı yönde korelasyonunu, her ikisinin de ayrı ayrı BKN'yi öngörmede yardımcı olduğunu göstermiştir (141).

Faisal ve arkadaşlarının çalışmasında iğne biyopsideki histopatolojik bulgular D'Amico risk değerlendirilmesine katılmasa bile yalnızca tanı anındaki PSA düzeyinin yüksek olması RP sonrası PCS varlığı, RP-DG'nin iğne biyopsisindeki DG'den yüksek çıkması, BKN gibi olumsuz prognostik parametrelerin görülme riskini arttırmıştır (142).

Çalışmamızda da tanı anındaki PSA değeri ile başta metastaz varlığı, bölgesel LD tutulumu, PCS ve EPY varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. BKN ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

□ Bölgesel Lenf Düğümü Tutulumu

Bölgesel LD metastazlarının kendileri hayatı tehdit edici olmasa da, bölgesel LD metastazının saptanması birçok kanser de olduğu gibi prostat adenokarsinomunda da prognostik evre grubunu oluşturan öteki parametreler gibi majör prognostik öneme sahiptir (143).

Boorjian ve arkadaşları bölgesel LD tutulumu ile GS, PCS, tanı anında PSA değeri arasında aynı yönde anlamlı istatistiksel ilişki bulmuştur (144). Kroepfl ve arkadaşları ile Boorjian ve arkadaşlarının LD diseksiyonu yapılan hastaların uzun süreli izlemleri sonucu vardıkları ortak nokta ise bölgesel LD tutulumu olan hastaların RP+LD diseksiyonu ameliyatı sonucunda prognostik olarak bölgesel LD tutulumu olmayan hastalardan sağkalım açısından bir farkı olmadığıdır (144, 145).

Çalışmamızda bölgesel LD tutulumu ile başta DG, PCS ve EPY varlığı, tanı anındaki PSA değeri olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak BKN ve uzak metastaz varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

□ Metastaz

Prostat adenokarsinomunun LD ve kemiğe metastaz yapma eğilimi vardır. Metastaz için lenfatik ve hematojen yolları kullanır.

Thomsen ve arkadaşları çalışmasında PSA seviyesi, DG ve pT evresinin metastaz ile aynı yönde ilişkili olduğunu bulmuştur. Bahsedilen bu parametrelerin yüksekliğine göre hastalara metastaz araştırmak amacıyla kemik sintigrafisi yapılmasını önermiştir (146). Bostwick ve arkadaşları tümör hacmi ile metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki bulmuştur (147). Bloom ve arkadaşları SVİ varlığı ile metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki bulmuştur (148). Herold ve arkadaşları 65 yaş üstü hastalarda metastazın daha sık görüldüğünü belirtmiştir (149).

Çalışmamızda da metastaz varlığı ile literatüre uyumlu şekilde, başta tanı anındaki PSA değeri, PCS ve EPY varlığı olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel

olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak son yıllarda bağımsız kötü prognostik faktör olduğu bildirilen kribriformite ile metastaz arasında ilişki gösterilememiştir.

□ İzlem Sırasında Gelişen Metastaz

Schweiser ve arkadaşları geniş bir olgu grubunda prostat karsinomunda metastazsız sağkalıma etkili faktörleri araştırdığında, GS, PCS, EPY, SVI, pT evresi, yaş, tanı anındaki PSA değeri, bölgesel LD tutulumu ile izlem sırasında gelişen metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamıştır (150).

Çalışmamızda izlem sırasında gelişen metastaz ile İDK varlığı, periferel PCS varlığı, EPY varlığı, lateralite, tümör hacmi, iğne biyopsisindeki tümörün DG'si ve tanı anındaki PSA değeri arasındaki ilişki prognostik açıdan istatistiksel olarak aynı yönde anlamlıydı. İzlem sırasında gelişen metastaz ile bölgesel LD tutulumu, PCS ve EPY varlığı gibi önemli prognostik parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamasının metastazlı olgu sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

