



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**GLEASON DERECELENDİRME SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
PROSTAT KANSERİNDE BİYOKİMYASAL NÜKS ÖNGÜRÜSÜNE ETKİSİ**

DR. MUHLİS ÜNAL

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**GLEASON DERECELENDİRME SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
PROSTAT KANSERİNDE BİYOKİMYASAL NÜKS ÖNGÜRÜSÜNE ETKİSİ**

DR. MUHLİS ÜNAL

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI:

PROF. DR. ÖZDAL DİLLİOĞLUGİL

DOÇ.DR.HASAN YILMAZ

ETİK KURUL PROJE NO:2025/87 KÜ GOKAEK

2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
ÇİZİMLER DİZELGESİ (ŞEKİLLER LİSTESİ).....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostat Bezi.....	2
2.1.1. Prostatın Embriyolojisi Ve Histolojisi.....	2
2.1.2. Prostat Anatomisi.....	3
2.1.3. Prostat Fizyolojisi.....	5
2.2. Prostat Kanseri.....	7
2.2.1. Prostat Kanserinin İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	7
2.2.2. Prostat Kanserinin Risk Faktörleri Ve Etiyolojisi.....	7
2.2.3. Prostat Kanserinin Semptomları Ve Belirtileri.....	8
2.2.4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	10
2.2.4.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM).....	10
2.2.4.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	10
2.2.4.3. Trans Rektal Ultrasonografi İle Prostat Biyopsisi.....	12
2.2.5. Prostat Kanseri Histopatolojisi.....	14
2.2.5.1. Prostat Kanserinin Öncül Lezyonları.....	15
2.2.5.1.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN).....	15
2.2.5.1.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP).....	15
2.2.5.2. Prostat Adenokarsinomu.....	16
2.2.5.3. Gleason Puanlama (Skorlama) Sistemi.....	17
2.2.6. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri.....	28
2.2.6.1. Direkt Grafi.....	28
2.2.6.2. Trans Rektal Ultrason.....	28

2.2.6.3.	Kemik Sintigrafisi.....	28
2.2.6.4.	Bilgisayarlı Tomografi.....	29
2.2.6.5.	Manyetik Rezonans Görüntüleme	29
2.2.6.6.	Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni PET/BT	31
2.2.7.	Prostat Kanseri Evrelemesi	33
2.2.8.	Prostat Kanseri Tedavisi	33
2.2.8.1.	Lokalize Hastalık Tedavisi.....	34
	Radikal Prostatektomi (Rp).....	34
2.2.8.1.1.	Radyoterapi	35
2.2.8.1.2.	Aktif İzlem	36
2.2.8.1.3.	Pasif İzlem (Bekle Gör)	37
2.2.8.1.4.	Brakiterapi.....	37
2.2.8.1.5.	Ablatif Tedaviler	38
2.2.8.1.6.	Primer Hormon Ablasyon Tedavileri	39
2.2.8.2.	Lokal İleri Hastalık Tedavisi.....	39
2.2.8.2.1.	Radikal Prostatektomide Neoadjuvan Hormon Ablasyon Tedavisi ..	39
2.2.8.2.2.	Radikal Prostatektomide Adjuvan Hormon Ablasyon Tedavisi	40
2.2.8.2.3.	Adjuvan Hormon Ablasyon Tedavisi ve Radyoterapi.....	40
2.2.8.3.	Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi	40
3.	Gereç ve Yöntem	42
4.	Bulgular	45
5.	Tartışma	53
6.	TÜRKÇE ÖZET	58
7.	İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	59
8.	KAYNAKLAR	61

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde bana değerli rehberliğini ve engin bilgisini sunan, tezin her aşamasında beraber çalıştığımız tez danışmanlarım Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil ve Doç. Dr. Hasan Yılmaz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Klinik çalışmalarımıza değerli katkılar sağlayan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cüneyd Özkürkçügil olmak üzere, ihtisas sürecim boyunca mesleki gelişimime rehberlik eden, bilgi ve deneyimlerini benimle cömertçe paylaşan, hem mesleki hem de sosyal açıdan ilerlememe katkı sağlayan Prof. Dr. Nazım Mutlu, Prof. Dr. Mustafa Melih Çulha, Prof. Dr. Önder Kara ve Doç. Dr. Kerem Teke'ye derin şükranlarımı sunarım. Ayrıca, tez sürecimde karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan ve bana her türlü desteği sunan Kocaeli Üniversitesi Üroloji Kliniği'ndeki değerli meslektaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Başta rahmetli annem, babam ve abim olmak üzere, hayatımda iz bırakan ve beni her zaman sevgiyle saran değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onların yoklukları, her an içimde derin bir boşluk bıraksa da, bana verdikleri sevgi, öğrettikleri değerler ve destekleri, bugün bulunduğum noktada en büyük dayanağım olmuştur. Her koşulda yanımda olan, sevgi ve sabırla destek olan değerli abilerime, ablalarıma, değerli eşimin ailesine, sayamadığım nice dost ve akrabalarıma teşekkür ederim.

Son olarak, sevgili eşim Aysel'e, canlarım Ecrin'e ve Ali'ye en büyük teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Canlarım, sizler benim dünyamın en değerli parçalarısınız. Her sabah sizinle uyanmak, her akşam sizlerle bir arada olmak, bana hayatın ne kadar değerli olduğunu hatırlatıyor. Ecrin'in neşesi, Ali'nin saf sevgisi, bana her gün yeniden umut ve güç veriyor. Hayatım, sen sadece bir eş değil, aynı zamanda en değerli yol arkadaşım, en güçlü destekçim oldun. Zorlukların karşısında hep yanımda oldun, bana güven verdin, sevgini ve desteğini her an hissettirdin. Bu tezi, senin sabrına, sevginin gücüne ve birlikte geçirdiğimiz her anın hatırasına ithaf ediyorum.

KISALTMALAR DİZELGESİ

ADT : Androjen Baskılama Tedavisi

AHT : Adjuvan hormon tedavisi

ASAP : Atipik Asiner Proliferasyon

AR : Androjen Reseptörü

BPH : Benign Prostat Hiperplazisi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DHEA: Dehidroepiandrosteron

BRCA1/2 : Meme kanserine duyarlılık 1/2

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

EKY : Ekstrakapsüler Yayılım

ERT : Eksternal Radyoterapi

ESUR : Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti

FDG-PET : Florodeoksi glukoz-PET

H-E : Hemotoksilen-Eozin

HDR BRAKİTERAPİ : Yüksek Dozlu Hızlı Brakiterapi

HG-PIN : Yüksek Derecede Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

HIFU : Yüksek yoğunluk odaklı ultrason

IGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IMRT : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ISUP : Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

LDR BRAKİTERAPİ : Düşük Doz Hızlı Brakiterapi

MAB : Maksimal androjen blokajı

MBI : Mesane Boynu İnvazyonu

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit

MpMRG : Multi Parametrik MRG

NVD : Nörovasküler demet

LHRH : Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon

LNm : Lenf Nodu Metastazı

PBD : Pozitif Beklenen Değer

PCA3 : Prostat Kanseri Geni 3

PET: pozitron emisyon tomografisi

PCa : Prostat Kanseri

PSMA : Prostat Spesifik Membran Antijeni

PIN : Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIRADS : Prostate Imaging Reporting and Data System

PRM : Parmakla Rektal Muayene

PSA : Prostat Spesifik Antijen

RF : Radyofrekans Ablasyon

RP : Radikal Prostatektomi

SUV : Standardize alım değeri

SVI : Seminal Vezikül İnvazyonu

TMPRSS2 : Androjen Duyarlı Transmembran Serin Proteaz Geni

TRUS-Bx : Trans rektal ultrasonografi ile prostat biyopsisi

VACURG: Veterans Affairs Cooperative Urological Research Group

3-D CRT : Üç boyutlu Yapısal Radyoterapi

ÇİZELGELER DİZELGESİ (TABLOLAR LİSTESİ)

Tablo 1. Düşük PSA değerleriyle sistemik PCa biyopsisiyle belirlenen PCa riski. ⁵³	11
Tablo 2. Yaşa ve ırka göre referans değerleri ⁵⁷	12
Tablo 3. Adenokarsinom Dışı Prostat Kanseri Çeşitleri ⁷⁶	16
Tablo 4. International Society of Urological Pathology (İSUP) 2014 yeni Gleason derecelendirme grupları ⁹⁸	25
Tablo 5. Gleason derecelendirme sistemi ⁹⁹	25
Tablo 6. PI-RADS v2.1 Değerlendirme Sınıflamaları ¹¹⁴	31
Tablo 7. Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları ¹⁴³	36
Tablo 8. Hastaların demografik özelliklerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması.	46
Tablo 9. Patolojik derece durumuna göre çalışma grupları arasında ortalama biyokimyasal nüksüz sağkalım süreleri.	49
Tablo 10. Genel kohortta biyokimyasal nükse göre tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri.	50
Tablo 11. Biyokimyasal nükse göre tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizlerinin çalışma gruplarına dağılımı.	51

ÇİZİMLER DİZELGESİ (ŞEKİLLER LİSTESİ)

Şekil 1. Prostat anatomisi ²⁸	4
Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi ²⁹	5
Şekil 3. Prostatın 12 örnek sistematik biyopsi diyagramı ⁶³	14
Şekil 4 . Gleason patern değişiklikleri ¹⁰¹	27
Şekil 5. Orjinal, modifiye, yeni Gleason derecelendirme sistemerinin birbirine karşılık gelen paternlerinin karşılaştırılması. ¹⁰²	27
Şekil 6. Çalışma dışı bırakılan hastalar.	43
Şekil 7. Çalışma kohortunun gruplanması.	43
Şekil 8. Genel kohortta Kaplan Meier sağkalım eğrileri.....	45
Şekil 9. Çalışma gruplarının biyokimyasal nükse göre Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılması.	48
Şekil 10 Patolojik derece yükselme olan ve olmayanların biyokimyasal nükse göre Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılması.	48
Şekil 11 Patolojik derece düşme olan ve olmayanların biyokimyasal nükse göre Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 12. Genel kohortta ISUP derece gruplarına göre biyokimyasal nüksüz sağkalım.	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PCa), Amerikada erkeklerde en sık tanı alan ve ikinci en sık ölüme sebebiyet veren kanserdir.¹ Elli yaş üzeri erkeklerde yaşla birlikte görülme sıklığı artış göstermektedir.^{2,3} Lokalize PCa' nin optimal yönetimi, tedavi süresince tümör ilerlemesi ve yayılma riskinin tam ve iyi bir şekilde değerlendirilmesine kritik bir şekilde bağlıdır. Klinik ile birleştirilmiş patolojik bilgilerden elde edilen veriler ile oluşturulan tahmini riske göre, hastalar ve doktorlar tanı almış bir PCa' ni gözlemleyebilir veya bir tedavi yöntemini diğerine tercih edebilir. Yada cerrahi yöntemde sinir koruyucu yapıp yapılmayacağını veya lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmayacağına karar verebilir. Son teknolojik gelişmeler, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET) dahil olmak üzere hastalığın tanı ve evreleme stratejilerini değiştirmiştir.⁴ Buna karşın, prostat iğne biyopsisi standart tanı testi olmaya devam etmektedir.⁵ Klinik pratikte lokalize PCa hastaları Prostat spesifik ajan (PSA) değerleri, mpMRI ve biyopsideki tümör hacmi ve Gleason paternine göre değerlendirilir.

Tümörün klinik ve patolojik evresinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi uygun tanı ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için çok önemlidir. Bu nedenle Donald F. Gleason tarafından 1966 yılında prostat adenokarsinomunun yapısal paternlerine dayalı olarak Gleason derecelendirme sistemini oluşturuldu.⁶ Sonrasında PCa tanısında tüm dünyada kullanılan ana yöntem haline gelmiştir. Buna rağmen yıllar içinde revizyon ihtiyacı oluşmuştur. Neticede Uluslararası Üroloji Patoloji Derneği (ISUP), 2005 ve 2014 yıllarında yeni modifikasyonlar önermiştir.^{7 8}

Yeni modifikasyonların klinik yansımalarının değerlendirilmesi amacıyla ortaya atılmasından bu güne kadar birçok yazar, aktif izleme, biyokimyasal nüks, patolojik derece yükselme ve düşme oranları ve genel onkolojik sonuçlar açısından yapılan değişikliklerin etkisini değerlendirmiştir.^{9, 10 11 11 12 13 13-15 16, 17} Buna rağmen yapılan modifikasyonların klinik sonuçlara etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda büyük bir üçüncü basamak merkezde radikal prostatektomi yapılmış hastalardan oluşan ve 2005 ile 2014 ISUP modifikasyonlarına göre gruplara ayrılmış bir kohortta, yapılan modifikasyonların biyokimyasal nüksüz sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Prostatın Embriyolojisi Ve Histolojisi

Prostatın oluşumu fetal hayatın yaklaşık olarak 10. Haftasında ürogenital sinüs içerisinde prostatın tomurcuklarının büyümesiyle başlar. Ürogenital sinüs mezenkimindeki androjen reseptörleri (AR), testiküler androjenler tarafından uyarılarak epitel tomurcuklanıp, proliferasyona uğrayarak ve duktal yapıları sentezlemek için farklılaşmayı indükler.¹⁸

Prostat epitel dokusu, üretral tomurcuğun endodermal epitelinden gelişir. Prostat dokusunun stroma ve kas kısmı ise mezenşim dokusu tarafından oluşturulmaktadır. Neonatal dönemde prostat bezi küçük olup, çocuklukta büyümmez. Doğum sonrası asıl gelişimi puberte döneminde başlar.^{19, 20} Prostat bezi, 30 ile 50 kadar tubüloalveolar bezin birleşmesiyle oluşur ve bu bezler, düz kas liflerini içeren fibrolelastik bir kapsül ile çevrilidir. Kolumnar epitel ile döşeli olan bu bezler, prostatın salgılarının boşaltıldığı asinüsleri oluşturur. Asinüsler ise prostatik üretraya açılır. Asinüsler, bağ dokusuyla ve ince stromal düz kas ile çevrelenmiştir. Sekretuar hücreler arasında, işlevi tam olarak tanımlanamayan nöroendokrin hücreler de bulunmaktadır. Çalışmalar, nöroendokrin hücrelerin parakrin ve otokrin uyarımlarla prostat epitelinin farklılaşmasında ve büyümesinde rol aldığını göstermektedir. Epitelyal hücrelerin taban kısmında her asinüs için düz bazal yapıda hücreler yer alır. Bu düz bazal yapıdaki hücrelerin farklılaşması, diğer hücre tiplerine göre daha az olduğu için prostat epitel dokusunun kök hücresi olarak kabul edilmektedir. Prostat intermedial hücreleri ise epitelyal hücre ve bazal hücre benzeri ara formda gözlemlenmektedir. Bu hücrelerin prostat kanseri hücrelerine benzemesi nedeniyle prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.²¹

Prostatın oluşumu için 5-alfa redüktaz enzimi etkisiyle testosterondan üretilen 5-alfa dihidrotestosteron hormonu gereklidir. 5-alfa redüktaz, eksternal genital organlarda ve ürogenital sinüste bulunur. Genetik olarak 5-alfa redüktaz eksikliği gözükten erkeklerde, ciddi eksternal genital anomalilerle beraber rudimenter morfolojide kalmış prostat bulunabilir ya da prostat hiç olmayabilir.^{22, 23}

2.1.2. Prostat Anatomisi

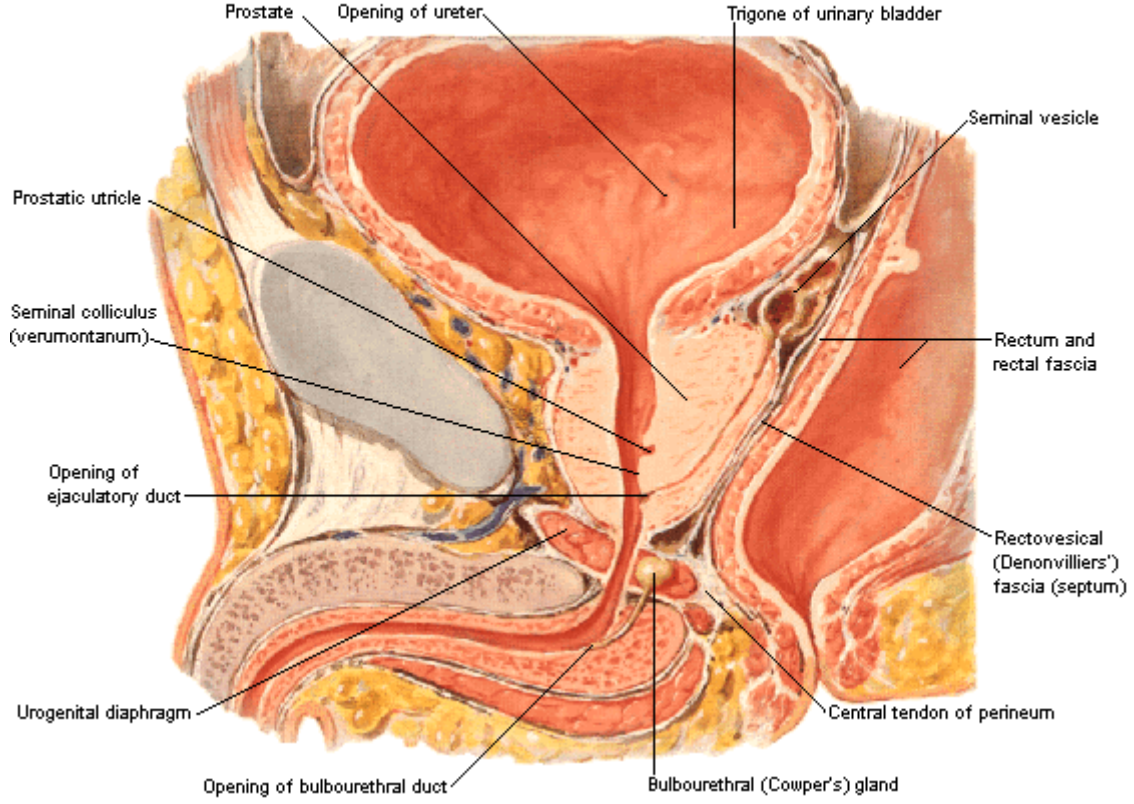
Prostat, mesanenin alt yüzeyinden ürogenital diaframa kadar uzanan, ters piramidi andıran bir yapıda, ekstrapéritoneal bir konumda yer alır ve proksimal üretrayı kapsar (Şekil 1). Bazal kısmı mesane ile süreklilik gösterirken, apekte ürogenital diaframa ulaşır. Anterior duvarı retropubik mesafedeki anterior duvarını oluştururken, arka yüzü rektumdan rektovezikal fasya (Denonvilliers fasyası) ile ayrılır. Alt dış duvarı levator ani fasyasının üstündedir. Veziküloseminalisler, prostatın üst ve arka duvarında yer alır.²⁴

Prostat, fibröz bir yalancı kapsülle sarılıdır. Gerçek olan kapsülü, prostatın çevresinde bulunan ince konnektif dokudan oluşmaktadır. Yalancı kapsül ise üç fasya tabakasından oluşur: Anterior, posterior ve lateral fasya. Anterolateral fasya ise gerçek kapsül ile doğrudan süreklilik göstermektedir. Lateral bölgede fasyası levator fasyası ile birleşir. Prostatın venöz pleksusu ise psödo ve gerçek kapsül arasında seyreder.²⁵

Prostatik kapsül, apekte ve ejakulatuar kanalların yerleştiği bölgede anatomik farklılıklar gösterir. Prostatik arter, ven ve kavernözal sinirler, nörovasküler demet olarak adlandırılır ve prostatın saat 5-7 hizasında posterolateralinde seyreder. Nörovasküler demet, apekte ve bazalde prostat içerisine dallar verir. Penetre dalların kapsüle girdiği yerler, tümörün prostat dışı yayılımı için anatomik bir yol oluşturur.²⁶

Prostatın komşulukları, anterior bölgede simfiz pubis, posterior bölgede rektum dokusu, süperiorda mesane ve inferior bölgesinde ürogenital membran ile çevrilidir. Lateralde levatör ani ve prostatik venöz pleksus yer alır. Atardamarları, internal iliak arterden köken alan inferior vesikal arterin prostatik dalı ve bazen de orta rektal arterlerden oluşabilir. Venöz drenaj, prostatik venöz pleksus aracılığıyla pudendal pleksus ile birleşip derin dorsal ven pleksusuna ve internal iliak venlere yönelir. Bazen "Batson" vertebral venöz pleksusuna da akabilir. Lenfatik drenaj ise obturator bölgesine, iç iliak nodlara, bazen de eksternal iliak, paraaortik ve presakral lenf düğümlerine gerçekleşir. Sinirleri ise S2-4'den çıkan parasempatik ve L1-2'den çıkan sempatik sinir pleksusundan oluşur.²⁷

Prostate and Seminal Vesicles Sagittal Section

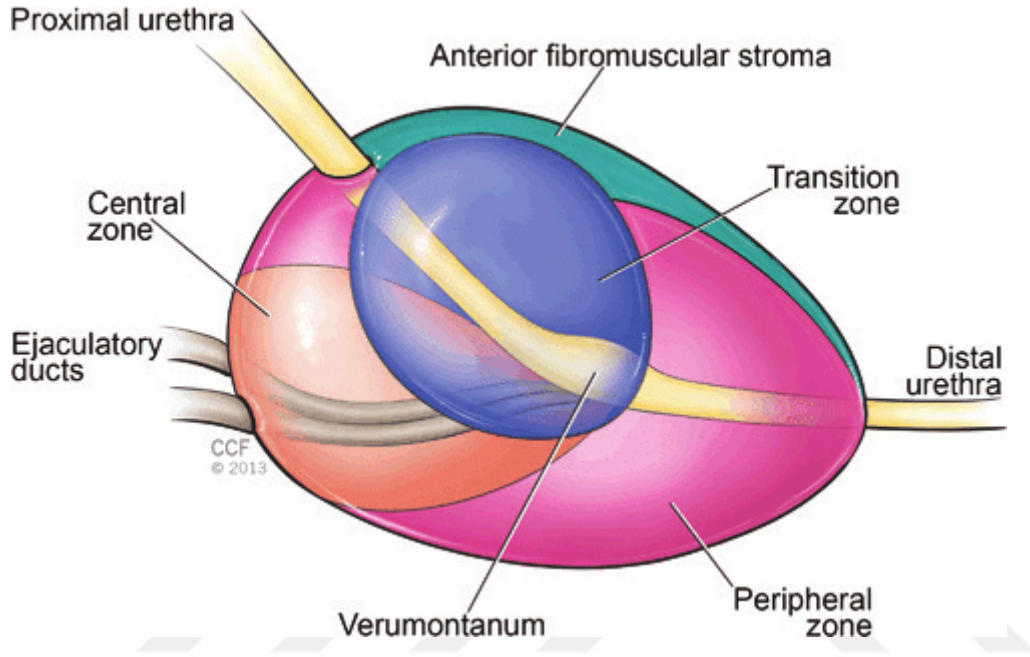


Şekil 1. Prostat anatomisi²⁸

McNeal, insan prostatının yapısını incelediği detaylı çalışmasında, prostatın glandüler kısmını üç ana bölgeye ayırmıştır: Periferik zon (%70), santral zon (%25) ve transizyonel zon (%5). Ayrıca, prostatın non-glandüler yapısı olan anterior fibromusküler stroma, preprostatik üretra ön duvarında yer alır ve çevresindeki dokularla arasındaki boşluğu doldurur.²⁷

Periferik zon, prostatın en geniş bölümünü oluşturan ve büyük ölçüde glandüler dokudan meydana gelen bir alandır. Apikal, posterior ve lateral prostat bölgelerinin büyük bir kısmını içerir. Verumontanumdan distal yönde, apekse doğru ilerlerken üretra doğrudan periferik zon tarafından çevrelenir (Şekil 2).