□ Prognostik Evre Grubu

TNM evrelemesi, prostat kanserinde tedaviye yön vermek için altın standart olarak kabul edilmekteydi. Ancak evreleme AJCC'nin 7. Baskısında PSA düzeyi ve Gleason derecesinin eklenmesi ile bir adım ileriye taşınmıştır. Bu değişiklikler 8. Baskıda da korunmuştur (3, 151)

Prognostik evre grubu, tümör yayılımını ve klinik gidişi öngörmede en doğru belirleyici etkindir (3, 83). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, prognostik evre grubu ile başta BKN olmak üzere birçok tümör yaygınlığı ve prognoz ilişkili parametre arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

□ Adjuvan Tedavi

Gomella ve arkadaşlarının yayınına göre prostat karsinomunda neoadjuvan ya da adjuvan tedavinin yararı tartışma konusudur. Prostat kanserinin uzun süreli doğal seyri nedeniyle adjuvan tedavinin genel sağkalıma etkisinin gözlenebilmesi için daha uzun süre takipli olgu grupları gereklidir (152).

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Prostat karsinomu erkek kanserleri arasında insidans ve morbidite açısından önemli bir yerde bulunmasına karşın sağkalım oranı yüksektir. Erken tanı ve PSA taraması sayesinde prostat karsinomu kaynaklı morbidite oranının azalmasına karşın genel toplum yaşam süresinin uzaması ve endüstriyel yaşam tarzı nedeniyle prostat karsinomlu olgu sayısı her geçen yıl artmaktadır. Patolojinin moleküler alanındaki bunca gelişme ve yeniliğe karşın temel konu olan Gleason derecelendirmesi ve histopatolojik özellikler hakkındaki tartışmalar günümüzde halen devam etmektedir.

- Prostat adenokarsinomlarında literatürde yaygın biçimde kabul gören prognostik parametreler olan ve nüksüz sağkalımın önemli belirleyicileri sayılan GS, DG, LVİ, İDK, PCS ve EPY varlığı, SVİ, pT evresi, iğne biyopsisinde PNİ varlığı, bölgesel LD tutulumu, metastaz varlığı, prognostik evre grubunun kötü prognostik etkileri çalışmamızda da kanıtlanmıştır. Prostat hacmi ve BKN PSA değerinin ne kadar yüksek olduğunun prognostik bir önemi saptanmamıştır.

- Kribriformite ve duktal karsinom komponenti varlığının kötü prognostik etkilerinin görece yüksek GS'lerine bağımlı olduğu düşünülmektedir. Kribriformitenin tek başına bizim olgu grubumuzda bağımsız bir faktör olduğu gösterilememiştir.

- Komodo nekroz varlığından kesin olarak emin olabilmek için nekrozun İDK alanında olmadığını İHK boyama ile kanıtlamak gerekmektedir. Ayrıca

olgu grubumuzda nekroz ya da komedo nekroz varlığının nüksüz sağkalımla doğrudan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gözlenmemiştir.

- İDK'nın Gleason derecelendirmesine katılıp katılmaması konusundaki tartışmalar halen devam ederken GS'den bağımsız, İDK ile kötü prognoz arasındaki güçlü ilişki çalışmamızda da gösterilmiştir.

- PCS'nin saptandığı bölge apeks, taban ya da periferik, her neresi olursa olsun varlığı kötü prognozu öngörmeye önemlidir. Varlığının bildirilmesi hastayı adjuvan tedaviye aday yapar. PCS yaygınlığı için 3 mm kesme değeri birçok kötü prognostik parametre ile istatistiksel olarak aynı yönde ilişkilidir. 3 mm'den kısa PCS'lerde PCS uzunluğunun ya da PCS içeren blok sayısının prognostik bir önemi bulunmamıştır. PCS-DG, RP-DG ile karşılaştırılarak farkı değerlendirildiğinde, kötü prognostik parametreler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Bu nedenle zor bir değerlendirme olan PCS'de GS verme gerekliliği daha geniş kapsamlı çalışmalarda, çok değişkenli analizlerle kanıtlanmalıdır.