Prostat kanserlerinin %70'inden daha fazlasının prostatın periferik zonunda geliştiği tespit edilmiştir. Bu bölgenin çoğunun prostatın dış kısmında yer alması ve rektal ampullaya yakın, geniş posterior yüzeyinin bulunması, rektal muayene sırasında bu patolojilerin tespit edilme olasılığını artırmaktadır. Ayrıca, prostatta sert nodüllerin, sıcaklık artışı ve hassasiyet gibi diğer semptomların da gözlemlenebileceği bildirilmiştir.



Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi²⁹

2.1.3. Prostat Fizyolojisi

Prostat dokusu, normal fizyolojisini sürdürebilmek için testosterona ihtiyaç duyar ve hem protein içeren hem de içermeyen salgılar üretir. Prostat bezindeki protein içeriği arasında, asit fosfataz, PSA, lösin aminopeptidaz, beta glukuronidaz, diamin oksidaz, kompleman C3 ve C4, plazminojen aktivatörleri, annexin 1, transferrin, transferritin ve çeşitli büyüme faktörleri yer almaktadır. Bunun dışında, protein içermeyen salgılar arasında ise çinko, sitrat, putresin, spermin, spermidin, myoinozitol ve kolesterol gibi maddeler bulunur.³⁰

Prostat bezi, %30'u fibromüsküler stromadan ve %70'i glandüler yapıdan oluşur. Prostatın anterior tarafına doğru olan prostatik üretra, çok katlı değişici epitel (ürotelyum) ile kaplanmıştır. Prostatik üretranın tabanında, orta hatta yer alan ve çizgili sfinktere kadar uzanan bir üretral kabarıklık(veru montanum) bulunur. Bunun her iki yanında da prostatik

sıvıların salgılandığı sinüsler bulunur. Bu kabarıklık, prostatik üretrayı proksimal ve distal olarak hem segmental hem de fonksiyonel olarak 2'ye ayırır.³¹

McNeal'ın araştırmalarında, prostatın glandüler bileşenlerinin üç ana bölümden oluştuğu ifade edilmiştir: periferik zon, transizyonel zon ve santral zon. Ayrıca, prostat dokusun non-glandüler yapıları anterior fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkter olarak iki kısma ayrıldığı belirtilmiştir.³²

Anterior fibromusküler zon, prostat dokusunun ön yüzünde yer alır ve detrusor kasından köken alarak glandüler yapılar içermez. Preprostatik sfinkter, prostatik üretrayı çevreleyen düz kaslardan oluşan bir yapıdır ve retrograd ejakülasyonu engellemeye yardımcı olur. Santral zon, glandüler dokudan oluşur ve verumontanumun arkasında, üretrayı sarmak üzere yerleşir. Ejekülatuar kanallar, santral zonun iç kısmından geçerek seminal kollikülden (verumontanum) üretraya boşalır. Transizyonel zon ise, distal ve proksimal prostatik üretra arasındaki birleşim bölgesinde bulunan küçük bir glandüler yapıdadır; tüm prostat dokusunun %5'ini oluşturmaya rağmen, benign prostat hiperplazisine yol açan bölge olması nedeniyle fonksiyonel önemi büyüktür. Prostat kanserlerinin yaklaşık %20'si de bu bölgeden kaynaklanmaktadır. Periferik zon ise prostatın en büyük glandüler bölümüdür ve prostat kanseri genellikle bu alandan gelişir.^{31, 32}

Ejakülasyon esnasında prostat bezinin kapsülü, vaz deferensle aynı anda kasılır. Prostat sıvısı, sitrat, kalsiyum, fosfat, pıhtılaşma enzimleri ve fibrinolizin gibi bileşenleri içerir ve bu maddeler semen kütesine dahil olur. Prostat sıvısının hafif alkalik yapısı, spermin ovumu döllemesi için kritik bir rol oynar. Vaz deferensle gelen spermin ve kadın vajinal alanının asidik yapıda olması, spermin hareketliliğini ve fertilite yeteneğini olumsuz etkileyebilir. Spermlerin hareket özelliği kazanabilmesi için ortam pH'sının 6-6,5 seviyesine ulaşması gereklidir; bu nedenle prostat sıvısı, spermi nötralize ederek hareket ve fertilite yeteneğini artırır. Ayrıca, ejakülasyon sırasında spermin pıhtılaşması, vajen duvarında kalmasını sağlar ve daha sonra pıhtılaşmanın çözülmesi, spermin hareketliliğini ve vajen içerisinde ilerlemesini kolaylaştırır.³⁰

2.2.Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat Kanserinin İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en yaygın görülen kanser türü olup kanserle ilişkili ölümlerin en sık beşinci sebebidir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmakta olup, en yüksek insidans 70-74 yaşları arasında gözlemlenmektedir; tanı konulan vakaların %85'i 65 yaş ve üzerinde olan hastalardır. Genç erkeklerde (50 yaş altı) nadir görülmekte ve tüm hastaların yalnızca %2'sini oluşturmaktadır. Mikroskobik hastalık sıklığını araştırmak amacıyla yapılan otopsi serilerinde, 40-49 yaş grubunda %30, 60-69 yaş grubunda %50 ve 85 yaş üzerinde %75 oranında prostat kanseri tespit edilmiştir. Irklar arasında insidans farklılıkları gözlemlenir. Prostat kanseri, Çin ve Japonya'da dünya ortalamasına göre çok daha düşük oranda bulunurken, Afrika kökenli Amerikalılarda çok daha yüksek bir insidansa sahiptir.³³

2.2.2. Prostat Kanserinin Risk Faktörleri Ve Etiyolojisi

PCa için iyi bilinen risk faktörlerinde ileri yaş, geçmişte geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonları, siyah ırk/etnik köken, genetik özellikler ve ailedeki hastalık öyküsü bulunmaktadır.³⁴ Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizler, prostat kanserinin hem ailesel bileşenlere hem de genetik bileşenlere sahip olduğunu göstermiştir. Prostat kanserine yakalanma riski, hastalıktan etkilenen akrabaların sayısı, hastalığa yakalanma yaşı ve yakınlık derecesi ile ilişkilidir.³⁵ Birinci derece akrabalarında prostat kanseri bulunan bireylerde risk oranı iki kat artış gösterirken, iki yada daha fazla sayıda birinci derece akrabası prostat kanseri olanlarda ise bu risk 5-11 kat yükselmektedir.³⁶ Erken yaşlarda ailede prostat kanserinin görülmesi, en önemli risk faktörü kabul edilmektedir. Bu risk grubunda olan hastaların, normal popülasyona göre daha sık aralıklarla ve daha genç yaşta PSA taraması yaptırmaları önerilmektedir.^{37, 38} Prostat kanserinde tanımlanan genomik diziler, TMPRSS2 (androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni) füzyonunu içermektedir.³⁵

Yağlı diyetle beslenen bireylerde seks hormonu üretiminin artması ve kandaki androjen seviyelerinin yüksek olması, PCa insidansında artışa neden olmaktadır. Vejetaryen beslenen bireylerde, yağdan zengin diyet ile beslenen bireylere göre PCa sıklığının 1,5 ile 2 kat daha az görüldüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır; ancak bu konu hakkında görüş

birliği sağlanamamıştır. Ayrıca, özellikle balık yağının içerisinde bulunan uzun zincir omega-3 yağ asitlerinin PCa'ya karşı koruyucu bir etkisi olduğu bilinmektedir.²⁰

Androjenler, prostat dokusunun gelişimini sağlayan temel hormonlardır. Dihidrotestosteron (DHT), prostatın birincil androjenidir ve testosterondan 5-alfa redüktaz ile geri dönüşümsüz olarak katalize edilerek oluşur. Yüksek androjen seviyelerinin PCa etiyojisinde etkisinin olup olmadığını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır; ancak aralarındaki ilişkiye dair kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Bunun yanı sıra, 5α redüktaz tip-2, androjen reseptör (AR) ve testosteron hormonunun sentezlenmesinden sorumlu olan genlerin polimorfizmi, PCa ile ilişkilendirilmiştir.^{39, 40}

Testosteronun aromatzasyonu ile üretilen östrojenler, prostatın büyümesinde ve gelişiminde doğrudan ve dolaylı etkilerde bulunmaktadır. Östrojenlerin prostat kanserinde ileri evrelerde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunsa da, aynı zamanda prostat karsinogeni gibi davrandığını gösteren araştırmalar da mevcuttur.⁴¹

Peptit hormonu olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostatın üzerinde mitojenik ve anti-apoptotik etkiler göstererek hücre çoğalmasını teşvik eder. Serumda yüksek IGF-1 düzeyine sahip erkeklerde prostat kanseri insidansının arttığını ortaya koyan meta-analiz çalışmaları bulunmaktadır.⁴²

Kronik enflamasyon sonucu meydana gelen hücresel proliferasyon, zarar gören dokunun yerini alırken, aynı zamanda enflamasyon ile kanser hücrelerine zemin hazırlamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan kişilerde prostat kanseri sıklığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, enfeksiyon ile prostat kanseri arasında ilişki bulunmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır.^{43, 44}

2.2.3. Prostat Kanserinin Semptomları Ve Belirtileri

Prostat kanseri, yaklaşık 20-25 yıl öncesine kadar işeme bozuklukları, rektal muayenedeki anormallikler ve metastaz kaynaklı semptomlar ile, klinik kanser döneminde teşhis edilmekteydi. Tömürün biyolojik davranışının düşük olması sebebiyle semptomları geç ortaya çıkmakta ve bu durum hastaların geç tanı almasına yol açmaktaydı.

PCa'da tümörün ikiye katlanma süresi 6 ay ile 4 yıl arasında değişmektedir. Bu nedenle hastalık, ilk zamanlarda genellikle sessiz ve semptomsuz bir seyir izler. Prostat kanseri teşhisinde PSA ve diğer tarama yöntemlerinin kullanılmasıyla, histolojik olarak tespit edilen kanser oranının klinik kanser oranından en az 8 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.⁴⁵

Prostat kanserlerinin %70 kadarı periferik zondan kaynaklandığı için, ilk dönemlerde işeme semptomları göstermezler. Ayrıca kalan %15-20'si ise transizyonel zondan gelişir ve obstrüksiyon yaparak semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu tür kanserler, benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisi sırasında yapılan operasyonlar sonucunda teşhis edilebilir. İdrar akımında yavaşlama, pollaküri, dizüri ve idrar retansiyonu vs. gibi AÜSS ile birlikte kemik ağrıları, kanser şüphesini artıran belirtilerdir. Kanser prostatik üretrada ve trigonda olması durumunda gelişen hematüri, %15'ten az hastada görülürken, hematospermi ise nadir olarak karşılaşılan bir durumdur.⁴⁶

Denonvilliers fasyası rektum ile prostat arasında sağlam bir bariyer işlevi görse de, ilerleyen evrelerde rektuma invazyon gerçekleşebilir. Bu durum abdominal ağrı, konstipasyon, diyare ve rektal kanama gibi rektum kanserini andıran semptomların ortaya çıkmasına yol açabilir.

Korpus kavernozum invazyonu, priapizm gelişimine neden olabilir. Tümörün trigona ve daha yukarıya yayılması durumunda, üreter orifisinde darlık, oligüri, anüri, üremi, hidroüreteronefroz ve elektrolit bozuklukları gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.⁴⁷

Kemik metastazları, sırtta ve kalçada sürekli kemik ağrıları ile kendini gösterebilir. Ayrıca, siyatik ağrılar da kemik metastazları ile ilişkili olabilir. Kemik metastazları genellikle lumbal ve torakal vertebralarda, kostalarda, pelviste ve femurda meydana gelir. Bu metastazların çoğunluğu osteoblastik yapıdadır. Patolojik kemik kırıkları varlığı, kötü prognoz açısından olumsuz bir gösterge olarak değerlendirilir.

Prostat kanseri hastalarında vertebra korpusundaki metastatik odakların epidural yayılımı sonucu medulla spinalis üzerindeki baskı nedeniyle oluşan nörolojik belirtiler meydana gelir. Pelvik pleksusun tutulumu, erektil disfonksiyonun başlangıç şikayeti olarak

görülebilmektedir. Uzak metastazlar sonrasında cilt lezyonları, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) nedeniyle kanamalar ve paraneoplastik sendromlar da ortaya çıkabilir.⁴⁸

2.2.4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri

Prostat kanserinde kesin tanı, transrektal iğne biyopsisi ile histopatolojik inceleme sonrası konulmaktadır. Hastanın PSA seviyesindeki artış ve rektal muayenede tespit edilen anormal bulgular, biyopsi kararında belirleyici faktörlerdir.

2.2.4.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PRM, PSA'nın yaygın olarak kullanılmasından önce prostat kanserini tespit etmenin tek yolu idi. Ancak PSA'nın keşfi ve prostat kanseri hastalarında kullanılmasıyla, parmakla muayenenin tanı için yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Araştırmalar, serum PSA seviyesinin 3 ng/ml'nin altında olduğunda rektal muayenenin güvenilirliğinin azaldığını göstermiştir. Bu nedenle, prostat kanserinin tanısında parmakla muayene ve PSA seviyesinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir.⁴⁹

2.2.4.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

İnsan kallikrein grubuna ait bir serin proteaz olan prostat spesifik antijen, 19. kromozomun uzun kolunda kodlanmakta ve kolumnar epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. PSA, 261 aminoasitten oluşan preproPSA olarak sentezlenir. PreproPSA, ProPSA'ya dönüşür ve daha sonra proPSA'dan humankallikrein 2 ve 4 ayrılarak aktif PSA oluşur.⁵⁰

PSA, ilk olarak 1979 yılında tanımlanmış ve prostat kanseri hastalarının serumunda yükseldiği belirlenmiştir. Bu bulgu üzerine, PSA birçok araştırmaya konu olmuştur. Öncelikle tedavi sonrası izleme aracı olarak kullanılmış ve bu amaçla FDA onayı almıştır.⁵¹

Klinik pratiğe yönelik olarak PSA testinin temel hedefi, prostat kanserini erken evrede tespit ederek kanserle ilişkili ölüm oranlarını azaltmak ve gereksiz biyopsi uygulamalarından kaçınarak, düşük riskli kanserlerin tedavi edilmesinin önüne geçmektir. PSA, prostat kanserinin tanısında, tedavi sonrası izlemde ve evrelemede kullanılmaktadır.

Ancak, PSA'nın sadece prostat kanserine özgü olmaması nedeniyle, benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit, üriner retansiyon ve mesaneye yönelik girişimsel işlemler gibi prostatla ilgili diğer patolojilerde de artış göstermesi testin kullanımını sınırlamaktadır.⁵²

Prostat kanserinde biyopsi yapılması için belirli bir PSA değeri olmamakla birlikte, PSA seviyelerini içeren tablo halindeki ya da internetten hesaplanabilen nomogramlar, prostat kanseri riskini değerlendirmede faydalı bir araç olabilir. Yüksek PSA seviyeleri, prostat kanseri riskinin arttığını gösterse de, düşük PSA değerlerinde de prostat kanseri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 1).^{53, 54}

Çeşitli araştırmalar, biyopsi kararı için sınır değeri olarak 4 ng/ml'yi belirlemiş olsa da, 2,6-4 ng/ml arasındaki PSA seviyelerinde de yüksek oranda prostat kanseri tespit edilmesi, bu aralığın biyopsi kararı için daha uygun bir kriter olabileceğini göstermektedir.⁵⁵

Tablo 1. Düşük PSA değerleriyle sistemik PCa biyopsisiyle belirlenen PCa riski.⁵³

PSA düzeyi (ng/ml)	PCa riski (%)	<u>ISUP derecesi</u> > 2 PCa riski (%)
0,0–0,5	6.6	0,8
0,6–1,0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

Serum PSA düzeyi, prostatın hacmi ve bireyin yaşı (Tablo 2) ile doğrudan bağlantılıdır. Bu sebeple, tüm yaş gruplarında erkekler için tek bir referans aralığı kullanmak yerine, yaşa özgü referans aralıklarının belirlenmesi daha uygun olacaktır. Bu özel aralıklar, yaşlı erkeklerde klinik olarak önemli kanserlerin saptanmasını sağlar ve genç erkeklerde ise tedavi edilebilir kanserlerin tespiti için daha ayrıntılı bir değerlendirme olanağı sunar.⁵⁶

Tablo 2. Yaş ve ırka göre referans değerleri⁵⁷

YAŞ	BEYAZ IRK (ng/ml)	SİYAH IRK (ng/ml)
40-49	0-2,5	0-2,4
50-59	0-3,5	0-6,5
60-69	0-4,5	0-11,3
70<	0-6,5	0-12,5

PSA, prostat kanserine özgü olmadığından, BPH ve prostatit gibi diğer durumların ayırımında PSA'dan türetilen ek parametreler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanı serbest PSA düzeyinin toplam PSA'ya oranıdır. Ayrıca, PSA artış hızı, PSA dansitesi, PSA ikilenme süresi gibi birçok parametre geliştirilmiş olsa da, bu değerlerin klinik olarak PSA'dan daha üstün olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, genellikle temel olarak PSA değeri kullanılmaktadır.⁵⁸

Prostat kanserine özgü yüksek derecede spesifik bir biyomarker olan Prostat Kanseri Geni 3 (PCA3), yalnızca prostatta yüksek düzeyde eksprese olur. Bu, diğer organlar veya tümör türlerinde PCA3 RNA'sının gözlemlenmemesiyle doğrulanır. PCA3, prostat üzerindeki manipülasyonlardan ya da 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisinden etkilenmeden kalır, bu da onun hastalığa özgü bir gösterge olarak önemini artırır. Henüz genel kabul görmüş bir eşik değeri bulunmamakla birlikte, PCA3 skorunun düşük hacimli, klinik açıdan önemsiz prostat kanserlerinin tespitinde potansiyel bir rol oynayabileceği ve bu sayede aktif izlem yapılabilecek hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceği yönünde çeşitli araştırmalar mevcuttur.⁵⁹

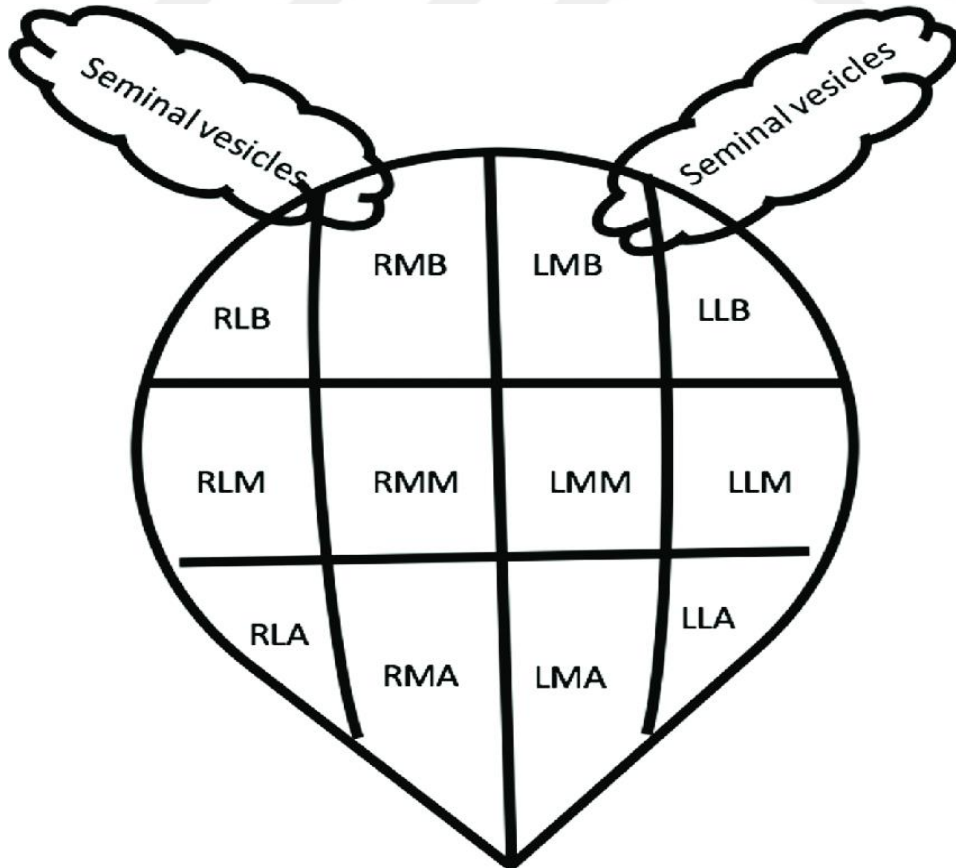
2.2.4.3. Trans Rektal Ultrasonografi İle Prostat Biyopsisi

1980'li yılların sonlarına kadar parmakla yapılan prostat biyopsisi, Hodge ve arkadaşları tarafından ultrason eşliğinde yapılmaya başlanmıştır. Transrektal ultrasonografi (TRUS) ile prostat biyopsisi önceleri 6 odaktan biyopsi örneği (kor/kadran) alınarak

gerçekleştirilirken, günümüz şartlarında 12 odaktan biyopsi örneği alınacak biçimde uygulanması için bir görüş birliği sağlanmıştır.⁶⁰

PSA kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte TRUS-Bx için artan endikasyonlar arasında şüpheli rektal muayene bulguları, yüksek PSA seviyeleri ve şüpheli görüntüleme bulguları (TRUS'da hipoekoik lezyonlar, MpMRG'de PIRADS 3-5 lezyonlar) bulunmaktadır. Günümüzde prostat biyopsileri, “füzyon biyopsisi” ve klasik sistematik prostat biyopsisi olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Klasik 12 örnek sistematik TRUS-Biyopsi diyagram şeması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3).⁶¹

Son yıllarda MpMRG, PCa şüphesi olan hastalarda sıkça kullanılmaktadır. Avrupa üroloji kılavuzlarında, biyopsi yapılacak hastalara biyopsi öncesi mpMRG'nin güçlü bir şekilde önerildiği belirtilmektedir. MR sonrasında MR'da şüpheli alanlar (PIRADS 3-5) olduğu görülürse, hedefe yönelik “füzyon biyopsisi” yapılması ve ardından sistematik biyopsi (Şekil 3) alınması önerilmektedir.⁶²



Şekil 3. Prostatın 12 örnek sistematik biyopsi diyagramı⁶³

Özellikle büyük prostatlarda ve ön lob kanserlerinde kanser tanısı daha zor konulmaktadır. Özel yazılımlar ile MR çekimleri ultrason ile birleştirilerek hedefe yönelik füzyon biyopsileri ve devamında ek olarak sistemik 12 örnek prostat biyopsisi alınması günümüzde tercih edilen yöntem olmaktadır. Ancak bu yöntemin yüksek maliyeti ve ulaşılabilirlik sorunları nedeniyle, MR'daki şüpheli bölgeler bilişsel olarak biyopsi operatörünün zihninde eşleştirilerek ("kognitif biyopsi") klasik ultrason cihazı ile yapılan biyopsiler daha sık kullanılmaktadır. Yapılan prospektif çalışmalarda, "kognitif biyopsi" ile "füzyon biyopsileri" karşılaştırıldığında kanser saptama oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.^{64, 65}

Prostat biyopsisi öncesinde periprostatik sinir blokajı ve intrarektal jel uygulanması, hasta konforu ve işlem rahatlığı açısından önerilmektedir. Bu yöntemler, biyopsi sırasında ağrı ve rahatsızlığı azaltmaya yardımcı olur.⁶⁶

Prostat biyopsisi öncesinde antiagregan ve antikoagülan kullanan hastalarda bu tedavilerin kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca, tüm hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi başlatılması da önerilmektedir. Bu önlemler, biyopsi sırasında olası enfeksiyon riskini azaltmaya yardımcı olur.^{67, 68}

2.2.5. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat adenokarsinomu genellikle multifokal/multisentrik özellik gösterir ve gland içinde 2-3 ayrı tümör odağı olarak tespit edilir. Bu kanser odakları, %75-80 civarı periferel zonun posterior bölgesinde ve posterolateral bölgelerinde yer alır.^{68, 69}

Prostat kanseri, kan damarları, lenfatikler ve lokal invazyon aracılığıyla yayılabilir. Tümörün periprostatik yağ dokusuna doğrudan invazyonu genellikle perinöral invazyon ile birlikte görülür. Ayrıca, ejakülatuar duktus boyunca seminal veziküllere yayılabilir veya prostat tabanından dışarı doğru invazyon gösterebilir. Seminal vezikülün lenfovasküler yolla invazyonu ise nadir olarak karşımıza çıkar.⁷⁰

Pelvik yumuşak dokuya invazyon, mesaneye ve rektuma invazyon, ileri evre prostat kanserinde nadir olarak görülmektedir. Rektovezikal fasyanın (Denonvilliers) kalın olması, tümörün rektuma doğrudan invazyonunu sınırlandırmaktadır.⁷¹

Prostat kanserinde lenfatik invazyon, genellikle iliak, presakral ve pudental lenf nodlarına gerçekleşir. Metastazlar genellikle kemik dokusuna olur. Kemikten sonra sıklığına göre uzak lenf nodlarına, karaciğere, toraksa, beyine, sindirim sistemine ve adrenal bezlere yayılma görülmektedir.⁷²

2.2.5.1.Prostat Kanserinin Öncül Lezyonları

2.2.5.1.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

Mikroskopik incelemede duktus ve asinuslar içinde görülen hücre çoğalmalarıdır. Bu hücrelerin nükleer ve nükleoler özellikleri prostat kanserine benzer fakat neoplastik değişim epitel dışında izlenmez. Bazal hücre tabakası (lamina) korunmuştur.