- EPY yaygınlığı için kesme değeri en fazla 2 blokta, 2 BBA olarak belirlendiğinde bu kesme değerinin prognostik bir önemi bulunmamıştır. Fokal EPY'lerde EPY uzunluğunun ya da EPY içeren blok sayısının prognostik bir önemi bulunmamıştır. EPY için kesme değeri olarak ışık mikroskopuyla kolayca ölçülebilecek nicel bir kesme değeri belirlemek için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. EPY-DG, RP-DG ile karşılaştırılarak farkı değerlendirildiğinde, kötü prognostik parametreler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Rutinde EPY-GS'nin patoloji raporuna eklenmesi için etkilerinin daha güçlü çalışmalarla, kanıtlanmasına gereksinim vardır.

- Tümör hacmi tek değişkenli analizlerde prognozu öngören parametrelerle ilişkiliyken bu kötü prognostik ilişki çok değişkenli analizde saptanamamıştır.

- RP ameliyatı sonrasında gelişen metastaz olgu grubumuzda az sayıda hastada görüldüğü için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu konuyla ilgili geniş olgu gruplarında uzun süreli takibe dayanan yeni araştırmalara gereksinim vardır.



VII. ÖZET

Amaç: Son 10 yılda prostat adenokarsinomunda, radikal prostatektomi materyallerinde sınıflama ve derecelendirme konusunda uluslararası konferanslardaki kararlar ve etkili yayınlar sonucunda önemli güncellemeler yapılmıştır. Bu değişiklikler hastanın prognozu ile yakından ilişkilidir. Bu çalışma ile bahsedilen değişikliklerin görülme oranları ve hasta prognozu üzerindeki etkisini karşılaştırmalı olarak ortaya koymak, hastaları multidisipliner tedavi planlaması için klinik olarak anlamlı gruplara ayırmak amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 2010–2021 yılları arasında tanı alan ve Manisa CBÜ Tıp Fakültesi'nde radikal prostatektomi ameliyatı olan olgular değerlendirildi. Hematoksilen eozin ve varsa immunohistokimyasal boya preparatlarına arşivden ulaşılabilen 182 prostat adenokarsinomu olgusu çalışmaya alındı. Elde edilen histopatolojik verilerin birbirleriyle ve klinik verilerle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Prostat adenokarsinomlarında nüksüz sağkalımın önemli belirleyicileri sayılan DG, LVİ, İDK, PCS ve EPY varlığı, SVİ, pT evresinin kötü prognostik etkileri çalışmamızda da kanıtlanmıştır.

Sonuçlar: Prostat adenokarsinomlarında prognozu en iyi şekilde öngörebilmek için önerilen histopatolojik parametrelerle ilgili yaptığımız bu çalışmada bulgularımızın çoğu literatür bilgisiyle uyumlu olmakla birlikte kribriformite, PCS-GS ve komedo nekrozun prognoza etkisi gösterilememiştir. Bu konularla ilgili farklı sonuçlara ulaşan yayınlar olduğundan geniş ve çok değişkenli analizlerle uzun izlemli hasta gruplarında yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Prostat adenokarsinomu, Komodo nekroz, pozitif cerrahi sınır, Biyokimyasal nüks

VII. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF PROSTATE ADENOCARCINOMA ON PROGNOSIS IN RADICAL PROSTATECTOMY MATERIALS WITH RECENT UPDATES

Aim: In the last 10 years, important updates have been made on the classification and grading of prostate adenocarcinoma at radical prostatectomy materials, as a result of decisions in international conferences and effective publications. These changes are closely related to the prognosis of the patient. With this study, it is aimed to compare the incidence of these changes and their effects on patient prognosis, and to divide patients into clinically significant groups for multidisciplinary treatment planning.

Materials and Methods: Cases diagnosed between 2010 and 2021 and who underwent radical prostatectomy at Manisa CBU Faculty of Medicine were evaluated. A total of 182 prostate adenocarcinoma cases whose hematoxylin eosin stained sections and, if any, immunohistochemical stained sections could be accessed from the archive, were included in the study. The relationship between the histopathological data and clinical data was investigated.

Results: The poor prognostic effects of grade group, lymphovascular invasion, intraductal carcinoma, positive surgical margins, extraprostatic extension, pathological T stage and seminal vesicle invasion which are important determinants of recurrence-free survival in prostate adenocarcinomas, were proven in our study.