PIN, iki ana grupta sınıflandırılmaktadır: Düşük dereceli ve yüksek dereceli. Düşük dereceli PIN, kanser geliştirme potansiyeli taşımadığı için prostat kanseriyle ilişkilendirilmez. Öte yandan, yüksek dereceli PIN (HG-PIN), prostat biyopsi örneklerinde %4 ile %16 arasında tespit edilmekte olup, bu durumu yaşayan hastaların %19 ila %21'inde kanser gelişimi gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, biyopsi sırasında üçten fazla HG-PIN odağı saptanan hastalarda prostat genelinde kanser gelişme riskinin arttığı ve bu nedenle ek biyopsilerin yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu sebeple, patoloji raporlarında HG-PIN'in olduğu odak sayısının belirtilmesi kritik öneme sahiptir.⁷³

2.2.5.1.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)

Atipik epitel hücrelerden oluşan ASAP, patoloğun malign ve benign hücreler arasında ayırım yapmada zorluk yaşadığı atipik epitel hücrelerinden oluşan odaklar olarak tanımlanmaktadır. Prostat iğne biyopsilerinde ASAP %5 ile %10 arasında bir sıklıkla tespit edilmektedir. Bu hastalara uygulanan tekrar biyopsilerde ise %35 ila %50 oranında kanser vakaları saptanmıştır. Bu nedenle, ASAP tanısı alan hastalar için 3 ay içinde ek biyopsi yapılması önerilmektedir.⁷⁴

2.2.5.2. Prostat Adenokarsinomu

Prostat kanserinin en yaygın histopatolojik tipi, prostatın sekretuar hücrelerinden kaynaklanan asiner adenokarsinomdur ve tüm prostat kanseri vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturur. Adenokarsinom tanısı, genellikle Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemiyle yapılan yapısal ve sitolojik incelemeler sonucunda konur. Bu incelemede, asinusların boyutları, şekilleri ve lümendeki yapısal değişiklikler değerlendirilir. Bazı durumlarda, daha spesifik tanımlar için immünohistokimyasal testler de kullanılabilir. Prostat kanserinde, epitel ve stroma arasındaki ilişki bozulmuş olup, bu bozulma tümörün özelliklerini belirler. İyi diferansiye tümörlerde, neoplastik hücreler benign yapılarla karışık şekilde düzensiz dizilimler veya nodüler gruplar oluşturabilir. Ancak yüksek dereceli kanserlerde, tümör hücreleri genellikle birbirine yapışık, glomeruloid ya da kribriform yapı şeklinde gözlemlenir.⁷⁵

Prostat kanseri vakalarının %95'inden fazlasını adenokarsinom oluşturur. Prostat kanserinin geri kalan kısmında ise stromal, epitel veya ektopik hücrelerden kaynaklanan tümörler, %5'ten daha düşük oranlarda görülür. Adenokarsinom dışındaki prostat kanseri türleri, epitelial kaynaklı ve non-epitelial kaynaklı (Tablo 3) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

Tablo 3. Adenokarsinom Dışı Prostat Kanseri Çeşitleri⁷⁶

EPİTELİYAL	NON EPİTELİYAL
Müsin	Rabdomyosarkom
Yassı hücreli	Osteosarkom
Adenoid kistik	Leiomyosarkom
Adenoskuamöz	Malign lenfoma
Taşlı yüzük	Karsinosarkom
Değişici epitel hücreli	Anjiyosarkom
Nöroendokrin karsinom	Metastatik neoplazmlar
Komedokarsinomdan	

2.2.5.3. Gleason Puanlama (Skorlama) Sistemi

Gleason derecelendirme sistemi PCa'nın yönetimi açısından son derece önemlidir. Klinik ortamda hem prognostik bir parametre olarak hem de hasta tedavisini belirlemek için neredeyse evrensel olarak uygulanır. RP örneğindeki bulguları, biyokimyasal başarısızlığı, lokal tekrarları, lenf düğümlerini veya herhangi bir tedavi almayan hastalardaki uzak metastazları ve radyasyon tedavisi, cerrahi vb. tedavileri alan hastalardaki sonuçları tahmin etmede temel bir prognostik faktördür.^{77, 78}

Gleason derecelendirme sistemi, 1959 ile 1964 yılları arasında Veterans Affairs Cooperative Urological Research Group (VACURG) tarafından yürütülen ve prostat kanseri olan 270 erkeği kapsayan bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu kuruluşun amacı aslında prostat kanseri için en uygun tedaviyi tanımlayıp ve derecelendirme sisteminin geliştirilmesiydi. Dr. Donald F. Gleason, çalışmanın patoloğuydu. Minnesota, Minneapolis'teki Veteran Administration Medical Center'da Patoloji ve Laboratuvar Hizmetleri Şefi ve Minnesota Üniversitesi Laboratuvar Tıbbı ve Patoloji Bölümü'nde öğretim üyesiydi. Gleason derecelendirme sistemi, prostat kanserinin mikroskop altında mimari görüntü desenlerine (patern) dayanan bir histopatolojik derecelendirme sistemidir⁷⁹⁻⁸¹

Gleason, ideal bir derecelendirme sisteminin nükleer özelliklerinin ayrıntılı değerlendirilmesinden ziyade düşük büyütme değerlendirmesine dayanması gerektiğine karar verdi. "Derecelendirmenin modifikasyon altında gerçekleştirildiğini" belirtti.⁶ Bu nedenle, prostat adenokarsinomunun Gleason derecelendirmesi tipik olarak 4x objektif kullanılarak gerçekleştirilir, ancak bazen daha yüksek büyütme 10x gerekir.⁸²

Gleason başlangıçta prostat adenokarsinomunun dokuz histolojik paterni olduğunu gözlemledi.⁸³ Ancak daha sonra bazı paternleri birleştirilebileceğini belirledi. Tümörün çoğunun birden fazla histolojik paterni olduğunu buldu (bir paternden ziyade iki).⁸⁴ Böylece hem baskın hem de daha az baskın histolojik paterni (majör ve minör, primer ve sekonder ve nihayetinde iki paternin toplanmasına dayalı bir puanlama) içeren beş kademeli bir derecelendirme ölçeği oluşturdu.

Gleason derecesi 1'den 5'e kadar, Gleason toplamı (puanı/skoru) da (primer derece + sekonder derece) 2'den 10'a kadar düzenlenmiştir.⁸⁵ Sadece tümörün mimari paternine dayanan bu orijinal Gleason derecelendirme sistemi böylece 1966 yılında oluşturulmuştur.⁶

1 ila 3 arasındaki dereceler normal prostat bezine en çok benzeyen tümörleri temsil ederken, 4 ila 5 arasındaki dereceler giderek anormalleşen glandüler paterne sahip tümörleri temsil ediyordu. Sistemin yenilikçi bir yönü, en kötü dereceyi karsinomun derecesi olarak atamak yerine, derece toplamının "en yaygın iki derecenin" toplamı olarak tanımlanması ve Gleason skoru (puanı) olarak bildirilmesiydi.^{6,81} Gleason'ın orijinal çalışması, Gleason skorunda bir artışla kansere özgü ölüm oranında kademeli bir artış olduğunu gösterdi. Derecelendirmeyi kolaylaştırmak için Dr. Gleason, 5 arkitektürel paterni tek bir diyagramda gösterdi (Şekil 4).⁸⁶

1974'te Gleason ve VACURG çalışmalarını 1.032 hastaya genişletti. Gleason paterni 4, şekil açıklamasında "böbrek hipernefromuna benzeyebilen, sıklıkla soluk hücrelerle, düzensiz bir şekilde infiltre olan kaynaşmış glandüler tümör" olarak tanımlandı. Gleason sistemi, 2.911 hastanın analizi yoluyla yeniden doğrulandı ve daha da geliştirildi. Mellinger, Gleason paterni 3 altındaki papiller ve cribriform patern şeklindeki tümörü "düz ve genellikle yuvarlak bir kenara" sahip olarak tanımladı. Mellinger, paterni 3'ü en yaygın patern olarak tanımladı.^{11,84, 87} 1977'de Gleason ayrıca ek yorumlarda bulundu. "Bazen kaynaşmış bezlerin küçük bir alanının patern 3 tümörünü patern 4'e dönüştürmediğini" belirtti. Dağınık hücrelerin küçük bir odağı 3 veya 4 numaralı deseni 5 numaralı desene dönüştürmedi. Ayrıca, ara sıra üçüncü bir desenin küçük alanlarının gözlemlendiğini belirtti. Bunlar, bazı prostat adenokarsinomlarında üçüncül (tersiyer) desenle ilgili ilk yorumlardı.⁸⁸

1992'de, 3., 4. ve 5. desenler morfolojik temellere göre alt bölümlere ayrıldı. Bu, Gleason tarafından bizzat değiştirilen Gleason derecelendirme sisteminin son versiyonuydu. 1992 versiyonunda, kötü oluşmuş bezler desen 3B olarak sınıflandırılırken, cribriform benzeri patern gösteren bezler hem 3C hem de 4A'ya dahil edildi. Gleason derecelendirme sisteminin 1992 modifikasyonunda, prostat adenokarsinomu 1, 2, 3A, 3B, 3C, 4A, 4B, 5A ve 5B Derecelerine ayrıldı. Papiller ve cribriform benzeri bezler, 3C (düz,

keskin sınırlı yuvarlak silindirler ve kitleler halinde düzenlendiğinde) ve 5A (düz, yuvarlak kitleler halinde düzenlendiğinde ancak 3C'den daha solid ve merkezi nekrozlu olduğunda) derecelerine dahil edildi.⁸⁵

Prostat kansinomu, 2005 yılına gelindiğinde önceki yıllara (Gleason derecelendirme sisteminin başlangıcından bu yana) kıyasla çok farklı teşhis edilen bir hastalık haline gelmişti. 1960'larda prostat kansinomu için dijital rektal muayene (DRE) dışında bir tarama yapılmıyordu. Serum PSA (Prostat spesifik antijen) henüz keşfedilmemişti. Gleason'ın 1974 tarihli çalışmasında hastaların büyük çoğunluğunda DRE'de prostat dışına yayılım veya uzak metastazlarla birlikte ileri kanser vardı. Hastaların sadece %6'sında elle muayene edilmeyip TUR (transüretral rezeksiyon) ile teşhis edilen tümör vardı, ancak %8'ine ise DRE'de lokalize nodül teşhisi kondu.⁸⁹

Prostat biyopsilerinin elde edilme yöntemi de çok farklıydı. Tipik olarak, sadece birkaç kalın iğne biyopsisi, genellikle perineum yoluyla, elle muayene edilebilen anormallik alanına yönlendiriliyordu. 18 ince iğnelerin kullanımı ve prostatı daha kapsamlı bir şekilde örneklemek için iğne biyopsisi kavramı ancak 1980'lerde geliştirildi. Bu nedenle, prostat kanserinin ince örneklerde ve prostatın farklı bölgelerinden alınan birden fazla örnekte derecelendirilmesi Gleason döneminde büyük bir sorun veya endişe değildi.

Radikal prostatektomiler (RP'ler) nispeten nadirdi. Prostatlar sıklıkla sağlam olarak çıkarılmıyordu ve şu anda işlendiği gibi tamamen veya sistematik olarak işlenmiyordu. Radikal prostatektomi örnekleriyle ilgili diğer sorunlar, örneğin aynı prostat içindeki çoklu nodüllerin derecelendirilmesi veya radikal prostatektomi (RP) örneklerinde üçüncül desenin varlığı ele alınmadı.⁹⁰

Serum PSA'nın prostat kanseri için bir tarama yöntemi olarak kullanılması, kanserlerin daha erken, daha az ilerlemiş evrelerde tespit edilmesine yol açtı. Bu, küratif tedavi girişimlerinden yararlanma olasılığı daha yüksek olan veya gecikmiş tedavi (aktif izlem) sunulabilecek erken hastalığı olan hastaların doğru bir şekilde belirlenmesine daha fazla vurgu yapılmasına yol açtı.⁸³

Tümörlerin mikroskopik incelemesinde immünohistokimya kullanılmamıştır. Bazal hücreler için immün boyama ile Gleason'ın orijinal $1+1=2$ prostat kanserlerinin çoğunun bugün iyi huylu lezyonlar olan adenozis (atipik adenomatöz hiperplazi) olarak teşhis edilmesi muhtemeldir.⁹¹

Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, Gleason derecelendirme sisteminin prognostik öneminin gözden geçirilmesi ve derecelendirme kriterlerinin revize edilmesi ihtiyacı hissedildi. Ancak, revizyonları tartışmadan önce, bu Gleason derecelendirme sisteminin prostat kanserinde en güçlü prognostik faktörlerden biri olarak kaldığı ve bugüne kadar da öyle kaldığı vurgulanmalıdır. Tıptaki değişen uygulamalara uyum sağlamak için kademeli ve zamanında uyarlamalar yapılarak öyle kalmıştır. Orijinal Gleason sisteminin belirli yönleri, günümüz uygulamasında farklı şekilde yorumlanmaktadır.⁹²

Bu nedenle Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP), Gleason sistemindeki tartışmalı alanlar üzerinde fikir birliğine varmak amacıyla 2005 yılında ABD'nin San Antonio kentinde bir konferans düzenledi.

Konferans, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen İsveç, Stockholm'de "Prostat kanserinde hasta sonuçlarının belirleyicileri üzerine uluslararası istişare" konulu uluslararası bir fikir birliği toplantısıyla başladı.⁹²

ISUP faaliyetlerinden bağımsız ulusal gruplar, Gleason sistemini revize etme işini daha önceden üstlenmiş ve 2005'te değiştirilen ISUP Gleason derecelendirme sistemindeki önerilerden önce gelen önerileri sunmuşlardı.^{15, 93, 94}

2005 sistemindeki değişiklikler özetle şöyle oldu:

1-Gleason skorunun $1 + 1 = 2$ olması, çok nadir istisnalar dışında, numunenin tipi ne olursa olsun teşhis edilmemelidir.

2- Gleason skorları (Gleason toplamı/puanı) 2 ile 5 tanısı artık iğne biyopsilerinde yapılmamalıdır. Bu nedenle 2 ile 10 arasındaki bir ölçek artık geçerli değildir. Bunun

nedeni, düşük tekrarlanabilirlik ve radikal prostatektomi dereceleriyle düşük korelasyondur.

3- Gleason skorunun 2-5 olması tanısı hem klinisyenler hem de hastalar için yanıltıcıdır, çünkü vakaların hemen hemen hepsi nihai patolojide (radikal prostatektomi patolojisi) daha yüksek dereceler göstermektedir. 1994 yılında prostat biyopsilerinde %22'nin üzerinde olan oran ile karşılaştırıldığında, 2005 yılından bu yana Gleason skoru 2-5 tanı oranlarında dramatik bir düşüş görülmektedir.

4- Gleason derece 3'te "farklı hücrelere" izin verilmeyeceğine karar verildi. Patern 3 morfolojisi sadece iyi oluşmuş asinüslerden oluşacaktır.

5- Ayrıca cribriform tipi kanserlerin büyük çoğunluğunun Gleason derece 4 olarak teşhis edileceği ve sadece nadir cribriform tipi kanserlerin Gleason patern 3C'ye tatmin edici şekilde uyabileceği kararlaştırıldı.

6- İğne biyopsileri için, daha yüksek dereceli sekonder paternin, kalitesi çok düşük olsa bile, düşük ila orta büyütmede tanımlanabildiği sürece her zaman Gleason skoruna dahil edileceğine karar verildi. Esasen, iğne biyopsisindeki daha yüksek dereceli sekonder paternler, miktarları ne olursa olsun Gleason skorunun bir parçası olarak raporlanmalıdır. Öte yandan, iğne biyopsisindeki sekonder patern, birincil (majör) paterne kıyasla daha düşük dereceliyse, raporlanmasına gerek yoktur ve tümörün %5'inden azını kaplıyorsa göz ardı edilmelidir.

7- Üçüncü derecenin varlığı durumunda, iğne biyopsileri için üçüncü derecenin, sekonder paternden büyükse Gleason skorunun bir parçası olması gerektiğine karar verildi. Bu nedenle, iğne biyopsilerinde üçüncü derecenin varlığı durumunda, birincil (majör) patern artı en yüksek derecenin Gleason skorunun bir parçası olacağına karar verildi. Ancak, radikal prostatektomi örneklerinde üçüncü derecenin varlığı durumunda, Gleason skorunun birincil (majör) ve sekonder (minör) patern temel alınarak yapılmasına karar verildi ve üçüncü derecenin varlığı, tümörün %5'inden çoksa bir yorum olarak rapora dahil edilecek ve sekonder patern olarak kabul edilecektir.

2005'te değiştirilen Gleason derecelendirme sistemi ayrıca iğne biyopsilerindeki her örneğin ayrı bir Gleason puanına sahip olması gerektiğine karar verdi ve bu hedefe ulaşmak için prostatın farklı bölgelerinden alınan örneklerin ayrı kaplarda (prostattaki belirli bölge/lokasyon açıkça etiketlenmiş veya prostatın farklı bölgeleri için farklı renkli tüpler) gönderilmesini önerdi. Ayrıca patolog isterse genel bir puan verme seçeneği de içeriyordu.

2005 değişikliği ayrıca, patologun tek bir örneğe mi yoksa ayrı örneklerle mi baktığından emin olmadığında, parçalanmış örneklerin varlığında, o belirli kaptaki tüm parçalar için yalnızca genel bir puan atanması gerektiğini önerdi. alışmalar, farklı örneklerin farklı derecelere sahip olduğu durumlarda, en yüksek Gleason puanının, ortalama veya genel puana kıyasla radikal prostatektomi spesimenindeki Gleason puanı ile en iyi şekilde korelasyon gösterdiğini göstermiştir.

2005 modifikasyonu ayrıca Gleason skor 7 tümörlerinde Gleason 4 paterni yüzdesinin önemini vurguladı, çünkü alışmalar Gleason skor $4+3=7$ olan karsinomların Gleason skor $3+4=7$ olan karsinomlardan önemli ölçüde daha agresif davrandığını gösterdi. $4+3=7$ tümörlerde kanserlerin %50'sinden fazlası Gleason 4 paterni gösterirken $3+4=7$ tümörlerde kanserlerin %50'sinden fazlası Gleason 3 paterni gösterir. 4 paterni daha kötü bir prognoz gösterdiğinden (4 paterni oranı ne kadar yüksekse prognoz o kadar kötüdür), göreceli miktarının Gleason 7 karsinomlarında önemli olduğuna inanılıyordu. Ancak 2005 derecelendirme sistemi Gleason skor 7 tümörlerinde 4 paterni yüzdesinin rapora dahil edilip edilmeyeceğine karar vermedi ve patoloğa isterlerse rapora yüzdeyi dahil etme seçeneği verdi. O zamanlar, bu konu üzerinde çalışmalar devam ediyordu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu henüz kesin olarak kanıtlanmamıştı.

2005 ISUP derecelendirme sistemi, radikal prostatektomi spesimenlerinde her dominant tümör nodülüne ayrı bir Gleason skoru atanmasını önerdi. Radikal prostatektomi spesimnlerinde çoğunlukla bir veya iki dominant tümör nodülü bulunur ve farklı nodüllerin farklı Gleason skorları olduğunda her nodüle ayrı Gleason skorları atanması önemlidir. Çoğu durumda, en dominant nodül genellikle en yüksek dereceye sahipken, bazı

durumlarda daha küçük bir nodül dominant nodülden daha yüksek bir skora sahip olabilir. Bu gibi durumlarda, hastanın prognozu en yüksek skora sahip nodüle bağlıdır.⁹³

Uluslararası Ürolojik Patologlar Derneği (ISUP), 2014 yılında Chicago'da prostat kanseri patolojisi konusunda uzman 17 ülkeden 67 ürolojik patoloğun katıldığı bir fikir birliği konferansı düzenledi. Ayrıca konferansa ürologlar, tıbbi onkologlar ve radyasyon onkologları vb. katıldı. Bundan önce, 2013 yılında Johns Hopkins Hastanesi'nden bir grup tarafından yeni bir derecelendirme sistemi önerildi. Bu yeni derecelendirme sistemi, Johns Hopkins Hastanesi'nden klinik verileri kullanan Jonathan Epstein liderliğindeki bir çalışmaya dayanıyordu. Bu sistem daha sonra Johns Hopkins Hastanesi, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi, Cleveland Kliniği, Pittsburgh Üniversitesi ve Karolinska Enstitüsü'nü içeren ve prostat kanseri olan 20.000'den fazla erkeği içeren çok kurumsal bir çalışma ile doğrulandı. Bu yeni çağdaş prostat kanseri derecelendirme sistemi, prostat kanserini çeşitli Gleason skorlarına sahip prostat kanserlerinin prognostik davranışına dayanan prognostik derece gruplarına ayırır. Bu prognostik derece grupları, radikal prostatektomi (RP) takiben 5 yıllık biyokimyasal tekrarlama (BCR) olmaksızın progresyon olasılığına göre ayrıldı. Bu derecelendirme sistemine göre, Gleason derece grubu 1 yalnızca aktif izlemin dikkate alınabileceği, yavaş ilerleyen kanserler olan Gleason skoru 6 (veya daha az) olan tüm prostat kanserlerini içerir. Gleason derece grubu 1 skoru 6 olan kanserler, ayrı ayrı, iyi oluşmuş bezlere sahiptir ve RP'den sonra %96 5 yıllık BCR'siz sağkalım gösterir. Gleason derece grubu 2, çoğunlukla iyi oluşmuş bezlerden oluşan ve zayıf oluşmuş / kaynaşmış / cribriform benzeri bezlerin daha az bileşeni olan skoru $3 + 4 = 7$ olan tümörleri içerir. Bu Gleason derece grupları 2, RP'yi takiben %88 5 yıllık BCR'siz sağkalım gösterir. Gleason derece grubu 3 skoru $4 + 3 = 7$ olan ve çoğunlukla iyi oluşmuş bezler bileşeni daha az olmak üzere zayıf oluşmuş / kaynaşmış / cribriform benzeri bezler gösteren kanserleri içerir. Gleason derece grubu 3 kanserleri, RP'den sonra 5 yıllık BCR'siz sağkalımın olasılığının %63 olduğunu göstermektedir. Prognostik derece grubu 4, skoru $4 + 4 = 8$ veya $3 + 5 = 8$ veya $5 + 3 = 8$ olan kanserleri içerir. Bu kanserler ya yalnızca zayıf oluşmuş / kaynaşmış / cribriform benzeri bezler gösterir ($4 + 4$) ya da ağırlıklı olarak iyi oluşmuş bezler ve hiçbir bezin bulunmadığı daha az bir bileşen gösterir ($3 + 5 = 8$) ya da ağırlıklı olarak bezlerden yoksundur ve yalnızca iyi oluşmuş bezlerin daha az bir bileşenini gösterir ($5 + 3 = 8$). Bu Gleason derece 4 grubu (skor 8) kanserleri, $4 + 4 = 8$

veya $3+5=8$ veya $5+3=8$ olmalarına bakılmaksızın benzer şekilde davranır ve RP'yi takiben 5 yıllık BCR'siz ilerlemenin %48 olasılığını gösterir. Gleason derece grup 5 skoru $4+5=9$, $5+4=9$ ve $5+5=10$ olan kanserleri içerir. Bu tümörler, kötü oluşmuş/kaynaşmış/ cribriform şeklinde bezlerle ($4+5=9$ veya $5+4=9$) bez oluşumunun tamamen yokluğunu (veya nekrozu) veya bez oluşumunun tamamen yokluğunu gösterir ($5+5=10$). Tüm bu Gleason derece grup 5 kanserleri, $4+5=9$ veya $5+4=9$ veya $5+5=10$ olsun benzer şekilde davranır ve RP'den sonra 5 yıllık BCR'siz ilerlemenin %26 olasılığını gösterir.⁹⁵

Bu yeni prostat kanseri derecelendirme sistemi, katılımcıların %90'ının desteğini aldığı 2014 ISUP Mutabakat Konferansı'nda kabul edildi. 2016 WHO'nun "Üriner sistem ve erkek genital organları tümörleri" kitabında yer aldı. Ancak, mutabakat konferansı, en azından yakın gelecekte, hem Gleason derecelendirme sisteminin hem de yeni Gleason derece grubu sisteminin prostat kanseri raporlarına dahil edilmesini önerdi. Bunun nedeni, Gleason derecelendirme sisteminin prostat kanserinde çok önemli bir yere sahip olması ve yeni sistemin yaygın olarak kabul görmesi ve Gleason sisteminin yerini alması için biraz zaman geçmesi gerekmesidir.⁹⁶ Bu nedenle, şimdilik, her iki derecelendirme sistemi birlikte kullanılacaktır. Bu yeni sistemle, Gleason derece grubu 1 tümörü olan hastalara, çoğu durumda yalnızca aktif izlemin gerekli olduğu en düşük dereceli tümöre ve en iyi prognoza sahip oldukları güvencesi verilirken, geçmişte hastalar (ve klinisyenler) 2 ile 10 arasında değişen bir ölçeğin ortasında olduğu için en azından orta dereceli bir tümöre sahip olduklarından endişe ediyorlardı. Yeni sistem, Gleason $3+4=7$ (Gleason derece grubu 2) tümörlerini, Gleason derecelendirme sisteminde bir araya getirilen ancak aslında prognozda önemli farklılıklar gösteren ve ikincisinin çok daha agresif olduğu $4+3=7$ (Gleason derece grubu 3) tümörlerinden ayırıyor. Benzer şekilde Gleason derecelendirme sisteminde skorları 8, 9, 10 olan tümörler bir araya toplanırken, yeni sistem, belirgin şekilde daha iyi bir prognoza sahip olan Gleason skoru 8 ($4+4$, $3+5$, $5+3$) tümörleri, belirgin şekilde daha kötü bir prognoza sahip olan skoru 9 ($4+5$, $5+4$) ve 10 tümörlerden ayırmaktadır (Tablo 4).⁹⁷

Tablo 4. International Society of Urological Pathology (İSUP) 2014 yeni Gleason derecelendirme grupları⁹⁸

Gleason Puanı (Skoru/Toplamı)	ISUP Gleason Derece Grubu
GS 2-6	ISUP 1
GS 7 (3+4)	ISUP 2
GS 7 (4+3)	ISUP 3
GS 8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	ISUP 4
GS 9-10	ISUP 5

Ayrıca, 2014 ISUP konsensüs konferansı birkaç başka öneri daha yaptı (Tablo 5):

Tablo 5. Gleason derecelendirme sistemi⁹⁹

Grade 1	Keskin sınırlı nodül, tek tek uniform sırt sırta bezler
Grade 2	Kenarı hafif düzensiz nodül, tek tek uniform aralarda az miktar stroma
Grade 3	İnfiltratif nodül, ayrı ayrı farklı boyutta bezler
Grade 4	Birbiriyle birleşen (füzyon) ve kenarları zig zaglı bezler, kribriform bezler
Grade 5	Glandüler farklılaşma yok , solid adalar , komedo nekroz içeren kribriform bez, komedokarsinom

1- Birçok çalışma tüm Gleason 7 skorlarına patern 4'ün yüzdesini dahil etmenin önemini gösterdiğinden, konferans tüm skor 7 prostat kansinomu raporlarına patern 4'ün yüzdesini dahil etmeyi önerdi. Patern 4'ün yüzdesini kaydetmek, Gleason derecesi dışındaki faktörlerin radyasyon tedavisi rejimlerini belirlemede önemli olabileceği sınırdaki Gleason 7 tümörlerini (3+4 ile 4+3 arasında) belirleyecektir.

2- Hem 2014 hem de 2005 ISUP konsensüs konferansı, RP örneklerinde her bölge baskın tümör nodülü için ayrı derecelendirme önerdi. Daha küçük nodüllerin, baskın nodüllerden daha yüksek bir derece göstermedikçe derecelendirilmesine gerek yoktur, bu çok nadirdir.

3- Cribriform, kaynaşmış, kötü gelişmiş ve glomeruloid bezli tüm kanserlerin patern 4 olarak derecelendirilmesi önerildi.

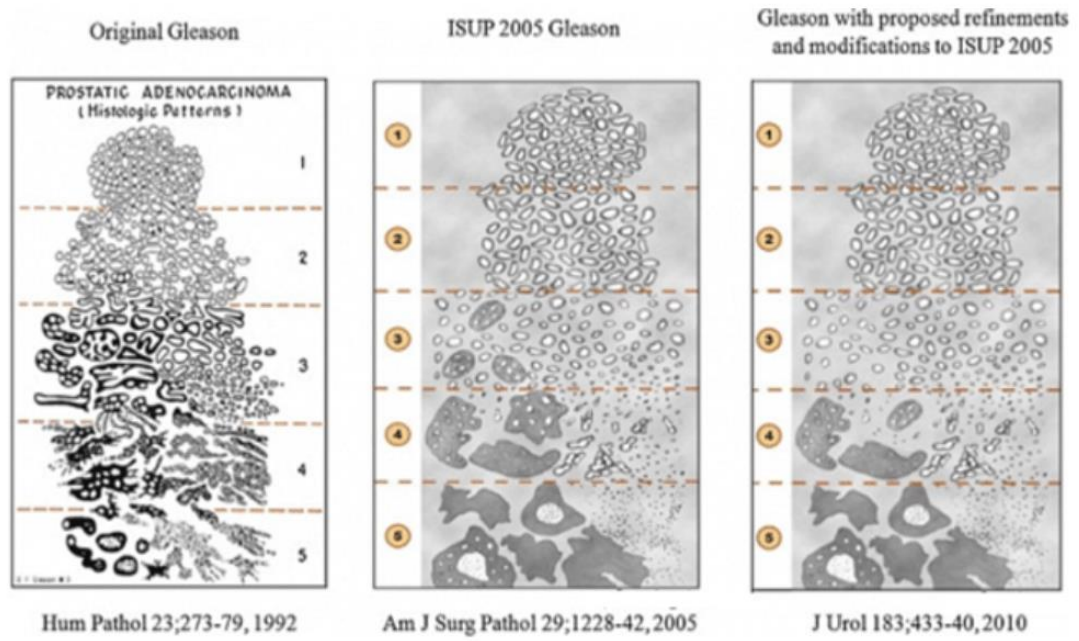
4- 2014 konsensus konferansında, cribriform benzeri bez içermeyen, zayıf gelişmiş veya kaynaşmış bez kümelerinden oluşan Gleason patern 4 tanısının 10X gibi daha yüksek bir büyütmede yapılması durumunda “hipernefroid” teriminin artık kullanılmaması önerilmiştir.

5- Gleason 3'te küçük, ayrı bezlerin yanı sıra sınırdaki bezlerin de bulunmasına izin verilmesi önerildi.

6- Sadece fokal olarak mevcut olsa bile, kesin komedonekrozun patern 5 olarak derecelendirilmesi önerildi. Benzer şekilde, rozet benzeri boşlukları olan katı hücrelerde patern 5 olarak düşünülebilir.

7- 2014 yılındaki konsensus konferansında, 3 ve 4 numaralı paternler arasında sınırdaki morfolojiye sahip tümörlerin ve ezilme eserleri gösterdiği durumlarda daha düşük dereceli olanın tercih edilmesi önerilmiştir.^{96, 100}

Sonuç olarak, Gleason sistemi prostat kanserinin güçlü bir prognostik göstergesi olarak kalmaya devam ediyor ve prostat kanserinin tedavisinde önemli bir rol oynamaya devam ediyor. Düşünülen eksiklikleri 2005 ve 2014 ISUP konsensus konferanslarında düzeltildi. Ancak, hala belirli sınırlamaları var ve bu nedenle yeni bir prostat kanseri derecelendirme sistemi tanıtıldı ve kabul edildi. Bu sistem sadece daha basit olmakla kalmıyor, aynı zamanda prostat kanserinin prognozunu daha doğru bir şekilde tahmin ederek Gleason sistemini de geliştiriyor (Şekil 4, Şekil 5).



Şekil 4 . Gleason patern değişiklikleri¹⁰¹

	Gleason patterns 1-3 distinct, discrete, individual glands	Gleason score ≤ 6	Grade group I
		Gleason score 3+4=7	Grade group II
	Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular	Gleason score 4+3=7	Grade group III
		Gleason score 4+4=8	Grade group IV
		Gleason score 3+5=8 5+3=8	
	Gleason pattern 5 comedo necrosis, cords, sheets, solid nests, single cells	Gleason score 4+5=9	Grade group V
		Gleason score 5+4=9	
		Gleason score 5+5=10	

Şekil 5. Orjinal, modifiye, yeni Gleason derecelendirme sisteminin birbirine karşılık gelen paternlerinin karşılaştırılması.¹⁰²

2.2.6. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

2.2.6.1.Direkt Grafi

Metastatik kemik lezyonları ile primer kemik hastalıkları arasındaki ayırıcı tanıda kemik sintigrafisi kullanılabilir. Eğer kemik sintigrafisinde tutulum varsa ancak direkt grafide patoloji izlenmiyorsa, metastazın ön planda düşünülmesi gerekmektedir. Bu durum, doğru tanı ve tedavi stratejileri için önemlidir.¹⁰³

2.2.6.2.Trans Rektal Ultrason

Ultrason, prostat biyopsisinde sıkça kullanılmasına rağmen, kanserin teşhisinde ve lokalizasyonunun saptanmasında rolü sınırlıdır. Prostat ve periprostatik dokuları iyi şekilde görüntüleyen radyolojik yöntemlerden biri olup gençlerde prostat dokusunun homojen yapısı nedeniyle prostat zonlarının net bir şekilde görüntülenmesi izlenemez. Yaşlı erkeklerde ise periferik zonun daha ekojen görünmesi nedeniyle diğer zonlardan ayırt edilmesi daha kolaydır.

Prostatit ve BPH gibi prostatın benign patolojileri ultrasonografide hipoekoik olarak izlenirken, erken evre prostat kanseri de normal prostat dokusundan belirgin farklı yapıda olmadığı için izoekoik yapıdadır. Ancak bir kısmı da hipoekoik görünür. Prostat seminal vezikül arası yağ açısının bozulması seminal vezikül invazyonunu, prostat kapsülünün düzensiz görünmesi ve kapsülü aşan lezyonlar varlığı, ekstrakapsüler yayılım olasılığını düşündürmelidir.^{104, 105}

2.2.6.3.Kemik Sintigrafisi

Kemik metastazlarının düşük prevalansı nedeniyle, düşük riskli prostat kanseri hastalarında kemik sintigrafisi yapılması genellikle önerilmez. Total PSA < 20 ng/dl olan cT1-2 hastalarda kemik sintigrafisi genellikle negatiftir. Ancak, kemik metastazları açısından yüksek risk taşıyan, ileri evre prostat kanseri olan ve lokal olarak ilerlemiş hastalar için tüm vücut kemik sintigrafisi önerilmektedir. Ayrıca, prostat kanseri tanısı almış ve kemik ağrısı şikayeti bulunan, alkalen fosfatazı yüksek tüm hastalar, klinik evre ve PSA seviyesinden bağımsız olarak kemik sintigrafisi yaptırabilirler. Bununla birlikte,

kemik sintigrafileri bazı küçük, osteoblastik olmayan metastazları tespit edemeyebilir ve primer kemik patolojileri ile metastazları birbirinden kesin bir şekilde ayırt edemeyebilir. Çünkü aslında kemik sintigrafileri PCa'ni indirek olarak gösterir. Kanseri kemiğin medullasında iken, daha kortekse ulaşmamış aşamada kemik sintigrafileri pozitif olmaz. Kanseri kemik korteksine ulaşarak erozyon yapmaya başladığı zaman vücut buna yeni kemik yapımı ile cevap verir. Kemik sintigrafisi de indirek olarak bu yeni kemik yapımını gösterir. Bu nedenle, daha detaylı değerlendirme için direkt grafi, Ga-68-PSMA-PET/BT ve kemik iliği MRI gibi başka görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekebilir.¹⁰⁶

2.2.6.4.Bilgisayarlı Tomografi

Prostat kanserinin tanısında ve evrelemede yaygın olarak kullanılmıyor olsa da, bazı kemik ve uzak metastazlarının tespiti ve lenf nodlarının değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir. Kemik sintigrafisi, özellikle blastik ve litik lezyonları ayırt edemediği durumlarda yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir; bu sayede malignite ayırımında da etkili olabilir.^{107, 108}

2.2.6.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Son yıllar içinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknolojisindeki yenilikler, prostat kanseri tanısı, derecelendirilmesi, evrelemesi ve tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede MRG'yi daha da önemli hale getirmiştir. Radyasyon içermeyen dinamik inceleme yapabilmesi, MRG'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre sağladığı önemli avantajlardan biridir. Bu özellikler, MRG'nin prostat kanseri yönetimindeki rolünü güçlendirmektedir.

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) yöntemi, anatomik bilgilerin yanı sıra fonksiyonel doku bilgileri de elde edilmesine olanak tanır. Uygun bir MpMRI incelemesi için, anatomik T2 ağırlıklı MRG'nin yanı sıra ~~spektroskopik MRG,~~ dinamik kontrastlı MRG (DCE), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) gibi en az iki fonksiyonel MRG tekniğinin kullanılması gereklidir. Bu kombinasyon, prostat kanserinin daha kapsamlı değerlendirilmesini sağlar.¹⁰⁹ Eklenen bu fonksiyonel MRG teknikleri sayesinde, doku ve tümör metabolizması ile vaskülaritesi noninvaziv olarak karakterize

edilebilir. Bu yöntemler, prostat kanserinin tanı ve evrelemesinde önemli bilgiler sunarak, hastalığın yönetiminde daha etkili kararlar alınmasına yardımcı olur.¹¹⁰

Yapılan çalışmalar 0,5 cc'den büyük olan tümörlerde %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile bu yöntemlerin başarısı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, prostat kanseri tanı ve değerlendirme süreçlerinde kullanılan görüntüleme tekniklerinin etkinliğini vurgulamaktadır.¹¹¹EAU 2023 kılavuzuna göre, ilk biyopsi öncesinde multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme yapılmalı ve MpMRI'de pozitif bulgular tespit edilirse, hedefe yönelik biyopsi ile sistematik biyopsinin birlikte uygulanması önerilmektedir. Ayrıca, negatif transrektal ultrasonografi sonrası PSA yüksekliği olan durumlarda, MpMRG çekilmesi ve MRG eşliğinde biyopsi yapılması tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım, prostat kanserinin tanı ve yönetiminde daha etkili bir strateji sunmaktadır.¹¹² MRG kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsiler üç ana gruba ayrılmaktadır: MRI-TRUS füzyon biyopsileri, kognitif füzyon biyopsileri ile MR-InBore biyopsiler. Bu yöntemler, prostat kanserinin daha doğru bir şekilde lokalize edilmesi ve biyopsi işleminin etkinliğinin artırılması amacıyla kullanılmaktadır. Her bir teknik, hastanın özelliklerine ve klinik duruma göre seçilerek uygulanabilir.¹¹³

Prostatın MRG ile değerlendirilmesi ve standart hale getirilmesi amacıyla, Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) isimli bir kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuz, 2014 yılında revize edilerek PI-RADS v2 olarak son halini almıştır. Prostat MRG'sine göre lezyonların belirlenmesinde kullanılan sektör haritalama şeması, değerlendirme süreçlerinde önemli bir referans noktası sağlamaktadır.

PI-RADS v2'de MpMRG standartlarını belirlemek ve patologlar ile korelasyon sağlamak amacıyla "klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)" tanımı yapılmıştır. Bu kılavuzda, Gleason 7 ve üstü kanser, 0,5 cc ve üzerinde kanser hacmi veya ekstraprostatik yayılımın varlığı KOAK olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, prostat kanserinin klinik yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır.

PI-RADS 4 ve 5 olarak değerlendirilen lezyonlara biyopsi yapılması önerilmektedir. Ancak PI-RADS 2 ve 3 olan lezyonların biyopsi kararı, hastanın laboratuvar ve klinik

bulgularına dayanarak hekim tercihinin bırakılmıştır. Bu yaklaşım, hastanın durumuna göre bireyselleştirilmiş bir değerlendirme sağlar.¹¹⁴

Tablo 6. PI-RADS v2.1 Değerlendirme Sınıflamaları¹¹⁴

PI-RADS 1	klınık olarak anlamlı kanserin bulunması pek olası değildir
PI-RADS 2	klınık olarak anlamlı kanser bulunma olasılığı düşüktür
PI-RADS 3	klınık olarak anlamlı kanser varlığı belirsizdir
PI-RADS 4	klınık olarak anlamlı kanser olması muhtemeldir
PI-RADS 5	klınık olarak anlamlı kanser bulunma olasılığı yüksektir

2.2.6.6. Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni PET/BT

Prostatın epitelyal hücrelerinden türeyen ve hücre zarı glikoproteini olarak bilinen Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) çoğunlukla prostatta bulunur. Ancak, merkezi-periferik sinir sisteminde, lakrimal bezlerde, tükürük bezlerinde, böbreklerde ve bağırsakların proksimal kısımları gibi diğer organlarda da izlenebilir. Malign prostat hücrelerinde, benign prostat dokusuna kıyasla PSMA'nın daha yüksek seviyelerde ekspresyonu olduğu immünohistokimyasal tekniklerle doğrulanmıştır. Bu özellik, PSMA'nın prostat kanseri tanısı ve tedavisinde önemli bir biyomarker olmasını sağlamaktadır.¹¹⁵

PSMA üre bazlı bir molekül olduğundan, vücuttan hızlıca uzaklaştırılır; bu nedenle prostat kanseri PET görüntülemesinde uygun bir hedef olarak değerlendirilmektedir. PSMA'nın bu özellikleri, prostat kanserinin tanı ve tedavisinde Ga-68-PSMA-PET görüntülemenin etkinliğini artırmaktadır.¹¹⁶ Prostat kanserli hastaların serumlarında daha yüksek seviyelerde bulunan PSMA, kemik metastazları ve lenf nodları metastazlarında yoğun olarak gözlemlenmektedir. PSMA seviyesinin artışı, Gleason skoru yükselmesi ve evre progresyonuyla ilişkilidir. Ayrıca, PSMA yoğunluğu ile yaşam süresi ve prognoz arasında, Gleason skorlamasından bağımsız bir ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu bulgular, PSMA'nın prostat kanseri yönetiminde önemli bir biyomarker olarak değerlendirildiğini göstermektedir.^{117, 118}

Başka bir çalışmada, Ga-68-PSMA PET/BT'nin prostat kanseri takibinde PSA seviyesine karşı üstünlüğünün olmadığını gösteren veriler bulunmaktadır. Bu bulgu, her iki yöntem arasında hangi koşullarda tercih edilmesi gerektiğine dair önemli bir bilgi

sağlamaktadır. Böylece, prostat kanseri izleminde PSA'nın değerinin korunması gerektiği vurgulanmaktadır.¹¹⁹

PSMA, prostat kanseri dışında da çeşitli tümörlerde bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalar, erken evrede ki prostat dışı tümörlerde PSMA pozitifliğinin, tümör hücrelerinden ziyade tümörle ilişkili neovaskülarizasyon alanlarından kaynaklandığını göstermiştir. Bu durum, PSMA'nın tümör biyolojisi ve tedavi hedefleri açısından daha geniş bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹²⁰

PSMA prostat kanseri dışında da çeşitli tümörlerde ekspresyon gösterebilen bir biyomarkerdir. Özellikle kolorektal kanserler, baş-boyun skuamöz hücreli kanserler, gastrik kanserler ve glioblastoma multiforme gibi malignitelerde PSMA'nın varlığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, şeffaf hücreli renal karsinomlar (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) gibi renal hücreli kanserlerin PSMA reseptörünü eksprese ettiği ve PSMA'nın bu kanser türlerinde evreleme aracı olarak kullanılabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bu bulgular, PSMA'nın sadece prostat kanseri değil, aynı zamanda çeşitli malignitelerin tespiti, evrelemesi ve takibi için potansiyel bir biyomarker olabileceğini işaret etmektedir. PSMA'nın kanser biyolojisindeki rolü ve klinik uygulamaları, özellikle kanserin neovaskülarizasyonu ve tümör hücreleri ile ilişkili mekanizmalar üzerinden genişletilmeye devam etmektedir.¹²¹