Conclusions: In this study, most of our findings on the histopathological parameters suggested to best predict the prognosis in prostate adenocarcinomas were consistent with the literature, but the effect of cribriformity, Gleason score/pattern on positive surgical margins and comedo necrosis on the prognosis could not be demonstrated. Since there are publications that reach different results on these issues, there is a need for new studies with large and multivariate analyzes in patient groups with long follow-up.

Keywords: Prostate adenocarcinoma, comedo necrosis, positive surgical margins, biochemical recurrence



IX. KAYNAKLAR

1. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, et al. *Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. European Urology.* 2016;70(5):862-74.
2. Paner GP, Gandhi J, Choy B, Amin MB. *Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(5):550-64.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual: Springer International Publishing; 2018.*
4. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
5. 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(9):1228-42.
6. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. *Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol.* 2017;41(4):e1-e7.
7. Epstein JI, Kryvenko ON. *A Comparison of Genitourinary Society Pathology and International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Guidelines. Eur Urol.* 2021;79(1):3-5.

8. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, Algaba F, Aron M, Baydar DE, et al. *The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(4):461-93.
9. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology.* 2020;44(8):e87-e99.
10. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. Mod Pathol.* 2011;24(1):6-15.
11. Gasparrini S, Cimadamore A, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Massari F, Raspollini MR, et al. *Pathology and molecular updates in tumors of the prostate: towards a personalized approach. Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(8):781-9.
12. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
13. CAP cancer protocol templates 2021 [updated 30.11.2021; cited 2021 30.11.2021]. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Prostate_4.2.0.1.REL_CAPCP.pdf.
14. Preisser F, Coxilha G, Heinze A, Oh S, Chun FK, Sauter G, et al. *Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer. Prostate.* 2019;79(16):1832-6.
15. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, et al. *High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin*

predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. BJU Int. 2012;109(12):1794-800.

16. Gupta R, O'Connell R, Haynes AM, Stricker PD, Barrett W, Turner JJ, et al. *Extraprostatic extension (EPE) of prostatic carcinoma: is its proximity to the surgical margin or Gleason score important? BJU Int. 2015;116(3):343-50.*

17. McNeal JE. *Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49(3):347-57.*

18. Mills S. *Histology for Pathologists: Wolters Kluwer Health; 2019.*

19. McNeal JE. *Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988;12(8):619-33.*

20. McNeal JE, editor *Developmental and comparative anatomy of the prostate. Benign Prostatic Hyperplasia: A Workshop; 1975: Department of Health, Education and Welfare DC Washington.*

21. Cunha GR, Donjacour AA. *Mesenchymal-epithelial interactions in the growth and development of the prostate. Urologic Oncology. 1989:159-75.*

22. McKay AC, Odeluga N, Jiang J, Sharma S. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Seminal Vesicle. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

23. Eroschenko VP. *Atlas of Histology with Functional Correlations: Wolters Kluwer; 2017.*

24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.*

25. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.*

26. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. *Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. J Urol. 1999;161(1):152-5.*

27. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. *International variation in prostate cancer incidence and mortality rates.* *Eur Urol.* 2012;61(6):1079-92.
28. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. *Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France.* *Int J Cancer.* 1977;20(5):680-8.
29. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. *Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men.* *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1050-8.
30. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. *Early detection of prostate cancer.* *Hum Pathol.* 1992;23(3):211-22.
31. Wetterauer C, Weibel M, Gsponer JR, Vlajnic T, Zellweger T, Bütikofer S, et al. *Incidental prostate cancer prevalence at radical cystoprostatectomy--importance of the histopathological work-up.* *Virchows Arch.* 2014;465(6):629-36.
32. Pan J, Xue W, Sha J, Yang H, Xu F, Xuan H, et al. *Incidental Prostate Cancer at the Time of Cystectomy: The Incidence and Clinicopathological Features in Chinese Patients.* *PLOS ONE.* 2014;9(4):e94490.
33. Coffey DS. *Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens.* *Urology.* 2001;57(4 Suppl 1):31-8.
34. Nakai Y, Nonomura N. *Inflammation and prostate carcinogenesis.* *International Journal of Urology.* 2013;20(2):150-60.
35. Nakai Y, Nelson WG, De Marzo AM. *The dietary charred meat carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine acts as both a tumor initiator and promoter in the rat ventral prostate.* *Cancer Res.* 2007;67(3):1378-84.
36. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. *The Epidemiology of Prostate Cancer.* *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a030361.

37. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8152-60.
38. Stoker TE, Robinette CL, Cooper RL. Perinatal exposure to estrogenic compounds and the subsequent effects on the prostate of the adult rat: evaluation of inflammation in the ventral and lateral lobes. *Reprod Toxicol.* 1999;13(6):463-72.
39. Seethalakshmi L, Bala RS, Malhotra RK, Austin-Ritchie T, Miller-Graziano C, Menon M, et al. 17 beta-estradiol induced prostatitis in the rat is an autoimmune disease. *J Urol.* 1996;156(5):1838-42.
40. Elkahwaji JE. The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Res Rep Urol.* 2012;5:1-10.
41. Elkahwaji JE, Hauke RJ, Brawner CM. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1740-8.
42. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis--a proposed molecular mechanism. *PLoS Pathog.* 2012;8(8):e1002801.
43. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation and prostate cancer: a focus on infections. *Curr Urol Rep.* 2008;9(3):243-9.
44. 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(5):368-74.
45. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate.* 2014;74(2):210-6.
46. Cai T, Nesi G, Tinacci G, Giubilei G, Gavazzi A, Mondaini N, et al. Clinical importance of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. *J Surg Res.* 2011;167(2):267-72.
47. Brössner C, Ringhofer H, Hernady T, Kuber W, Madersbacher S, Pycha A. Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation. *Urology.* 2001;57(2):389-93.

48. Renshaw AA. Correlation of gross morphologic features with histologic features in radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(1):38-42.
49. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol.* 1988;139(1):61-5.
50. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(4):315-24.
51. Aydin H, Zhou M, Herawi M, Epstein JI. Number and location of nucleoli and presence of apoptotic bodies in diagnostically challenging cases of prostate adenocarcinoma on needle biopsy. *Hum Pathol.* 2005;36(11):1172-7.
52. Cancer IAFRo, Moch H, Reuter VE. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: International Agency for Research on Cancer*; 2016.
53. Bailar JC, 3rd, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):129-36.
54. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111(5):753-60.
55. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology.* 2019;51(5):463-73.
56. Bock BJ, Bostwick DG. Does prostatic ductal adenocarcinoma exist? *Am J Surg Pathol.* 1999;23(7):781-5.
57. Seipel AH, Delahunt B, Samaratunga H, Amin M, Barton J, Berney DM, et al. Diagnostic criteria for ductal adenocarcinoma of the prostate:

interobserver variability among 20 expert uropathologists. Histopathology. 2014;65(2):216-27.

58. Ende N, Woods LP, Shelley HS. CARCINOMA ORIGINATING IN DUCTS SURROUNDING THE PROSTATIC URETHRA. *Am J Clin Pathol.* 1963;40:183-9.

59. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012;60(1):59-74.

60. Sleater JP, Ford MJ, Beers BB. Extramammary Paget's disease associated with prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 1994;25(6):615-7.

61. Herawi M, Epstein JI. Immunohistochemical antibody cocktail staining (p63/HMWCK/AMACR) of ductal adenocarcinoma and Gleason pattern 4 cribriform and noncribriform acinar adenocarcinomas of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):889-94.

62. Samaratunga H, Letizia B. Prostatic ductal adenocarcinoma presenting as a urethral polyp: a clinicopathological study of eight cases of a lesion with the potential to be misdiagnosed as a benign prostatic urethral polyp. *Pathology.* 2007;39(5):476-81.

63. McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(11):1351-60.

64. Cohen RJ, Chan WC, Edgar SG, Robinson E, Dodd N, Hoscek S, et al. Prediction of pathological stage and clinical outcome in prostate cancer: an improved pre-operative model incorporating biopsy-determined intraductal carcinoma. *Br J Urol.* 1998;81(3):413-8.

65. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19(12):1528-35.