Galyum-68 (Ga-68), pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinde yaygın olarak kullanılan bir radyoizotoptur ve yarı ömrü 67,63 dakikadır. Bu kısa yarı ömür, klinik uygulamalarda hızlı görüntüleme imkanı sunar. Ga-68'in kullanılmasının temel avantajlarından biri, PSMA gibi hedef moleküllere bağlanabilmesidir.¹²² PSMA radyoligandları, biyodağılımlarının ve yapılarındaki benzerlikler nedeniyle literatürde genellikle Ga-68-PSMA olarak adlandırılmaktadır. PET taramaları ile Ga-68-PSMA'nın vücuttaki dağılımı tespit edilerek, invaziv olmayan bir şekilde üç boyutlu görüntüler elde edilir. Çeşitli çalışmalar Ga-68-DOTA, Ga-68 PSMA-617, Ga-68-PSMA-I&T (Ga-68 PSMA Imaging & Therapy) ve Ga-68-PSMA-HBED-CC (68Ga-PSMA-11) gibi farklı ajanların kullanımını araştırmıştır.^{123, 124}

2.2.7. Prostat Kanseri Evrelemesi

Klinik evreleme, tedavi öncesi hastalığın yayılımı ve prognozunu tahmin etmek amacıyla klinisyen tarafından yapılan bir değerlendirmedir. Bu süreçte, hastanın en uygun tedaviye yönlendirilmesi için klinik parametreler gözden geçirilir. Doğru bir evreleme için rektal muayene, serum tümör belirteçleri, tümörün derecesi ve görüntüleme yöntemlerinin tamamı birlikte dikkate alınmalıdır. Patolojik evreleme ise, makroskopik ve mikroskopik incelemelerle tümör hacmi, cerrahi sınır, ektrakapsüler yayılma, pelvik lenf nodu ve seminal vezikül tutulumu gibi faktörlerin değerlendirilmesini içerir.¹²⁵

Patolojik evreleme, hastalığın yayılımı ve prognozu hakkında daha kesin bilgiler sunar. Prostat kanseri (PCa) evrelemesinde genellikle TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) sınıflandırması kullanılmaktadır. Burada "T", primer tümörün organ içindeki durumunu, "N" ise yakın lenf nodlarının tutulumunu, "M" ise uzak lenf nodlarının ve metastazların varlığını ifade eder.¹²⁶

D'Amico ve meslektaşları, prostat kanseri hastalarında PSA, TNM evresi ve Gleason skoru gibi parametreler üzerinden bir risk sınıflaması geliştirmiştir. Bu sınıflama doğrultusunda çeşitli tedavi planları da belirlenmiştir. Düşük riskli hastalar için evreleme amaçlı görüntüleme yapılması gerekmemekte iken, orta ve yüksek riskli prostat kanserli hastalarda evreleme amacıyla görüntüleme yapılması önerilmektedir.¹²⁷

2.2.8. Prostat Kanserinin Tedavisi

Prostat kanseri farklı prognostik özellikler ve davranış sergileyen bir hastalıktır. Bu nedenle, prostat kanserlerinde risk gruplandırmaları yapılmış ve her bir grup için uygun tedavi yöntemleri önerilmiştir. Bu yaklaşımın amacı, klinik olarak önemsiz kanserlerde gereksiz tedavi ile ortaya çıkabilecek mortalite, komplikasyonlar ve yaşam kalitesi bozukluklarından kaçınırken, klinik olarak önemli kanserlerde tedavi gecikmelerinin önüne geçmektir.

2.2.8.1. Lokalize Hastalık Tedavisi

Radikal Prostatektomi (Rp)

Rp prostat dokusunun tamamının, mesane boynu ile eksternal sfinkter arasındaki bölgeden, kapsül intact şekilde çıkarılması işlemini içerir. Bu cerrahi işlem, prostatik üretra ve seminal veziküllerin de alınmasını kapsar. Metastatik olmayan hastalarda yapılan radikal prostatektomi, kansere bağlı ölümleri azaltmakta ve sağkalımı iyileştirmektedir. Yaş arttıkça prostat kanseri dışındaki nedenlere bağlı ölümlerin de arttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, 10 yıl ve daha fazla yaşam beklentisi bulunan hastalara yapılması daha uygundur.^{128, 129} Radikal prostatektomide, patolojik olarak evrelemenin daha doğru bir şekilde yapılabilmesi, diğer tedavi seçeneklerine göre belirgin bir avantaj sağlar.

Radikal prostatektomi, açık cerrahi yöntemle perineal veya retropubik olarak yapılabileceği gibi, laparoskopik veya robot yardımlı laparoskopik yöntemlerle de gerçekleştirilebilir. Bu farklı tekniklerin ortak amacı, kanseri tedavi ederken, mümkünse kontinansın (idrar tutma yeteneği) ve ereksiyonun devamlılığını sağlamaktır.

Genellikle retropubik yaklaşım ile yapılan açık cerrahi, pelvik lenfadenektominin daha rahat yapılabilmesi ve cerrahi sınır negatifliğinin sağlanmasında avantajlıdır. Ayrıca, aynı insizyon üzerinden pelvik lenfadenektomi yapılabilmesi, perineal prostatektomiye göre önemli bir avantaj sağlar.

Laparoskopik yöntem, ekstrapéritoneal ya da transperitoneal olarak uygulanabilir. Bu yöntem, daha iyi görüntüleme sağlayarak cerrahın daha ayrıntılı bir şekilde çalışmasına olanak tanır. Ayrıca, daha az ağrı, kanama ve hastanede kalış süresinin kısalması gibi avantajları nedeniyle tercih edilebilir.

Robotik yardımlı cerrahi, üç boyutlu görüntüleme sunarak cerraha daha net bir operasyon sahasını ve anatomik görüşü sağlar. Ayrıca, robotik kolların gelişmiş hareket kabiliyeti, laparoskopik yöneme göre önemli ölçüde kolaylık sağlar. Ancak yapılan çalışmalarda, bu cerrahi yöntemlerin uzun dönem içerisinde fonksiyonel ve onkolojik açıdan birbirlerine üstün olduğu gösterilememiştir.^{130, 131}

Kısa vadeli komplikasyonlar arasında kanama, mesane boynu darlığı, enfeksiyon, ürinom, anastomoz kaçağı ve lenfösel bulunabilir. Uzun vadeli komplikasyonlar ise erektil disfonksiyon ve inkontinans en önemli sorunlar olarak öne çıkarmaktadır.^{132, 133}

Cerrahi sonrası hastaliksız yaşam, erektil fonksiyon ve tam kontinansın bir arada bulunduğu "trifekta" kavramı, son yıllarda perioperatif komplikasyonların olmaması ve cerrahi sınırların negatif olması ile birlikte "pentafekta" olarak genişletilmiştir.¹³⁴

2.2.8.1.1. Radyoterapi

Konvansiyonel eksternal radyoterapi (ERT) seminal veziküller, prostat, bölgesel lenf nodlarına ve çevre dokulara anterior ve posteriordan gama ışınları uygulanarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, 74-80 Gray (Gy) doz artırımının biyokimyasal nüks oluşmadan 5 yıllık sağkalım üzerinde olumlu etkiler sağladığı belirtilmiş olsa da, konvansiyonel radyoterapinin yan etkileri göz önüne alındığında, genellikle 70 Gy'nin üzerindeki dozların uygulanması komplikasyonları artırmaktadır.^{135, 136}

İleri görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler normal dokuların en az düzeyde etkilenmesini sağlamak ve tümöral dokunun maksimum düzeyde doz ışın alabilmesini temin etmek amacıyla 3D konformal radyoterapi (3D-CRT) yöntemi geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar 3D-CRT kullanılan T1c, T2a-T2b, T2c, T3 evrelerindeki hastalarda biyokimyasal relapsız sağkalımda artış sağlandığı ve 5 yıllık takiplerde daha iyi biyokimyasal kontrol elde edildiği gösterilmiştir.^{137, 138}

IMRT (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi), 3D-CRT'nin daha karmaşık bir versiyonudur ve eksternal radyoterapinin altın standartı olarak kabul edilmektedir. IMRT ve 3D-CT'de linear acceleratör denilen cihazlar kullanılır. Eskiden kullanılan kobalt cihazları yan etkilerinin fazla olması nedeni ile terkedilmiştir. Bu IMRT tedavi şekli, radyasyon dozunun farklı lokalizasyonlara, farklı yönlerden ve dozlarda geometrik olarak gönderilmesini sağlar. Işığın yoğunluğu bölgelere göre değiştirilebilir. Hastalara, gün aşırı her seferinde 2 Gy (200 rad) radyoterapi verilen tedavi şemaları kullanılabildiği gibi her seferinde 10 Gy

(1000 rad) radyoterapi verilen, hipofraksinyon denilen tedavi şemaları da kullanılabilir. Bu yöntem sayesinde, tümör dokusuna hedeflenen dozda ışın verilmesi sağlanırken, rektum ve mesane gibi sağlıklı organların etkilenmesi en aza indirilmektedir.^{139, 140}

Hastalığın risk gruplarına göre farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Düşük riskli hastalarda, sadece IMRT veya brakiterapi yeterli olabilir. Orta riskli hastalarda, IMRT ile brakiterapi veya 6 ay gibi kısa dönem hormonal tedavi kombinasyonu tercih edilebilir. Yüksek riskli olan hastalarda ise, 3 yıl gibi uzun dönem hormonal tedavi ile pelvik lenf nodlarını da kapsayan IMRT veya IMRT, kısa dönem hormonal tedavi ve brakiterapi kombinasyonu önerilmektedir.^{141, 142}

Tablo 7. Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları¹⁴³

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng/mL ve Gleason Skoru <7 (ISUP derece 1) ve T1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya Gleason Skoru 7 (ISUP derecesi 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya Gleason Skoru > 7 (ISUP derecesi 4/5) veya T2c	herhangi bir PSA herhangi bir Gleason Skoru herhangi bir ISUP derecesi) T3-4 veya N+
Lokalize		Lokal ileri	

2.2.8.1.2. Aktif İzlem

Lokalize prostat kanseri olan hastalarda, kanserin progrese olmasını gösteren histolojik ve biyokimyasal bulguları yakından izleyerek hastaların küratif tedavi olma şansını kaybetmeden gözetim altında tutulması sağlanabilir. Prostat kanserinin genellikle yavaş seyreden bir tümör olması nedeniyle gereksiz tedavi sonrası gelişebilecek morbidite, mortalite ve maliyetlerden kaçınmak adına aktif izlemi bir seçenek olarak öne çıkarmaktadır. Aktif izlemin en önemli adımı hasta seçimidir. Çeşitli çalışmalar içerisinde net görüş birliği olmasa da, genellikle kabul gören aktif izlem kriterleri şunlardır: Evre T1-

T2a, PSA değeri ≤ 10 ng/mL, Gleason skoru < 7 , TRUS-Bx'de ≤ 2 kadran pozitiflik ve bu kadranlardaki tümör yükü $< 50\%$, ayrıca hastanın 10 yıldan fazla yaşam beklentisinin olması sayılabilir.

Aktif izlem altındaki hastalar, 6 ayda bir PSA testi, yıllık olarak MpMRG ile değerlendirilmelidir. Ayrıca, yılda bir kez TRUS-Bx yapılmalıdır. Takipler sırasında biyopside Gleason skoru 4-5, pozitif kadran sayısının > 2 olması veya bir kadranda 50% 'den fazla tutulum tespit edilmesi durumunda tümör evresindeki artış, PSA düzeyindeki yükselme ve hastanın tercihi doğrultusunda küratif tedaviye geçilebilir. Ayrıca, PSA'nın iki katına çıkma süresinin < 3 yıl olması tedaviye karar verme sürecinde önemli bir kriterdir.^{144, 145}

2.2.8.1.3. Pasif İzlem (Bekle Gör)

Pasif izlem (bekle gör -“watchful waiting”) yöntemi, prostat kanseri tedavi yöntemi olarak kabul edilmez. Bu yaklaşım, aktif tedavi almayan veya alamayan hastalarda semptomlar ortaya çıktığında bunların yönetilmesi ve gerektiğinde palyatif tedavi uygulanması amacını taşır. Pasif izlem yöntemi, özellikle hastalığın doğal seyrinden beklenen yaşam süresi kısa olan veya komorbiditeler nedeniyle tedavi alması uygun olmayan ileri yaştaki yaşam beklentisi < 10 yıl olan hastalar için tercih edilen bir yaklaşımdır. Bu yöntem, tedaviye başlanmadan önce hastalığın izlenmesi ve yalnızca semptomlar ilerlediğinde müdahale edilmesini öngörür.¹⁴⁶

2.2.8.1.4. Brakiterapi

Günümüzde düşük riskli prostat kanseri tedavisinde tek başına küratif amaçlı uygulanabilen brakiterapi uygulaması orta risk ve üzerindeki hastalarda eksternal radyoterapi (ERT) ile kombinasyon halinde de uygulanabilmektedir. Brakiterapi, iki farklı yöntemle yapılabilir: Yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi ve Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi. LDR brakiterapide, kalıcı olarak yerleştirilen ve kısa yarı ömrüne sahip radyoaktif kaynaklar (I - 125, Palladium-103, Cesium-131) kullanılır. HDR brakiterapide ise geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar (Iridium-192) kullanılarak tedavi sağlanır. Her iki yöntem de prostat kanserinin tedavisinde farklı avantajlar sunar ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak seçilir.

Yüksek litotomi pozisyonunda, hastanın rektumuna "multiplanar" bir prob yerleştirilir ve ultrason eşliğinde çekirdekçik yüklü iğneler prostat dokusuna doğru yönlendirilir. Bu yöntemle yapılan brakiterapi, özellikle düşük riskli prostat kanseri olan hastalar için en uygun tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. TRUS rehberliğinde yapılan bu uygulama, iğnelerin doğru bir şekilde hedef almasını sağlar ve tedavi alanındaki yüksek doğruluğu artırır. Bu nedenle, düşük riskli hastalarda, tedavi etkinliği ve tedavi sonrası komplikasyonlar açısından tercih edilebilen bir yaklaşımdır.^{147, 148}

Brakiterapinin akut üriner yan etkileri arasında dizüri, pollaküri ve hematüri yer alır. Bu akut yan etkiler genellikle işlem sonrası 1-2 hafta içinde başlar ve 6-12 hafta boyunca sürebilir. Prostat ve çevre dokularda meydana gelen ödem, üriner obstrüksiyon (idrar yolu tıkanıklığı) veya zayıf idrar akımı gibi sorunlara yol açabilir.

Kronik üriner yan etkiler ise genellikle işlem sonrası 6 ay gibi bir süre sonra ortaya çıkar. Bu yan etkiler arasında sık idrara çıkma, idrar inkontinansı (idrar kaçırma), üretral darlık (idrar kanalının daralması), rektum perforasyonu ve üretral nekroz (idrar kanalında doku ölümü) sayılabilir. Bu tür komplikasyonlar, tedavi sürecinde izlenen hastaların dikkatlice takip edilmesini gerektirir.^{148, 149}

2.2.8.1.5. Ablatif Tedaviler

Prostat kanseri tedavisinde hastalıksız yaşam süresinde artış gözlemlenmesi ve radikal tedavilerin morbiditeyi artırması sebebiyle, uygun hastalarda fokal tedavilere yönelim artmıştır. Fokal tedavi yöntemleri, benzer onkolojik sonuçlar elde edilmesine rağmen daha az toksisite ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sunabilmektedir. Bu nedenlerle, fokal tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi teşvik edilmiştir. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), kriyoterapötik ablasyon (kriyoterapi) ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi tedavi yöntemleri, fokal tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.¹⁵⁰

Kriyoablasyon tedavisi, prostat dokusundaki donma işlemi nedeniyle hücre içinde dehidrasyonun meydana gelmesiyle hücre ölümüne yol açar. Bu tedavi, minimal invaziv bir yaklaşım sunar, radyasyon maruziyeti içermez, cerrahi riskler taşımaz ve tedavi gerektiğinde tekrarlanabilir. Ancak, uzun dönem sonuçları hala kesin olarak bilinmediği için klinik kullanımda yaygın olarak tercih edilmemektedir.¹⁵¹

Radyofrekans ablasyon (RFA) yönteminde, prostat dokusu 38°C'nin üzerine kadar ısıtılarak, dokuda non-selektif bir yıkım meydana gelir. Ancak, prostat dokusunun daha düşük sıcaklıklara, yani hipertermi seviyelerine ısıtıldığı durumlarda, kanser dokusundaki hücrelerinin selektif olarak öldüğü düşünülmektedir. Uzun dönem sonuçları ise henüz kesin olarak belirlenmemiştir.¹⁵²

HIFU (Yüksek Yoğunluklu Odaklı Ultrason) tedavisinde, akustik enerjinin sağladığı termal etkiyle tümöral dokuda koagülasyon nekrozu meydana gelir. Bu tedavi yöntemi için prostat hacminin 40 cc'nin üzerinde olmaması önerilmektedir. Fokal tedavilerin temel amacı, nörovasküler demet (NVD) ile üretrayı ve sfinkteri koruyarak tümörü ortadan kaldırmaktır.^{153, 154}

2.2.8.1.6. Primer Hormon Ablasyon Tedavileri

Primer androjen deprivasyon tedavisi (ADT), genellikle metastatik hastalarda ya da radyoterapiye ek olarak kullanılır. Lokal tedaviye uygun olmayan ve kötü diferansiye tümörü olan hastalarda da hormon ablasyon tedavisi tercih edilebilir. Ancak, PSA doubling time (PSAdt) >12 ay ise ADT önerilmemektedir.⁶²

2.2.8.2. Lokal İleri Hastalık Tedavisi

Geçmişte yüksek riskli, lokal ileri PCa hastalarında, radyoterapi ve hormonal tedavi primer tedavi seçenekleri olarak önerilmekteydi. Ancak son dönemde, multimodal tedavi yaklaşımları kapsamında radikal prostatektomi (RP) de önerilmeye başlanmıştır. Cerrahi müdahale ile lokal tümörün yükünü azaltmak, doğru T ve N evrelenmesini sağlamak ve adjuvan tedavi kararlarını yönlendirmek amaçlanmaktadır. Tecrübeli merkezlerde, uygun hastanın seçimi ile birlikte oligometastatik ve yüksek riskli hastaların radikal prostatektomiden fayda görebileceğini gösteren retrospektif çalışmalar bulunmaktadır.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

2.2.8.2.1. Radikal Prostatektomide Neoadjuvan Hormon Ablasyon Tedavisi

Radikal Prostatektomi öncesinde uygulanan neoadjuvan hormon ablasyon tedavisinin hastalık spesifik sağkalım ve genel sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlamadığı, ancak cerrahi sınırların pozitif olma oranlarını azalttığına dair yayınlar mevcuttur. Bu tedavi,

özellikle lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında cerrahi müdahaleye hazırlık amacıyla kullanılmakta olup, kanserin cerrahi çıkarılabilirliğini artırmaya yönelik faydalar sunmaktadır. Ancak, uzun vadeli sağkalım üzerindeki olumlu etkileri görülmemiştir.¹⁵⁸

2.2.8.2.2. Radikal Prostatektomide Adjuvan Hormon Ablasyon Tedavisi

Yapılan çalışmalar, radikal prostatektomi sonrası erken dönemde (Total PSA < 0,5 ng/ml) başlanan hormon ablasyon tedavisinin, kanser spesifik sağkalımı artırdığını ve progresyona kadar geçen süreyi uzattığını göstermektedir. Ayrıca, erken dönemde başlanan hormon ablasyon tedavisinin, ertelenmiş tedaviye kıyasla daha faydalı olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, tedaviye zamanında başlanmasının, hastaların prognozunu iyileştirebileceğini ve tedavi sürecinde daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabileceğini göstermektedir.¹⁵⁹

2.2.8.2.3. Adjuvan Hormon Ablasyon Tedavisi ve Radyoterapi

Birçok prospektif çalışmada ileri evre PCa'da adjuvan hormon ablasyon tedavisi ve radyoterapinin, hastalığın lokal kontrolünü sağlamak, biyokimyasal nüksü geciktirmek ve metastazsız sağkalımı artırmak açısından faydalı olduğu gösterilmektedir. Ayrıca, bu hastalarda uzun süreli hormon ablasyon tedavisinin daha etkin olduğu ve tedavi sonuçlarını iyileştirdiği belirtilmiştir. Bu bulgular, özellikle yüksek riskli hastalarda kombine tedavi stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.¹⁶⁰

2.2.8.3. Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi

Serbest testosteron, dolaşım yoluyla hücre membranını geçip sitoplazmada 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla prostat için en güçlü androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Hem testosteron hem de DHT, sitoplazma içerisinde androjen reseptörlerine bağlanır ve bu bağlanma hücre çekirdeğine geçişi tetikler. Çekirdekte mRNA sentezi ile protein üretimi başlar ve bu süreç hücre büyümesini uyarır. Bu mekanizma, prostat kanserinin ilerleyişinde önemli bir rol oynar. Metastatik prostat kanserinin kontrol edilebilmesi için androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uygulanmaktadır. Bu tedavi LHRH agonistleri ve antagonistleri, cerrahi kastrasyon ve östrojenler gibi farklı yöntemlerle sağlanabilir. Bu tedavi seçenekleri, kanserin büyümesini ve yayılmasını engellemek

amacıyla total testesteronu kastrasyon seviyesine (<50 ng/ml, tercihen <20 ng/ml) düşürmeyi hedefler.

Cerrahi kastrasyon, androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) altın standardı olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, total testosteron seviyelerini hızlı bir şekilde kastre düzeylere (<20 ng/ml) indirir. Ancak cerrahi kastrasyonun bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar arasında tedaviye aralıklı yaklaşım imkânı sağlamaması ve organ kaybından dolayı hastalarda psikolojik etkilerin ortaya çıkması sayılabilir. Psikolojik etkiler, özellikle erkeklik hormonu seviyelerinin düşmesi (medikal kastrasyonda da aynı sonuç ortaya çıkar) nedeniyle cinsel işlev bozuklukları ve vücut imajı sorunlarını içerebilir, bu da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.^{161, 162}

Östrojenler, esas olarak hipotalamus üzerinde negatif geri besleme mekanizması aracılığıyla etki gösterirler. Ancak, östrojen tedavisinin özellikle tromboembolik yan etkilerinin ortaya çıkması nedeniyle, bu tedavi yöntemi 1980'li yıllarda terk edilmiştir. Östrojenlerin kullanımı, damar içi pıhtı oluşumu, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirildiği için, prostat kanseri tedavisinde tercih edilen bir seçenek olmaktan çıkmıştır. Bu sebeple, östrojen yerine daha güvenli ve etkili tedavi yöntemleri tercih edilmektedir.¹⁶³

Maksimal androjen blokajı (MAB), androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) bir modülüdür ve amacı prostat kanseri tedavisinde testosteron ve diğer androjenlerin etkilerini en üst düzeyde engellemektir. MAB, hem testosteron miktarını azaltmayı hem de adrenal bezlerden salınan androjenlerin (özellikle de DHEA ve androstenedion gibi prekürsör hormonlar) etkilerini reseptör düzeyinde baskılamayı hedefler. Bu tedavi, genellikle luteinizing hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri veya antagonistlerine (degarelix®, relugolix®) antiandrojen ilaçların eklenmesini içerir.