66. Yamamoto A, Kato M, Hattori K, Naito Y, Tochigi K, Sano T, et al. Propensity score-matched comparison of docetaxel and androgen receptor axis-targeted agents in patients with castration-resistant intraductal carcinoma of the prostate. *BJU Int.* 2020;125(5):702-8.

67. Morais CL, Han JS, Gordetsky J, Nagar MS, Anderson AE, Lee S, et al. Utility of PTEN and ERG immunostaining for distinguishing high-grade PIN from intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(2):169-78.
68. Varma M, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Kristiansen G. Intraductal carcinoma of the prostate: a critical re-appraisal. *Virchows Arch*. 2019;474(5):525-34.
69. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):286-92.
70. Kench JG, Judge M, Delahunt B, Humphrey PA, Kristiansen G, Oxley J, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch*. 2019;475(3):263-77.
71. Wheeler TM, Dillioglulugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol*. 1998;29(8):856-62.
72. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007;70(5):965-9.
73. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology*. 1999;54(4):682-8.
74. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, Johnston DA. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer*. 2001;91(8):1414-22.
75. Dev HS, Wiklund P, Patel V, Parashar D, Palmer K, Nyberg T, et al. Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015;33(3):109.e7-13.

76. Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, Olsson M, Akre O, Haendler L, et al. The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years. *BJU Int.* 2015;115(1):106-13.
77. Acosta AM, Al Rasheed MRH, Rauscher GH, Vormittag E, Mon KS, Sharif A, et al. Tumor necrosis in radical prostatectomies with high-grade prostate cancer is associated with multiple poor prognostic features and a high prevalence of residual disease. *Hum Pathol.* 2018;75:1-9.
78. Madan R, Deebajah M, Alanee S, Gupta NS, Carskadon S, Palanisamy N, et al. Prostate cancer with comedonecrosis is frequently, but not exclusively, intraductal carcinoma: a need for reappraisal of grading criteria. *Histopathology.* 2019;74(7):1081-7.
79. Warner J, Whitmore WF, Jr. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1761-5.
80. Daneshgari F, Crawford ED. Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1993;71(3 Suppl):1089-97.
81. Wozniak AJ, Blumenstein BA, Crawford ED, Boileau M, Rivkin SE, Fletcher WS. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic prostate cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer.* 1993;71(12):3975-8.
82. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
83. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*: Elsevier; 2017.
84. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;30(2):195-200.
85. Baade PD, Youlten DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int.* 2013;1(2):47-58.
86. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP)

Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol. 2011;24(1):39-47.

87. Wheeler TM. Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1989;16(4):623-34.

88. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007;177(2):540-5.

89. Haffner MC, Salles DC, Gao G, Epstein JI. Gleason pattern 4 with cribriform morphology on biopsy is associated with adverse clinicopathological findings in a prospective radical prostatectomy cohort. *Human Pathology.* 2020;98:74-80.

90. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international.* 2013;111(5):753-60.

91. Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KAP, Speights VO, Hermans MR. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(5):711-7.

92. Muntener M, Epstein JI, Hernandez DJ, Gonzalgo ML, Mangold L, Humphreys E, et al. Prognostic Significance of Gleason Score Discrepancies between Needle Biopsy and Radical Prostatectomy. *European Urology.* 2008;53(4):767-76.

93. Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Osanto S, Pelger RCM, et al. Cribriform architecture in radical prostatectomies predicts oncological outcome in Gleason score 8 prostate cancer patients. *Modern Pathology.* 2021;34(1):184-93.

94. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for

postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol*. 2015;28(3):457-64.

95. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kappel-Kettner K, Rehak P, et al. Histologic Tumor Necrosis Is an Independent Prognostic Indicator for Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;137(2):283-9.

96. Hansum T, Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Osanto S, et al. Comedonecrosis Gleason pattern 5 is associated with worse clinical outcome in operated prostate cancer patients. *Modern Pathology*. 2021;34(11):2064-70.

97. Flood TA, Schieda N, Sim J, Breau RH, Morash C, Belanger EC, et al. Evaluation of tumor morphologies and association with biochemical recurrence after radical prostatectomy in grade group 5 prostate cancer. *Virchows Arch*. 2018;472(2):205-12.

98. Gottipati S, Warncke J, Vollmer R, Humphrey PA. Usual and unusual histologic patterns of high gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *American Journal of Surgical Pathology*. 2012;36(6):900-7.

99. Ng J, Mahmud A, Bass B, Brundage M. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2012;110(10):1507-14.

100. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2018;31(S1):S71-9.

101. Acosta AM, Vormittag E, Al Rasheed MRH, Sharif A, Mon KS, Kajdacsy-Balla A, et al. Comparison of prostatic adenocarcinoma Gleason 5 and intraductal carcinoma of the prostate with tumor necrosis. A morphometric study. *Pathol Res Pract*. 2018;214(10):1681-5.

102. Seipel AH, Wiklund F, Wiklund NP, Egevad L. Histopathological features of ductal adenocarcinoma of the prostate in 1,051 radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch*. 2013;462(4):429-36.

103. Iakymenko OA, Lugo I, Kwon D, Zhao W, Hayee A, Punnen S, et al. *Prostatic Ductal Adenocarcinoma Controlled for Cancer Grade and Tumor Volume Does Not Have an Independent Effect on Adverse Radical Prostatectomy Outcomes Compared to Usual Acinar Prostatic Adenocarcinoma*. *Urology*. 2020;137:108-14.
104. Lysenko I, Mori K, Mostafaei H, Enikeev DV, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. *Prognostic Value of Gleason Score at Positive Surgical Margin in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(5):e517-e22.
105. Choo MS, Cho SY, Ko K, Jeong CW, Lee SB, Ku JH, et al. *Impact of positive surgical margins and their locations after radical prostatectomy: comparison of biochemical recurrence according to risk stratification and surgical modality*. *World J Urol*. 2014;32(6):1401-9.
106. Sooriakumaran P, Dev HS, Skarecky D, Ahlering T. *The importance of surgical margins in prostate cancer*. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):310-5.
107. Godoy G, Tareen BU, Lepor H. *Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *BJU Int*. 2009;104(11):1610-4.
108. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. *Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy*. *Cancer*. 1993;71(11):3582-93.
109. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. *Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence*. *Urology*. 2011;77(6):1409-14.
110. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, Bhadkamkar V, Babaian RJ. *Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin*. *Urology*. 2008;71(2):308-12.
111. Leite KR, Hartmann C, Reis ST, Viana N, Dall'Oglio MF, Sant'Anna AC, et al. *Biochemical recurrence rates are similar for pT2-positive surgical margins and pT3a*. *Int Braz J Urol*. 2014;40(2):146-53.
112. Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC, Epstein JI. *The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in*

- otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1306-10.
113. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology.* 2010;76(5):1206-9.
114. John A, John H, Catterwell R, Selth LA, Callaghan MO. Primary Gleason grade and Gleason grade group at positive surgical margins: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2021;127 Suppl 1:13-22.
115. Kates M, Sopko NA, Han M, Partin AW, Epstein JI. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *The Journal of Urology.* 2016;195(2):337-42.
116. Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y, Humphrey PA. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(7):994-1001.
117. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet.* 1986;1(8472):60-3.
118. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol.* 1993;150(1):135-41.
119. Park CK, Chung YS, Choi YD, Ham WS, Jang WS, Cho NH. Revisiting extraprostatic extension based on invasion depth and number for new algorithm for substaging of pT3a prostate cancer. *Scientific Reports.* 2021;11(1):13952.
120. Volavšek M, Henriques V, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Raspollini MR, et al. Digital versus light microscopy assessment of extraprostatic extension in radical prostatectomy samples. *Virchows Arch.* 2019;475(6):735-44.
121. Danneman D, Wiklund F, Wiklund NP, Egevad L. Prognostic significance of histopathological features of extraprostatic extension of prostate cancer. *Histopathology.* 2013;63(4):580-9.