LHRH agonistleri (leuprolide®, gosereline®, triptorelin®, histrelin®), testislerden testosteron üretimini baskılar, antiandrojenler ise adrenal bezlerden salgılanan ve prostat kanseri hücreleri üzerinde etkili olabilecek diğer androjenlerin etkisini bloke eder. Transnazal sprey şeklinde eskiden kullanılan busereline® emiliminin düzensiz olması nedeniyle terkedilmiştir. MAB, çift etki sayesinde prostat kanseri hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını engellemeye yönelik olarak kullanılan güçlü bir tedavi stratejisidir. MAB,

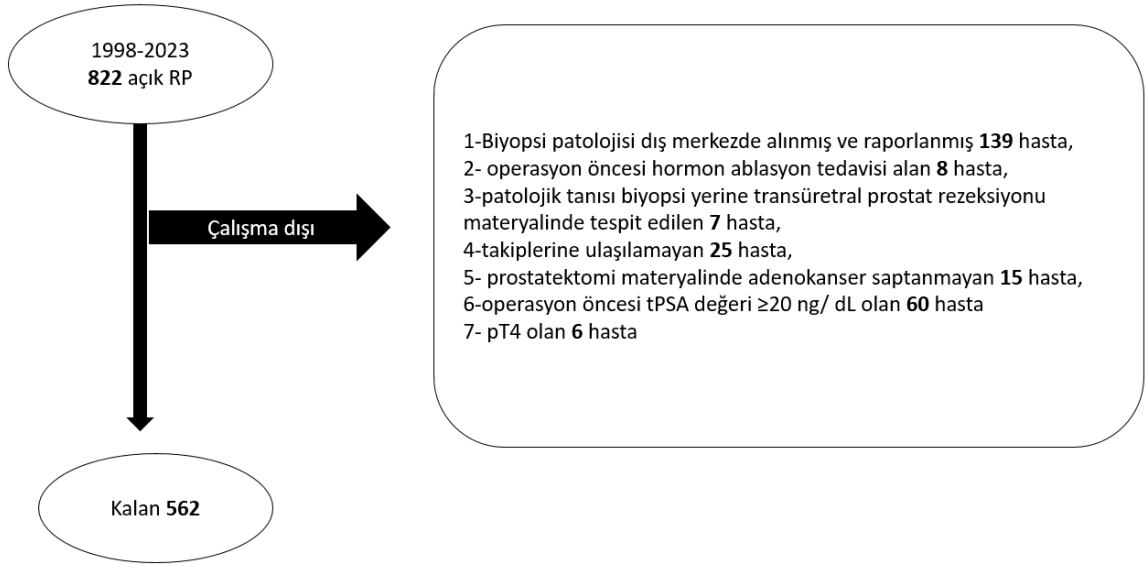
özellikle ileri evre ve metastatik prostat kanseri olan hastalarda tercih edilir, ancak tedavi süresi uzadıkça yan etkiler ve hormon direnci gelişebilir.¹⁶⁴

Metastatik prostat kanseri tedavisinde son yıllarda, ADT tedavisine yeni nesil anti-androjen ilaçların dahil edilmesi önemli bir tedavi stratejisi haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda enzalutamid®, abirateron asetat® ve apalutamid® gibi ilaçların sağkalım üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve kastrasyon dirençli hastalarda da enzalutamid® ve abirateron asetat® tedavilerinin sağkalım oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca artık kabazitaxel® ve docetaxel® hormon ablasyon tedavisine daha başlangıçta eklenerek kemohormonal tedavi de yapılmaktadır.^{165, 166}

Hormon ablasyon tedavisi uygulanan metastatik prostat kanseri hastalarında, tedaviye direnç gelişmesi sık görülen bir durumdur. Kastrasyon dirençli hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, dosetaxel® ve kabazitaxel® tedavilerinin sağkalım süresine önemli ölçüde katkı sağladığını göstermektedir.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

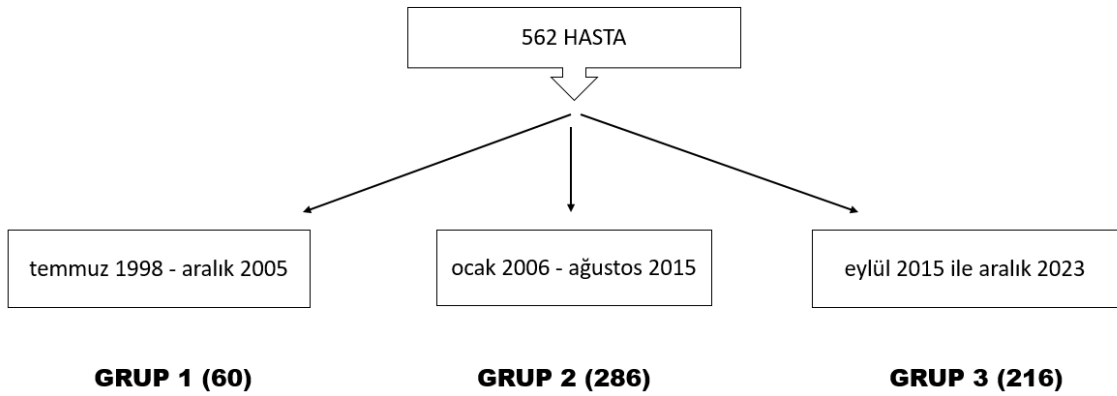
3. Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 1998 ile 2023 yılları arasında açık radikal retropubik prostatektomi yapılmış ardışık 822 hasta çalışmaya dahil edildi. Biyopsi patolojisi dış merkezde alınmış ve raporlanmış olan 139 hasta, operasyon öncesi hormon ablasyon tedavisi alan 8 hasta, patolojik tanısı biyopsi yerine transüretal prostat rezeksiyonu materyalinde tespit edilen 7 hasta, takiplerine ulaşılamayan 25 hasta, prostatektomi materyalinde adenokanser saptanmayan 15 hasta, operasyon öncesi tPSA değeri ≥ 20 ng/mL olan 60 hasta ve pT4 olan 6 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışma dışı bırakılan hastalar.

Hastalar Gleason derecelendirme sisteminde 2005 ve 2014 yıllarında yapılan revizyonlara göre üç gruba ayrıldı.^{93, 95, 170} Kliniğimizde bu revizyonların kullanıma başlamasına göre Temmuz 1998 ve Aralık 2005 yılları arasında opere edilen hastalar Grup I (orijinal Gleason grubu), Ocak 2006 ve Ağustos 2015 yılları arasındakiler Grup II (2005 modifikasyonu grubu), eylül 2015 ile aralık 2023 arasındakiler Grup III (2014 modifikasyonu grubu) olarak sınıflandırıldı (Şekil 7).



Şekil 7. Çalışma kohortunun gruplanması.

Tüm grupların standardize edilmesi amacıyla Gleason skoru yerine 2014’de önerilen ISUP evrelemesine göre sınıflandırma yapıldı. Böylece tüm hastalarda Gleason skoru 7; 3+4 (ISUP 2) ve 4+3 (ISUP 3) olmak üzere ikiye ayrılarak analizler yapıldı. Hastaların

demografik bilgileri (yaş, tPSA, transrektal ultrason ile ölçülen prostat hacmi, klinik T evresi, biyopside saptanan en yüksek ISUP derece grubu, radikal prostatektomi spesimeninde elde edilen nihai patolojik ISUP derece grubu, patolojik T evresi, patolojik N evresi, cerrahi sınır) not edildi. Hastaların takip süresi, biyokimyasal nükse kadar geçen süre, biyokimyasal nüks durumu, prostat kanserinden ölüm, kanser dışı ölüm, bilinmeyen nedenle ölüm not edildi. Bilgiler, direkt hastalar ile temas ve incelemelerden ve hastanenin dijital veritabanından elde edildi.

Hastaların operasyon sonrası ilk tPSA'sı en erken 6 hafta sonra bakıldı. Sonrasında ilk bir yıl her üç ayda bir, devamında beş yıla kadar her 6 ayda bir, beş yıldan sonra yılda bir tPSA bakıldı. PSA değerinin ardışık iki kez ölçümlerde 0.2 ng/ml ve üstü olması ve artış göstermesi biyokimyasal nüks kabul edildi.

Tüm hastalar için radikal prostatektomi patolojisindeki ISUP evresinin biyopsideki ISUP evresinden büyük olması patolojik derece yükselme, daha düşük olması is patolojik derece düşme olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS® 20.0 yazılımı (IBM, ABD) kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05' in altında olması istatistiksel anlamlı kabul edildi. Sürekli veriler normallik açısından test edildi. Normallik belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki'den fazla gruplu devamlı değişkenlerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenlerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanıldı. Genel sağkalım, kansere özgü sağkalım ve biyokimyasal nüksüz sağkalım hesaplamaları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Hayatta kalma eğrileri Kaplan-Meier hayatta kalma analizi ile karşılaştırıldı ve Log-rank testi ile test edildi.

Biyokimyasal nüksüz sağkalım için bağımsız öngörücü faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizleri yapıldı. Biyopsi ISUP ile nihai patoloji ISUP değişkenleri arasında anlamlı korelasyon olması nedeniyle çok değişkenli analizlere yalnızca nihai patoloji ISUP dahil edildi (Multikolarite). Cox regresyon modellerinin öngörücü doğruluğu Harrell'in Konkordans İndeksi (C-indeksi, an approximation of the AUC in censored data)¹⁷¹ ile değerlendirildi. C-indeksi, R yazılımı

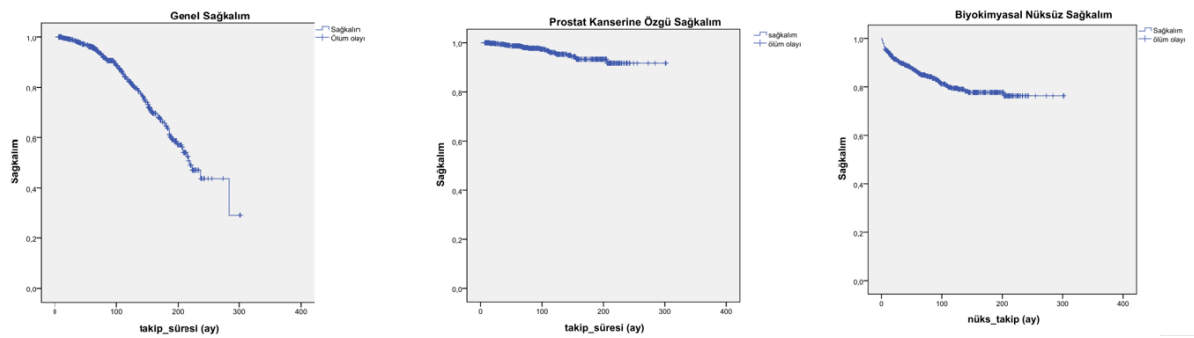
(versiyon 1.3.959, Viyana, Avusturya) ile hesaplandı. Buna göre C-indeksinin 0,5 olması tahmin doğruluğunun olmadığını gösterirken, mükemmel bir modelin C-indeksi 1 olması gerekir.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, 12/03/2025 tarihli Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında alınan 2025/87 numaralı proje onayına uygun olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

4. Bulgular

Ortanca hasta yaşı ve takip süresi sırasıyla 64,0 (ÇAA 59-68) yıl ve 110 (ÇAA 62-165) ay idi. Hastaların % 17,8 (100/562)'inde biyokimyasal nüks saptandı. Takip sırasında hastaların %23,7 (133/562)'sinde ölüm saptandı. PCa' ne bağlı ölüm %3,9 (22/562) idi. Genel, PCa'ne özgü ve biyokimyasal nüksüz sağkalım 5, 10 ve 15 yılda sırasıyla %96,1, %83,1 ve %65,3; %98,8, %96,1 ve %93,3; ile %86,1, %79,5 ve %77,7 idi (Şekil 8 a,b,c).



Şekil 8. Genel kohortta Kaplan Meier sağkalım eğrileri.

Hastaların demografik özelliklerinin patolojik değerlendirme gruplarına göre karşılaştırılması **Tablo 8**' de verildi. Hastaların ortalama yaş, PSA ve prostat hacim değerleri benzerdi ($p>0,05$). Grup I' de anlamlı olarak daha fazla klinik T2a hasta mevcut idi ($p=0,008$), diğer klinik evreler benzerdi ($p>0,05$). Hastaların biyopsi ISUP derece gruplarında ISUP 1 Grup I' de ($p<0,0001$), ISUP 4 ise Grup II' de ($p=0,005$) daha yüksek oranda saptandı. Diğer ISUP derece grupları benzerdi ($p>0,05$). Radikal prostatektomi sonrası Grup I' de ISUP 1 ($p=0,001$), Grup II ve III' de ISUP 2 ($p=0,008$), Grup II ve III' de

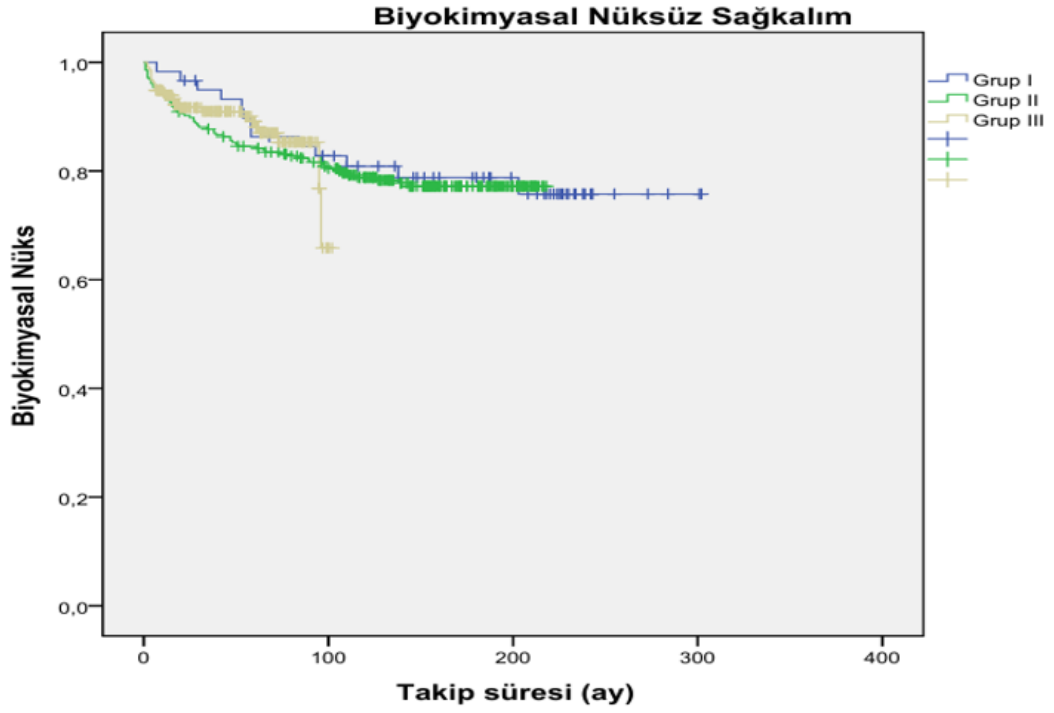
ISUP 3 (p=0,005) daha yüksek oranda saptandı. Gruplar arasında patolojik T2 ve T3 evreleri dağılımında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Buna karşın pT2 alt gruplarında Grup I hastalarında daha fazla pT2b varken (p<0,0001) daha az pT2a ve pT2c (p<0,0001 ve p=0,005, sırasıyla) saptandı. Gruplar arasında patolojik derece yükselme oranları benzerdi (p=0,110). Patolojik derece düşme Grup II’de anlamlı olarak daha fazla idi (p=0,001). Grupların takip süreleri ve biyokimyasal nüks, prostat kanserine özgü sağkalım ve ölüm oranları birlerinden anlamlı olarak farklı idi (p<0,05).

Tablo 8.Hastaların demografik özelliklerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması.

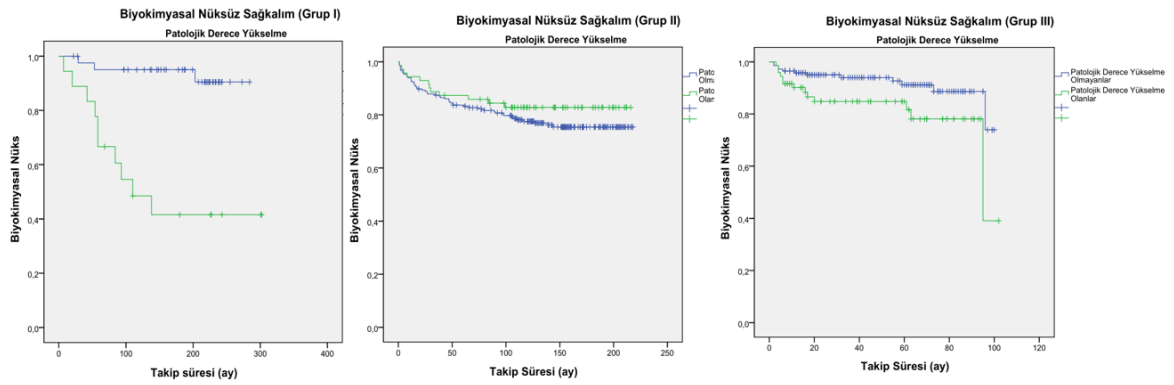
	Grup I	Grup II	Grup III	P
N	60	286	216	
Yaş, ortalama (ÇAA); yıl	62,5 (57,2-67,7)	64,0 (59,0-67,0)	64,0 (59,0-69,0)	0,344 [#]
tPSA, ortalama (ÇAA); ng/mL	6,6(4,6-9,6)	7,38 (5,6-10,5)	7,7 (5,9-10,8)	0,090 [#]
Prostat hacmi, ortalama (ÇAA);ml	35,0 (29,2-50,0)	42,8 (30,0-60,5)	41,0 (30,0-55,0)	0,057 [#]
Klinik evre; n (%)				
cT1c	14 (23,3)	79 (27,6)	74 (34,3)	0,142 [¥]
cT2a	29 (48,3)	89 (31,1)	59 (27,3)	0,008[¥]
cT2b	9 (15,0)	56 (19,6)	46 (21,3)	0,553 [¥]
cT2c	5 (8,3)	46 (16,1)	26 (12,0)	0,188 [¥]
cT3a	2 (3,3)	11 (3,8)	8 (3,7)	0,982 [¥]
cT3b	1 (1,7)	3 (1,0)	3 (1,4)	0,899 [¥]
cT3c	-	2 (0,7)	-	
Biyopsi patolojisi				
ISUP 1; n (%)	38 (63,3)	102 (35,7)	91 (42,1)	<0,0001[¥]
ISUP 2; n (%)	12 (20,0)	70 (24,5)	65 (30,1)	0,189 [¥]
ISUP 3; n (%)	5 (8,3)	54 (18,9)	35 (16,2)	0,133
ISUP 4; n (%)	3 (5,0)	48 (16,8)	19 (8,8)	0,005
ISUP 5; n (%)	2 (3,3)	12 (4,2)	6 (2,8)	0,694
Nihai patoloji				
ISUP 1; n (%)	32 (53,3)	85 (29,7)	51 (23,6)	<0,0001[¥]
ISUP 2; n (%)	18 (30,0)	105 (36,7)	104 (48,1)	0,008[¥]
ISUP 3; n (%)	5 (8,3)	66 (23,1)	31 (14,4)	0,005[¥]
ISUP 4; n (%)	3 (5,0)	12 (4,2)	17 (7,9)	0,207 [¥]

	ISUP 5; n (%)	2 (3,3)	18 (6,3)	13 (6,0)	0,670 [¥]
Patolojik T evresi					
	pT2a	9 (15,0)	39 (13,6)	5 (2,3)	<0.0001 [¥]
	pT2b	23 (38,3)	17 (5,9)	42 (19,4)	<0.0001 [¥]
	pT2c	11 (18,3)	116 (40,6)	77 (35,6)	0,005 [¥]
	pT3a	8 (13,3)	61 (21,3)	47 (21,8)	0,332 [¥]
	pT3b	9 (15,0)	52 (18,2)	45 (20,8)	0,543 [¥]
	pT3c	-	1 (0,3)	-	
		Grup I	Grup II	Grup III	P
	Patolojik lenf nodu pozitifliği; n (%)	1 (1,7)	8 (2,8)	11 (5,1)	0,274 [¥]
	Patolojik derece yükselme; n (%)	18(30,0)	71(24,8)	72(33,3)	0,110 [¥]
	Patolojik derece düşme; n (%)	10(16,7)	95(33,2)	35(16,2)	<0.0001 [#]
	Cerrahi sınır pozitifliği; n (%)	3 (5,0)	38 (13,3)	25 (11,6)	0,192 [¥]
	Takip süresi, ortanca (ÇAA); ay	217,5 (140,0-233,7)	153,0 (117,0-182,3)	54,5 (22,0-73,0)	<0.0001 [#]
	Biyokimyasal nüks; n (%)	13 (21,7)	62 (21,7)	25 (11,6)	0.010 [¥]
	Kansere özgü ölüm; n (%)	2 (3,3)	19 (6,6)	1 (0,5)	0.002 [¥]
	Kanser dışı ölüm; n (%)	18 (30,0)	40 (14,0)	1 (0,5)	<0.0001 [¥]
	Bilinmeyen nedenle ölüm; n (%)	10 (16,7)	35 (12,2)	7 (3,2)	<0.0001 [¥]
ÇAA, Çeyrekler arası aralık; #Kruskal-Wallis, ¥Ki-Kare					

Patolojik grupların biyokimyasal nükse göre Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılması **Şekil 9**'da verildi. Gruplar arasında biyokimyasal nüksüz sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Patolojik derece yükselmeye göre Kaplan-Meier analizleri **Şekil 10**'da verildi. Grup I'de ve Grup III'de patolojik derece yükselenlerde anlamlı oranda daha kısa biyokimyasal nüksüz sağkalım saptandı (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,018$, **Şekil 10a ve 10c**). Grup II'de ise patolojik derece yükselenler ile yükselmeyenler arasında biyokimyasal nüksüz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,454$, **Şekil 10b**). Patolojik derece durumuna göre ortalama biyokimyasal nüksüz sağkalım süreleri **Tablo 9**'da verildi. Grup I ve III'de patolojik derece yükselenlerin nüksüz sağkalım süreleri düşerken Grup II'de arttığı izlendi.



Şekil 9. Çalışma gruplarının biyokimyasal nükse göre Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılması.

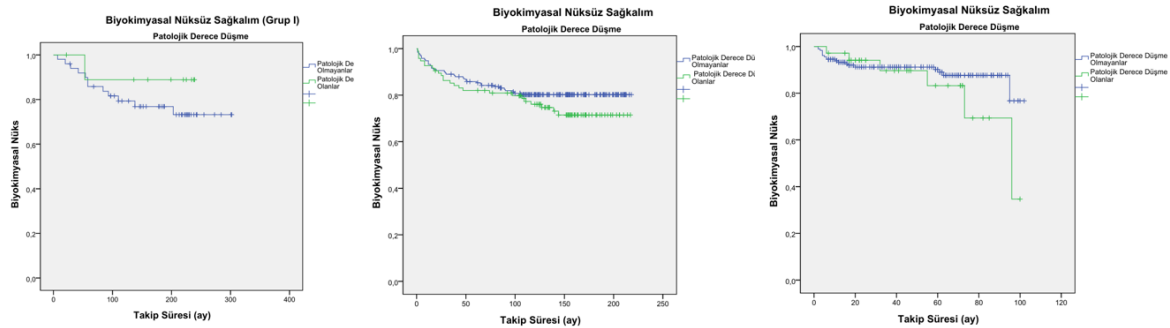


Şekil 10 Patolojik derece yükselme olan ve olmayanların biyokimyasal nükse göre Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılması.

Tablo 9. Patolojik derece durumuna göre çalışma grupları arasında ortalama biyokimyasal nüksüz sağkalım süreleri.

	Ortalama $\pm$ ss (%95 GA)		
	Grup I	Grup II	Grup III
Patolojik Derece Yükselme Olmayanlar	268,2 $\pm$ 8,9 (%95 CI 250,5-285,8)	176,2 $\pm$ 5,3 (%95 CI 165,8-186,5)	92,2 $\pm$ 2,1 (%95 CI 88,0-96,4)
Patolojik Derece Yükselme Olanlar	165,7 $\pm$ 28,7 (%95 CI 109,4-222,2)	184,9 $\pm$ 8,3 (%95 CI 168,7-201,2)	82,6 $\pm$ 4,6 (%95 CI 73,6-91,6)
Patolojik Derece Düşme Olmayanlar	243,5 $\pm$ 14,8 (%95 CI 214,5-272,6)	182,3 $\pm$ 5,3 (%95 CI 171,8-192,8)	91,6 $\pm$ 2,6 (%95 CI 87,1-95,9)
Patolojik Derece Düşme Olanlar	218,3 $\pm$ 19,5 (%95 CI 180,1-256,5)	170,9 $\pm$ 8,1 (%95 CI 154,9-186,8)	83,7 $\pm$ 5,7 (%95 CI 72,5-94,9)
ss, Standart Sapma; GA, Güvenlik Aralığı			

Patolojik derece düşmeye göre Kaplan- Meier analizleri **Şekil 11**'de verildi. Her üç grupta patolojik derece düşme olanlar ile olmayanlar arasında biyokimyasal nüks açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,339$; $p=0,258$; $p=0,340$) (**Şekil 11a,11b,11c**).



Şekil 11 Patolojik derece düşme olan ve olmayanların biyokimyasal nükse göre Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılması

Genel kohortta biyokimyasal nükse göre tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizleri **Tablo 10**'da verildi. Tek değişkenli analizlerde tPSA, biyopsi ISUP derece grubu, nihai patoloji ISUP derece grubu, pT3 evre olması, pN pozitifliği, cerrahi sınır pozitifliği anlamlı saptanırken ($p<0,05$) patolojik derece yükselme veya düşme ve patolojik modifikasyonların kullanımı ile biyokimyasal nüks arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çok değişkenli analizde ise, nihai patoloji ISUP derece grubu, pT3 evre olması, pN pozitifliği anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Tablo 10.Genel kohortta biyokimyasal nükse göre tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri.

Genel kohortta BKN göre tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizleri.				
	Tek Değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95GA)	p	HR (%95GA)	P
Yaş	1,00(0,97-1,03)	0,949		
tPSA	1,08(1,03-1,13)	<0,001	1,02(0,97-1,07)	0,535
Prostat Hacmi	1,01(0,99-1,05)	0,867		
Biyopsi ISUP	2,03(1,72-2,34)	<0,0001		
Nihai ISUP	2,26(1,95-2,61)	<0,0001	1,78(1,51-2,11)	<0,0001
Patolojik derece yükselme	1,47(0,97-2,21)	0,071		
Patolojik derece düşme	1,33(0,87-2,02)	0,187		
pT2 vs pT3	5,60(3,56-8,82)	<0,0001	2,88(1,75-4,74)	<0,0001
pN	13,17(7,47-23,24)	<0,0001	2,80(1,46-5,36)	0,002
Cerrahi sınır pozitifliği	3,03(1,93-4,76)	<0,0001	1,26(0,75-2,11)	0,389
Gruplara Göre		0,903		
Grup I vs Grup II	1,09(0,59-1,98)	0,786		
Grup I vs Grup III	0,98(0,49-1,96)	0,960		
HR, Hazard Ratio; GA, Güvenlik Aralığı				

Biyokimyasal nükse göre tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizlerinin Gruplara dağılımı **Tablo 11**'de verildi. Tek değişkenli analizlerde patolojik derece yükselme Grup I ve Grup III'de biyokimyasal nüks ile anlamlı ilişkili iken ($p<0,05$) çok değişkenli analizde anlamsız saptandı ($p>0,05$). Grup II'de ise patolojik derece yükselme tek değişkenli analizde anlamlı değildi ($p>0,05$). Çok değişkenli analizlerde Grup I'de nihai patoloji ISUP derece grubu anlamlı saptandı ($p<0,05$). Grup II'de nihai patoloji ISUP derece grubu, pT3 evre olması ve cerrahi sınır pozitifliği anlamlı saptandı ($p<0,05$). Grup

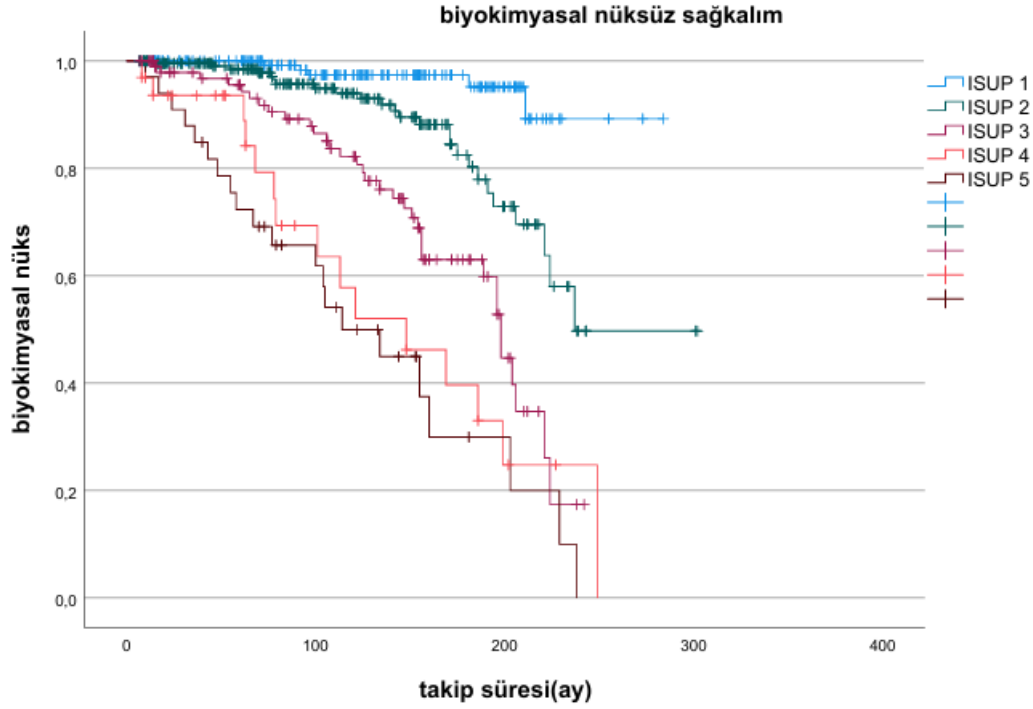
III’de nihai patoloji ISUP derece grubu, pT3 evre olması, pN pozitifliği anlamlı saptandı ($p<0,05$). Modellerden en yüksek C-indeksi Grup III’te saptanırken en düşüğü Grup II’de idi. Patolojik modifikasyonların biyokimyasal nüksü tahmin etmeye etkisini karşılaştırmak amacıyla tek başına biyopsi ISUP ve nihai patoloji ISUP’ların C-indeksleri hesaplandı. Grup I, Grup II ve Grup III için biyopsi ISUP derece grubunun biyokimyasal nüksü öngörücü C-indeksleri sırasıyla 0,623; 0,756; 0,749 idi. Gruplara göre nihai patoloji ISUP’lar için ise sırasıyla 0,851; 0,764; 0,844 idi.

Tablo 11 Biyokimyasal nükse göre tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizlerinin çalışma gruplarına dağılımı.

	Grup I				Grup II				Grup III			
	Tek Değişkenli		Çok değişkenli		Tek Değişkenli		Çok değişkenli		Tek Değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95GA)	p	HR (%95GA)	p	HR (%95GA)	P	HR (%95GA)	P	HR (%95GA)	p	HR (%95GA)	p
Yaş	1,04(0,96-1,13)	0,400			0,99(0,95-1,03)	0,510			1,02(0,96-1,08)	0,602		
tPSA	1,01(0,88-1,15)	0,891			1,06(1,00-1,12)	0,064			1,19(1,09-1,31)	<0,0001	1,03 (0,93-1,14)	0,596
Prostat Hacmi	1,02(0,99-1,04)	0,268			1,00(0,99-1,01)	0,821			1,00(0,98-1,02)	0,862		
Biyopsi ISUP	1,49(0,96-2,32)	0,098			2,17(1,76-2,67)	<0,0001			2,20(1,60-3,02)	<0,0001		
Nihai ISUP	3,28(2,03-5,27)	<0,0001	2,88(1,61-5,15)	<0,0001	2,11(1,75-2,55)	<0,0001	1,77(1,42-2,12)	<0,0001	2,57(1,90-3,48)	<0,0001	2,32(1,56-3,45)	<0,0001
Patolojik derece yükselme	10,12(2,78-37,22)	0,001	2,77(0,64-12,09)	0,176	0,72(0,38-1,34)	0,295			2,51(1,14-5,53)	0,023	0,87(0,34-2,21)	0,768
Patolojik derece düşme	0,42(0,05-3,20)	0,399			1,38(0,83-2,30)	0,212			1,55(0,62-3,92)	0,345		
pT2vs pT3	2,41(0,81-7,17)	0,114			5,65(3,16-10,12)	<0,0001	3,12(1,66-5,87)	0,001	11,43(3,42-38,21)	<0,0001	4,46(1,21-16,37)	0,024
pN	-	-			11,18(5,00-25,01)	<0,0001	1,13(0,40-3,18)	0,820	15,68(6,36-38,69)	<0,0001	7,97(2,97-21,38)	<0,0001
Cerrahi sınır pozitif	4,85(1,07-22,02)	0,041	2,85(0,53-15,24)	0,222	3,25(1,88-5,63)	<0,0001	2,05(1,06-3,98)	0,033	2,13(0,80-5,69)	0,130		
			C-index=0,885				C-index=0,806				C-index=0,913	
HR, Hazard Ratio; GA, Güvenlik Aralığı												

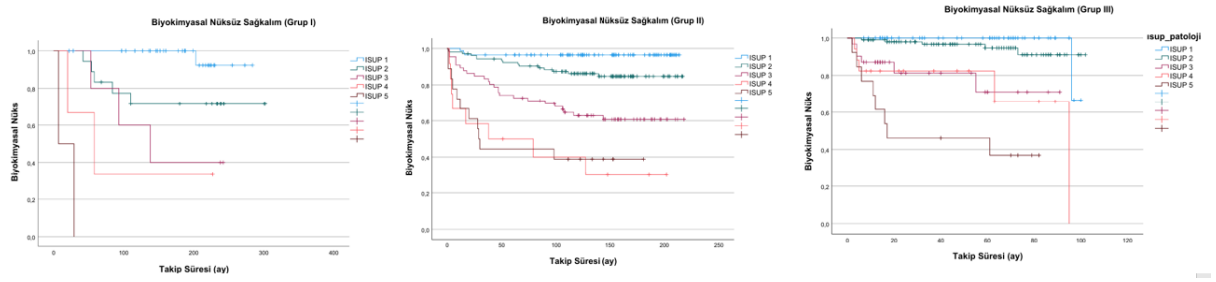
Genel kohortta biyokimyasal nüksüz sağkalımın ISUP derece gruplarına göre dağılımı

Şekil 12'de verildi. Sıralı karşılaştırmada ISUP 1 ve ISUP 2 ($p<0,0001$), ISUP 2 ve ISUP 3 ($p<0,0001$) anlamlı farklı saptanırken ISUP 3 ve ISUP 4 ($p=0,076$) ile ISUP 4 ve ISUP 5 ($p=0,396$) birbirinden anlamlı farklı saptanmadı.



Şekil 12. Genel kohortta ISUP derece gruplarına göre biyokimyasal nüksüz sağkalım.

Gruplarda biyokimyasal nüksüz sağkalımın ISUP derece gruplarına göre dağılımı **Şekil 13**'te verildi. Grup I'de ISUP 1 ve 2 anlamlı farklı iken ($p=0,015$) diğer grupların sıralı karşılaştırmasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Şekil 13 a**). Grup II'de ISUP 1 ve 2 ($p=0,015$), ISUP 2 ve 3 ($p<0,0001$), ISUP 3 ve 4 ($p=0,018$) anlamlı iken ISUP 4 ve 5 arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,826$) (**Şekil 13 b**). Grup III'de ISUP 2 ve 3 anlamlı farklı iken ($p=0,001$) diğer grupların sıralı karşılaştırmasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Şekil 13 c**).



Şekil 13. Çalışma gruplarında biyokimyasal nüksüz sağkalımın ISUP derece gruplarına göre dağılımı.

5. Tartışma

İlk ortaya atıldığından beri prostat kanseri patolojik değerlendirmesinde Gleason derecelendirme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bazı tanımlanmamış durumların açıklığa kavuşturulması, prognoz ile ilgili yeni elde edilen verilere göre yeniden değerlendirme ihtiyacı ve patologlar arasında standardizasyonu sağlamak için son yıllarda ISUP tarafından bir takım modifikasyonlar önerilmiştir.

Gleason derecelendirme sisteminin modifiye edilmesi sırasında yapılan değişikliklerde en fazla Gleason patern 3 ve patern 4' e odaklanılmıştır. Bunun sonucu olarak da Gleason paterni 3 yerine daha fazla Gleason paterni 4 raporlanmaya başlandı. Helpap ve ark 368 prostat biyopsisini 2005 modifikasyonuna göre yeniden değerlendirdiklerinde Gleason skoru 6' nın %48,4'ten %22,0'a düştüğünü, ancak Gleason skoru 7' nin ise %25,5'ten %67,9'a yükseldiğini saptamışlardır. Benzer şekilde, aynı hastaların radikal prostatektomi örneğinin yeniden değerlendirilmesinde Gleason skoru 6 %32,3'ten %6,3'e düşerken, Gleason skoru 7'nin %35,9'dan %82,9'a yükseldiğini saptamışlardır. ¹⁶ Başka bir çalışmada Kuroiwa ve ark. prostat biyopsilerini 2005 modifikasyonları ile yeniden değerlendirdiklerinde eskisinden %35 daha artmış Gleason patern skoru raporlanması gerektiğini göstermişlerdir. ¹⁴ Çalışmamızda da 2005 öncesinde (Grup I) 3+3 paternin oranı %63,3 iken bu oran 2005 modifikasyonu ile Grup II'de %35,7' ye ve 2014 ile Grup III'de %42,1'e gerilemiştir. Buna karşın 4+3 oranlarında sırasıyla %8,3'den %18,9'a ve %16,2'ye artış saptandı.

Patolojik bakıda yapılan modifikasyonların radikal prostatektomi spesimenleri ile biyopsi uyumunu artırarak bu ikisi arasında daha az derece yükselmesine neden olması da beklenebilirdi. Zareba ve ark 2005 modifikasyonu öncesi ve sonrası değerlendirilen hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında Gleason skoru ≥ 7 saptanmasının prostat

biyopsilerinde %32'den %46' ya, radikal prostatektomi örneklerinde de %53'den %68'e yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşın aynı hastadan prostat biyopsileri ve sonraki radikal prostatektomi örneklerinin skorları arasındaki uyumda önemli bir değişiklik bulunmadı.¹⁵ Benzer şekilde Uemura ve ark. prostat biyopsisi ile prostatektomi örneklerindeki uyum oranlarını 2005 öncesi ve sonrası bakıda yine benzer bulmuşlardır.¹³ Çalışmamızda ise her üç grubun patolojik derece yükselme ve düşme oranlarını karşılaştırdık. İlginç bir şekilde her üç grup arasında patolojik derece yükselme oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. 2005 modifikasyonu sonrası grupta ise (Grup II) anlamlı oranda daha fazla patolojik derece düşmesi izlendi.

Nunzio ve arkadaşları 4 tersiyer merkezden elde ettikleri 9703 radikal prostatektomi hastasının patolojilerini, hem 2005 hem de 2014 sistemine göre karşılaştırmışlar, 2014 modifikasyonunun patolojik derece yükselme oranlarını düşürdüğünü belirlemişlerdir. Ancak patolojik derece düşme oranlarında fark bulmamışlardır.¹⁷² Çalışmamızda hastaları orijinal Gleason (Grup I), 2005 sonrası (Grup II) ve 2014 sonrası (Grup III) olarak üç gruba ayırdık. Grup I ve grup III arasında patolojik derece yükselme oranları benzerdi. Nunzio ve ark bulguları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup II' deki patolojik derece yükselmeyi daha düşük olarak tesbit ettik. Buna karşın patolojik derece düşme oranları Grup I ve Grup III'te benzer iken Grup II'de hastaların yaklaşık 3'te 1'inde görüldü. Bu durum 2005 revizyonunun (Grup II) patolojileri olduğundan daha yüksek dercelendirmeye neden olduğunu ve bunun 2014'te yapılan modifiakasyonlar ile düzeltilmiş olduğu düşünülebilir.

Grogan ve ark 1991-1999 yılında radikal prostatektomi yapılmış 635 hastanın patoloji örneklerini 2005 ve 2014 modifikasyonlarına göre yeniden değerlendirmiştir.¹² Örnekler 2014 modifikasyonu ile yeniden değerlendirildiğinde %53' ünde daha yüksek ISUP derece grubu belirlenmiştir. Yaklaşık 15 yıl ortanca takip süresinde hastaların %44'ünde biyokimyasal nüks saptanmış, çalışmada her üç grup arasında biyokimyasal nüks açısından log-rank karşılaştırılması olmamasına rağmen 2014 modifikasyonunun biyokimyasal nüksün daha iyi bir öngörücüsü olduğu ileri sürülmüştür.¹² Çalışmamızda tPSA'sı 20 ng/mL'nin üstünde olanların ve pT4 evre olanların çıkarılmış olması da gözününe alınarak 9 yıllık ortanca takipte hastaların yaklaşık %18'inde biyokimyasal nüks saptandı. Her üç grubun log-rank karşılaştırmasında biyokimyasal nüks açısından anlamlı fark saptanmadı. Cox regresyon analizlerinde de patolojik modifikasyonların orijinal Gleason'a göre

biyokimyasal nüksü öngörmeye anlamlı katkı sağlamadığını saptadık. Buna karşın Grup I ve Grup III'de patolojik derece yükselme saptananların anlamlı oranda daha fazla biyokimyasal nüksü varken Grup II'de patolojik derece yükselme olanlarla olmayanlar arasında fark saptanmadı. İlginç olarak Grup II'de patolojik derece yükselme olmayanların nüksüz sağkalımı, anlamlı olmasa da daha kısaydı. Bu durum 2005 modifikasyonunun problematik olabileceğini gösterebilir. Buna karşın Grup III' de gözlenlenmemesi sorunun sonradan giderildiği anlamı taşıyabilir.

Corcoran ve ark iki ayrı prostat kanseri veri tabanından elde edilen hem biyopsi patolojisi hem de prostatektomi patolojisi olan 1629 hastada patolojik derece yükselme saptananların yeni durumda sağkalımları ile baştan beri aynı durumda kalan eşleri ile karşılaştırmışlardır. Patolojik derece yükselme saptanan hastaların aynı derecede kalan eşlerine göre daha agresif patolojik özellikler sergilediklerini ve daha yüksek biyokimyasal nüks riski taşıdıklarını göstermişlerdir.¹¹ Benzer şekilde Bacavicius ve ark da patolojik derece yükselme olanlarda daha fazla biyokimyasal nüks riski olduğunu göstermiştir.¹⁷³ Çalışmamızda da Grup I ve Grup III' de patolojik derece yükselme olanların olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha kötü biyokimyasal nükse sahip olduğunu saptadık. İlginç olarak Grup II' de patolojik derece yükselme olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark saptamadık.

Grogan ve arkadaşları çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde prostatektomi patolojisindeki ISUP derece grubunu, preoperatif PSA'yı, pT3a ve T4 olmasını, ve cerrahi sınır pozitifliğini biyokimyasal nüksün bağımsız öngürücüleri olarak saptamışlardır.¹² Çalışmamızda hem biyopsi örneklerinde hem de radikal prostat spesmeninde ISUP derece grubunun yüksek olmasını, pT3 olmasını ve lenf nodu pozitifliğini bağımsız öngürücüler olarak saptadık. PSA ve cerrahi sınır pozitifliği tek değişkenli analizde anlamlı olduğu halde çok değişkenli analizde anlamını kaybetti.

Çalışmamızdaki temel hedefimiz, patolojik değerlendirmedeki modifikasyonların hastaların klinik takibinde yaptığı değişimleri araştırmaktır. Bu nedenle gruplar arasında standardizasyon önem arz etmekteydi. ISUP'un 2014 önerilerine kadar hastalar Gleason skoru ile değerlendiriliyordu. Buradaki en önemli sorun Gleason skoru 7 olan hastaların değerlendirilmesinde ortaya çıkıyordu. Buna rağmen pek çok araştırmacı 3+4 ile 4+3 arasında önemli bir fark olduğunu farkındaydı.^{9, 10} 2014 modifikasyonlarıyla birlikte

ISUP derece gruplandırma sistemi de önerildi. Buna göre Gelason skoru kullanımından farklı olarak 3+4 ile 4+3 iki ayrı gruba ayrıldı. Çalışmamızda hastaların yarısından fazlası 2014 öncesi olmasına rağmen sağkalımı değerlendirirken ISUP derece gruplandırmasının daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünerek tüm hastalara uyguladık.

Çalışmamızda patolojik modifikasyonların biyokimyasal nüksü öngörmedeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Grogan ve ark nihai patolojide 2014 modifikasyonları ile 2005 modifikasyonlarının biyokimyasal nüksü tahmin edici C-indekslerini değerlendirmişler ve sırasıyla 0,67 ve 0, 63 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise biyokimyasal nüks için hazırlanan Cox regresyon modellerinde en yüksek C-indekse 2014 modifikasyonları grubu ulaştı ve diğerlerinden “1” e çok daha yakın idi (yaklaşık 0,91). Buna karşın en düşük model ise 2005 modifikasyon grubuydu. Yine 2005 modifikasyon grubunda biyopsi patolojisinin biyokimyasal nüksü tahmin edici gücü en yüksek (0,75) iken nihai patoloji için ise en düşük (0,76) idi. Orijinal Gleason grubu ise biyopsi patolojisini en a kötü ön gören (0,62) iken nihai patolojiyi en iyi öngören idi. Bulgularımız, 2005 modifikasyonunun orijinal Gleason’a göre problematik olduğunu buna karşın 2014 modifikasyonu ile daha iyi sonuçlar alındığını göstermektedir.