122. Maubon T, Branger N, Bastide C, Lonjon G, Harvey-Bryan KA, Validire P, et al. Impact of the extent of extraprostatic extension defined by Epstein's method in patients with negative surgical margins and negative lymph node invasion. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(3):317-21.
123. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*: Springer New York; 2011.
124. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol.* 2011;24(1):16-25.
125. OHORI M, ABBAS F, WHEELER TM, KATTAN MW, SCARDINO PT, LERNER SP. PATHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PROSTATE CANCER IN THE APICAL SECTION DETERMINED BY WHOLE MOUNT HISTOLOGY. *Journal of Urology.* 1999;161(2):500-4.
126. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol.* 2011;186(3):790-7.
127. Humphrey PA. Tumor Amount in Prostatic Tissues in Relation to Patient Outcome and Management. *American Journal of Clinical Pathology.* 2009;131(1):7-10.
128. Ito Y, Udo K, Vertosick EA, Sjoberg DD, Vickers AJ, Al-Ahmadie HA, et al. Clinical Usefulness of Prostate and Tumor Volume Related Parameters following Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2019;201(3):535-40.
129. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, Wells N, Farnham SB, Smith JA, Jr., et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97(6):1169-72.
130. van der Kwast TH. Substaging pathologically organ confined (pT2) prostate cancer: an exercise in futility? *Eur Urol.* 2006;49(2):209-11.

131. Ernst P. *Über das Wachstum und die Verbreitung bosartiger Geschwülste insbesondere des Krebs in den Lymphbahnen der Nerven.* *Beitr Path Anat.* 1905;suppl 7:29-51.
132. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. *The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review.* *Cancer.* 2007;109(1):13-24.
133. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. *Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes?* *BJU international.* 2010;105(11):1510-3.
134. Lubig S, Thiesler T, Müller S, Vorreuther R, Leipner N, Kristiansen G. *Quantitative perineural invasion is a prognostic marker in prostate cancer.* *Pathology.* 2018;50(3):298-304.
135. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. *Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(5):719-26.
136. Rawla P. *Epidemiology of Prostate Cancer.* *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
137. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, et al. *Impact of Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy Differs by Disease Risk Group.* *The Journal of Urology.* 2010;183(1):145-50.
138. Pooli A, Salmasi A, Johnson DC, Lenis AT, Faiena I, Lebacle C, et al. *Positive surgical margins at radical prostatectomy in the United States: Institutional variations and predictive factors.* *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2020;38(1):1.e17-1.e23.
139. Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, et al. *Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy Predict Prostate Cancer Specific Mortality.* *Journal of Urology.* 2010;183(6):2213-8.
140. 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(11):969-74.

141. Pierorazio P, Desai M, McCann T, Benson M, McKiernan J. The relationship between preoperative prostate-specific antigen and biopsy Gleason sum in men undergoing radical retropubic prostatectomy: a novel assessment of traditional predictors of outcome. *BJU international*. 2009;103(1):38-42.
142. Faisal FA, Sundi D, Pierorazio PM, Ball MW, Humphreys EB, Han M, et al. Outcomes of men with an elevated prostate-specific antigen (PSA) level as their sole preoperative intermediate- or high-risk feature. *BJU Int*. 2014;114(6b):E120-e9.
143. Datta K, Muders M, Zhang H, Tindall DJ. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. *Future Oncology*. 2010;6(5):823-36.
144. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Long-Term Outcome After Radical Prostatectomy for Patients With Lymph Node Positive Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen Era. *Journal of Urology*. 2007;178(3):864-71.
145. Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, Musch M, Klevecka V. Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 2006;97(5):985-91.
146. Thomsen FB, Westerberg M, Garmo H, Robinson D, Holmberg L, Ulmert HD, et al. Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228447.
147. Bostwick DG, Graham SD, Jr., Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index. *Urology*. 1993;41(5):403-11.
148. Bloom KD, Richie JP, Schultz D, Renshaw A, Saegaert T, D'Amico A V. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology*. 2004;63(2):333-6.

149. Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology*. 1998;51(6):985-90.
150. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaukat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Annals of Oncology*. 2013;24(11):2881-6.
151. Frederick L G, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*: Springer New York; 2013.
152. Gomella LG, Zeltser I, Valicenti RK. Use of neoadjuvant and adjuvant therapy to prevent or delay recurrence of prostate cancer in patients undergoing surgical treatment for prostate cancer. *Urology*. 2003;62:46-54.