Sınırlandırmalar:

Bu çalışmanın önemli sınırlandırmaları vardır. Çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi bunlardan en önemlisidir. Bunun dışında kohortun erken dönemlerindeki hastaların takip süresi ile geç dönemdeki hastaların takip süresi birbirinden farklıdır bu da biyokimyasal nüksü etkilemiştir ve bu durum çalışmada elde edilen sonuçları etkilemiştir.

Çıkarımlar:

Gruplar arasında patolojik derece yükselme oranları birbirine benzerdi. Patolojik derece düşme ise Grup II’de anlamlı olarak daha fazla saptandı. Patolojik derece yükselme olanlarda Grup I ve Grup III’de anlamlı oranda daha kötü biyokimyasal nüksüz sağkalım saptanırken Grup II’de anlamlı fark izlenmedi. Patolojik derece düşenlerde ise her üç

grupta da biyokimyasal nüksüz sağkalımda anlamlı değişim saptanmadı. Çalışmamızda orijinal Gleason derecelendirmesinden daha kısa takip süreleri olmasına rağmen gruplar arasında biyokimyasal nüksüz sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Cox regresyon analizlerinde orijinal Gleason'a göre (Grup I) patolojik modifikasyonların (Grup II ve Grup III) biyokimyasal nüks modeline anlamlı katkısı saptanmadı. Buna karşın ISUP derece grubu, pT3 evre olması ve pN pozitifliği bağımsız öngörücüler olarak saptandı. Gruplara göre ayrılmış Cox Regresyon analizlerinde ise Grup I' de sadece ISUP evresi, Grup II'de ISUP derece grubu, pT3 evre olması ve cerrahi sınır pozitifliği, Grup III' de ISUP derece grubu, pT3 evre olması, ve pN pozitifliği bağımsız öngörücüler olarak saptandı. Biyokimyasal nüksü en güçlü öngören Cox regresyon modeli Grup III ile elde edildi. Buna karşın biyokimyasal nüksü en güçlü tahmin eden biyopsi patolojisi Grup II ile elde edilirken, nihai patoloji için Grup I idi.

6. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Çalışmamızda radikal prostatektomi (RP) yapılmış hastaları 2005 ile 2014 Uluslararası Üroloji Patoloji Derneği (ISUP) modifikasyonlarına göre biyokimyasal nüksüz sağkalım (BNS) açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1998-2023 yılları arasında RP yapılmış ardışık 562 hasta dahil edildi. Hastalar patolojik değerlendirmedeki 2005 ve 2014'teki modifikasyonlara göre: 1998-2005 hastalar Grup I (orijinal Gleason grubu), 2006-2015 Grup II (2005 modifikasyonu grubu), 2015-2023 Grup III (2014 modifikasyonu grubu) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik bilgileri, takip süresi, biyokimyasal nükse (BKN) kadar geçen süre not edildi. Kaplan-Meier hayatta kalma analizleri karşılaştırıldı. Cox Regresyon analizleri yapıldı. Cox regresyon modellerinin öngörücü doğruluğu C-indeksi ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Ortanca hasta yaşı ve takip süresi sırasıyla 64,0 (CAA 59-68) yıl ve 110 (CAA 62-165) ay idi. BNS 5, 10 ve 15 yıllık sırasıyla %86,1, %79,5 ve %77,7 idi. Gruplar arasında BNS açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Grup I' de ve Grup III' de patolojik derece yükselenlerde anlamlı oranda daha kısa BNS saptandı(sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,018$). Grup II' de ise patolojik derece yükselenler ile yükselmeyenler arasında BNS açısından anlamlı fark saptanmadı($p= 0,454$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ISUP evresi, pT3, pN+ BKN ile anlamlı ilişkili saptandı($p<0,05$). Gruplara göre biyopsi ISUP evresinin BKN öngörücü C-indeksleri sırasıyla 0,623; 0,756; 0,749 idi; permanent patoloji ISUP' lar için ise sırasıyla 0,851; 0,764; 0,844 idi.

Çıkarımlar: Gruplar arasında patolojik derece yükselme oranları birbirine benzerdi. Gruplar arasında BNS açısından anlamlı farklılık saptanmadı. BKN'nin en güçlü öngören Cox regresyon modeli Grup III ile elde edildi. Buna karşın BKN en güçlü tahmin eden biyopsi ISUP'u Grup II'de, patoloji ISUP'u Grup I'de idi.

Anahtar kelimeler: Gleason derecelendirme sistemi, revizyonlar, 2005-2014 isup güncellemeleri, radikal prostatektomi, biyokimyasal nüks, yükselgenme, indirgenme

7. İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)

Introduction: In the present study, patients who underwent radical prostatectomy(RP) between 2005 and 2014 were analysed according to the International Society of Urologic Pathology(ISUP) modifications of biochemical recurrence-free survival(BNS).

Materials and Methods: The study population comprised 562 consecutive patients who underwent RP between 1998 and 2023. Patients were included in the pathological evaluation in 2005 and 2014 according to the modifications: 1998-2005 patients were designated Group I(original Gleason group), 2006-2015 patients were designated Group II(2005 modification group), and 2015-2023 patients were designated Group III(2014 modification group). Demographic information, follow-up period, and biochemical time to relapse(LRR) were documented. Kaplan-Meier survival analyses were then compared. Cox regression analyses were performed. The predictive accuracy of the Cox regression models was analysed by C-index.

Results: The median patient age and follow-up duration were recorded as 64.0(range 59-68) years and 110(range 62-165) months, respectively. The BNS rates at 5, 10 and 15 years were 86.1%, 79.5% and 77.7%, respectively. There was no significant difference between the groups in terms of BNS($p>0.05$). However, Group I and Group III exhibited significantly reduced BNS in patients with pathologic grade elevation($p<0.0001$ and $p=0.018$, respectively). In Group II, no significant difference in BNS was observed between patients with and without pathologic grade elevation($p=0.454$). In multivariate Cox regression analysis, ISUP stage was found to be significantly associated with pT3, pN+ BNS($p<0.05$). The C-indexes of biopsy ISUP stage predicting BCN by group were 0.623, 0.756, 0.749, 0.851, 0.764, 0.844 for permanent pathology ISUPs, respectively.

Conclusions: The rates of pathologic grade elevation were found to be similar between the groups. There was no significant difference between the groups in terms of BNS. The Cox regression model that demonstrated the most robust prediction of BCN was obtained with Group III. In contrast, the biopsy ISUP was the strongest predictor of BCN in Group II, and the pathology ISUP was the strongest predictor in Group I.

Key words: Gleason grading system, revisions, 2005-2014 ISUP updates, radical prostatectomy, biochemical recurrence, upgrade, downgrade

Şekil Başlıkları:

Şekil 1. Genel kohortta Kaplan Meier sağkalım eğrileri. **Şekil 1a.** Genel sağkalım. **Şekil 2b.** Prostat kanserine özgü sağkalım. **Şekil 1c.** Biyokimyasal nüksüz sağkalım.

Şekil 2. Patolojik grupların biyokimyasal nükse göre Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılması. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Grup I vs Grup II, $p=0,989$; Grup I vs Grup III, $p=0,567$; Grup II vs Grup III, $p=0,886$).

Şekil 3. Patolojik derece yükselme olan ve olmayanların biyokimyasal nükse göre Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılması. **Şekil 3a.** Grup I' de patolojik derece yükselmeye göre Kaplan- Meier analizleri. Patolojik derece yükselenlerde anlamlı oranda daha fazla biyokimyasal nüks mevcut ($p<0,0001$). **Şekil 3b.** Grup II' de patolojik derece yükselmeye göre Kaplan- Meier analizleri. Patolojik derece yükselme olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark yok ($p=0,454$). **Şekil 3c.** Grup III' de patolojik derece yükselmeye göre Kaplan- Meier analizleri. Patolojik derece yükselenlerde anlamlı oranda daha fazla biyokimyasal nüks mevcut ($p=0,018$).

Şekil 4. Patolojik derece düşme olan ve olmayanların biyokimyasal nükse göre Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılması. **Şekil 4a.** Grup I' de patolojik derece düşmeye göre Kaplan- Meier analizleri. Patolojik derece düşme olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark yok ($p=0,339$). **Şekil 4b.** Grup II' de patolojik derece düşmeye göre Kaplan- Meier analizleri. Patolojik derece düşme olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark yok ($p=0,258$). **Şekil 4c.** Grup III' de patolojik derece düşmeye göre Kaplan- Meier analizleri. Patolojik derece düşme olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark yok ($p=0,340$).

Şekil 5. Gruplarda biyokimyasal nüksüz sağkalımın ISUP derece gruplarına göre dağılımı. **Şekil 5a.** Grup I. ISUP 1 ve 2 arasında anlamlı fark varken ($p=0,015$), diğer grupların sıralı karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı (ISUP 2 vs ISUP 3 $p=0,258$; ISUP 3 vs ISUP 4 $p=0,580$; ISUP 4 vs ISUP 5 $p=0,207$) **Şekil 5b.** Grup II. ISUP 4 ve 5 arasında anlamlı fark yokken ($p=0,826$), diğer grupların sıralı karşılaştırmasında anlamlı fark saptandı (ISUP 1 vs ISUP 2 $p=0,015$; ISUP 2 vs ISUP 3 $p<0,001$; ISUP 3 vs ISUP 4 $p=0,018$). **Şekil 5c.** Grup III. ISUP 2 ve 3 arasında anlamlı fark varken ($p=0,001$), diğer grupların sıralı karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı (ISUP 1 vs ISUP 2 $p=0,336$; ISUP 3 vs ISUP 4 $p=0,897$; ISUP 4 vs ISUP 5 $p=0,102$).

8. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Giaquinto A, Jemal A. Erratum to " Cancer statistics, 2024"(vol 74, pg 12-49, 2024). Ca-a Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(2):203-203.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43:12-32.
3. Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(4):225-249.
4. Frangioni JV. New technologies for human cancer imaging. Journal of clinical oncology. 2008;26(24):4012-4021.
5. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. The Journal of urology. 2013;190(2):419-426.
6. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966;50:125-128.
7. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. 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. The American journal of surgical pathology. 2016;40(2):244-252.
8. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. European urology. 2012;61(5):1019-1024.
9. Wright JL, Salinas CA, Lin DW, et al. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4+ 3 and Gleason 3+ 4 tumors in a population based cohort. The Journal of urology. 2009;182(6):2702-2707.
10. Park J, Yoo S, Cho MC, et al. The impact of pathologic upgrading of Gleason score 7 prostate cancer on the risk of the biochemical recurrence after radical prostatectomy. BioMed Research International. 2018;2018(1):4510149.
11. Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. BJU international. 2011;108(8b):E202-E210.
12. Grogan J, Gupta R, Mahon KL, et al. Predictive value of the 2014 International Society of Urological Pathology grading system for prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy with long-term follow-up. BJU international. 2017;120(5):651-658.
13. Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, et al. Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. BJU international. 2009;103(9):1190-1194.
14. Kuroiwa K, Uchino H, Yokomizo A, et al. Impact of reporting rules of biopsy Gleason score for prostate cancer. Journal of clinical pathology. 2009;62(3):260-263.
15. Zareba P, Zhang J, Yilmaz A, et al. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. Histopathology. 2009;55(4):384-391.

16. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Archiv*. 2006;449:622-627.
17. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Gandaglia G, et al. The new prostate cancer grading system does not improve prediction of clinical recurrence after radical prostatectomy: results of a large, two-center validation study. *The Prostate*. 2017;77(3):263-273.
18. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiologic Clinics of North America*. 2000;38(1):1-14.
19. Balbay MD. *Prostat: Güneş* 2008.
20. Anafarta K, Baykara M, Baydınç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel Üroloji*. 1998;4:1-2.
21. Dülgeroğlu Y. Prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi ve kronik prostatitli hastalarda bazı mikrorna'ların dolaşımdaki düzeylerinin araştırılması. 2019.
22. Vogelzang N. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*: Lippincott Williams & Wilkins 2006.
23. Saraçoğlu T. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda işlem öncesi bekleme süresi ve kaygı düzeyinin ağrı algısı üzerine etkisi. *Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi* 2008.
24. ARINCI K, ELHAN A. *Anatomi, 1. cilt. 4. baskı*. Ankara: Güneş Kitapevi. 2006:261-265.
25. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011;40(3):565-575, viii.
26. Tanagho EA, Nguyen H. *Smith and Tanagho's General Urology*. Mc Graw Hill. 2013;15:223-235.
27. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urologic Clinics of North America*. 2001;28(3):473-490.
28. Singh O, Bolla SR. *Anatomy, abdomen and pelvis, prostate*. 2019.
29. Oliyide AE, Chibuzo IN, Liew MP, et al. Benign prostatic hyperplasia: A review of current trends in surgical management. *Journal of Global Medicine*. 2021;1(1):e1-e1.
30. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia. WB Sanders. 2006:425-430.
31. Manov JJ, Mohan PP, Kava B, et al. Benign prostatic hyperplasia: a brief overview of pathogenesis, diagnosis, and current state of therapy. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2020;23(3):100687.
32. Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology*. 2011;78(6):1224-1228.
33. EA P. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 2000;20:92.2009-2017.
34. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*. 2012;61(6):1079-1092.
35. Wein A. *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. Elsevier Health Sciences 2011.
36. Stewart RW, Lizama S, Pears K, et al. Screening for prostate cancer. *Seminars in Oncology*: Elsevier 2017:47-56.

37. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International journal of cancer*. 2016;138(11):2579-2591.
38. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):141-149.
39. Thompson J, Hyytinen E-R, Haapala K, et al. Androgen receptor mutations in high-grade prostate cancer before hormonal therapy. *Laboratory Investigation*. 2003;83(12):1709-1713.
40. Taplin M-E, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(14):2673-2678.
41. Leav I, Ho S-M, Ofner P, et al. Biochemical alterations in sex hormone-induced hyperplasia and dysplasia of the dorsolateral prostates of Noble rats. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1988;80(13):1045-1053.
42. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Annals of internal medicine*. 2008;149(7):461-471.
43. Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem KG, et al. Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1937-1942.
44. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83.
45. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):152-156.
46. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al. Metastatic patterns of prostatic cancer: correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984;54(12):3078-3084.
47. Al-Mamgani A. The Dynamics of Dose Escalation of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. 2010.
48. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, et al. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2013;17(42):1.
49. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M, et al. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0–3.9 ng/ml). *The Prostate*. 2001;47(4):252-261.
50. Ayyıldız SN, Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turkish journal of urology*. 2014;40(2):82.
51. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*. 1979;17(2):159-163.
52. Günay LM, Yazıcı S, Özen H. PSA nereden geldi nereye gidiyor? Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu.5.
53. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2239-2246.

54. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *The Journal of urology*. 2008;180(1):150-154.
55. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997;277(18):1452-1455.
56. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-864.
57. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(15):909-916.
58. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1521-1527.
59. Yakupoğlu YK, Bostancı Y, Özden E. Prostat Kanserinde PSA DİĞİ Tümör Belirteçleri. *Üroonkoloji Bülteni*. 2012;2:96-102.
60. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-1612.
61. Eskiçorapçı S. Prostat biyopsisi: 2008 yılında neredeyiz?
62. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2021;79(2):243-262.
63. Kubihal V, Kundra V, Lanka V, et al. Prospective evaluation of PI-RADS v2 and quantitative MRI for clinically significant prostate cancer detection in Indian men—East meets West. *Arab Journal of Urology*. 2022;20(3):126-136.
64. Hu X, Yang Z-Q, Shao Y-X, et al. MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdominal Radiology*. 2020;45:3283-3292.
65. Fırat E. Prostat kanseri tanısında mr-us füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli prostat biyopsisinin etkinliği. 2018.
66. SOLOWAY MS, ÖBEK C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2000;163(1):172-173.
67. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1026-1034.
68. Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1379-1390.
69. Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Olgac S, et al. Anterior-predominant prostatic tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(2):229-235.

70. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, et al. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *The American journal of surgical pathology*. 1993;17(12):1252-1261.
71. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern Pathology*. 2011;24(1):26-38.
72. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *The Prostate*. 2014;74(2):210-216.
73. Harvei S, Skjørten F, Røsbjerg T, et al. Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transition/central zone a true precursor of cancer? A long-term retrospective study in Norway. *British journal of cancer*. 1998;78(1):46-49.
74. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *The Journal of urology*. 2006;175(3):929-933.
75. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, et al. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet*. 2003;361(9361):955-964.
76. Humphrey PA. Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017;7(10):a030411.
77. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, et al. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117.
78. Egevad L, Delahunt B, Bostwick DG, et al. Prostate cancer grading, time to go back to the future. *BJU international*. 2020;127(2):165.
79. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, et al. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology*. 2012;60(1):75-86.
80. Bailar 3rd J, Mellinger G, Gleason D. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. *Cancer chemotherapy reports*. 1966;50(3):129-136.
81. Barakzai M. MM (2011). Histopathological lesions in transrectal ultrasound guided biopsies of prostate in patients with raised serum prostate specific antigen: A preliminary report. *Nephro-Urol*.
82. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic pathology*. 2016;11:1-8.
83. Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, et al. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. *Histopathology*. 2016;68(4):475-481.
84. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J. The histology and prognosis of prostatic cancer. *The Journal of urology*. 1967;97(2):331-337.
85. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*. 1992;23(3):273-279.
86. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*. 1974;111(1):58-64.

87. Mellinger G. Prognosis of prostatic carcinoma. Tumors of the Male Genital System: Springer 1977:61-72.
88. Gleason D. In Tannenbaum M.(Ed.) Urology Pathology: The Prostate. Philadelphia, Lea and. 1977.
89. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. The Journal of urology. 1989;142(1):71-74.
90. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. The Gleason grading system: where are we now? Diagnostic histopathology. 2011;17(10):419-427.
91. Berney DM. The case for modifying the Gleason grading system. BJU international. 2007;100(4).
92. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 2005;39(sup216):20-33.
93. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2005;29(9):1228-1242.
94. Griffiths D, Melia J, McWilliam L, et al. A study of Gleason score interpretation in different groups of UK pathologists; techniques for improving reproducibility. Histopathology. 2006;48(6):655-662.
95. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. European urology. 2016;69(3):428-435.
96. Kleihues P, Cavenee W. WHO classification of tumors. Cancer. 2000;88(12):2887.
97. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU international. 2013;111(5):753-760.
98. Bıçaklıoğlu F, Aydın HR, Güçtaş AÖ, et al. The Predictive Ability of Prostate-Specific Antigen (PSA) Density and Free/Total PSA Ratio in Diagnosing Clinically Significant Prostate Cancer (PCa) in Patients with Histologically Confirmed PCa with a PSA Level of 2.5-10 Ng/ML. Üroonkoloji Bülteni. 2021;20(4).
99. Tonry C, Finn S, Armstrong J, et al. Clinical proteomics for prostate cancer: understanding prostate cancer pathology and protein biomarkers for improved disease management. Clinical Proteomics. 2020;17:1-31.
100. Matoso A, Epstein JI. Grading of prostate cancer: past, present, and future. Current urology reports. 2016;17:1-6.
101. Al Suhaibani ES, Kizilbash NA, Al Beladi F. Comparative histopathological characterization of prostate cancer in Saudi patients by conventional and 2005 ISUP modified gleason systems. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;15(24):10923-10926.
102. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chinese Journal of Cancer Research. 2016;28(1):58.
103. Dunnick R, Sandler C, Newhouse J. Textbook of urology: Lippincott Williams & Wilkins 2012.

104. Ukimura O, Faber K, Gill IS. Intraprostatic targeting. *Current opinion in urology*. 2012;22(2):97-103.
105. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243(1):28-53.
106. Venkitaraman R, Cook G, Dearnaley D, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in the detection of skeletal metastases in patients with prostate cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2009;53(3):241-247.
107. Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, et al. Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *American journal of roentgenology*. 2012;199(2):367-372.
108. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, et al. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220(3):757-764.
109. Bomers JG, Barentsz JO. Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS. *BioMed research international*. 2014;2014(1):431680.
110. Pinto F, Totaro A, Calarco A, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urologia internationalis*. 2011;86(4):373-382.
111. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *European journal of radiology*. 2011;77(2):340-345.
112. Hambroek T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2010;183(2):520-528.
113. Argun ÖB, Öbek C, Kural AR. Magnetic Resonance-Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. *Uroonkoloji Bülteni= Bulletin of Urooncology*. 2016;15(2):76.
114. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clinical radiology*. 2015;70(11):1165-1176.
115. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta oncologica*. 2011;50(sup1):85-89.
116. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *The Prostate*. 2014;74(6):659-668.
117. Murphy GP, Holmes E, Boynton A, et al. Comparison of prostate specific antigen, prostate specific membrane antigen, and LNCaP-based enzyme-linked immunosorbent assays in prostatic cancer patients and patients with benign prostatic enlargement. *The Prostate*. 1995;26(3):164-168.
118. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. *Frontiers in oncology*. 2018;8:623.
119. Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, et al. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *Clinical cancer research*. 1999;5(12):4034-4040.

120. Wright Jr GL, Haley C, Beckett ML, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*: Elsevier 1995:18-28.
121. Emmett L, Willowson K, Violet J, et al. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of medical radiation sciences*. 2017;64(1):52-60.
122. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *Journal of medicinal chemistry*. 2010;53(14):5333-5341.
123. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:1014-1024.
124. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(6):855-861.
125. Carter HB. Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's urology*. 1997.
126. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):245-253.
127. Eskicorapci SY, Karabulut E, Türkeri L, et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *European urology*. 2005;47(2):185-189.
128. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2319-2329.
129. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3576-3581.
130. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057-1066.
131. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urologia internationalis*. 2016;96(4):373-378.
132. Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*. 2005;66(5):83-94.
133. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2012;16(41):1.
134. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *European urology*. 2011;59(5):702-707.
135. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC. Radiation therapy for localized disease. *Cancer*. 1993;71(S3):939-952.

136. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-1996.
137. Fraass BA, McShan DL, Kessler ML, et al. A computer-controlled conformal radiotherapy system I: Overview. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1995;33(5):1139-1157.
138. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase 1 dose-escalation study. *The Journal of urology*. 1994;152(5):1792-1798.
139. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(4):1124-1129.
140. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;176(4):1415-1419.
141. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiotherapy and oncology*. 2006;78(2):119-122.
142. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):104-109.
143. Berlin A, Ramotar M, Santiago AT, et al. The influence of the “cancer” label on perceptions and management decisions for low-grade prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2023;115(11):1364-1373.
144. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2014;24(3):288-292.
145. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(8):1650-1659.
146. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):932-942.
147. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided nihai prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6-19.
148. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World journal of urology*. 2006;24:289-295.
149. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016;94(4):667-674.
150. van der Poel HG, van den Bergh RC, Briers E, et al. Reply to Massimo Valerio, Mark Emberton, and Hashim U. Ahmed's Letter to the Editor re: Henk G. van der Poel, Roderick

- CN van den Bergh, Erik Briers, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74: 84-91. *European Urology*. 2018;75(2):e23-e24.
151. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *European urology*. 2006;50(5):927-934.
152. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2015;19(49):1.
153. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nature clinical practice Oncology*. 2007;4(11):632-642.
154. Crawford ED, Barqawi A, Tempany C, et al. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology*. 2007;21(1):27-27.
155. Stevens DJ, Sooriakumaran P. Oligometastatic prostate cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2016;17:1-8.
156. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 1990;17(4):853-866.
157. Şahin H, Deliktaş H. Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar. *Üroonkoloji Bülteni*. 2015;14(2).
158. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(5):479-505.
159. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: risk stratification, shared decision making, and care options. *The Journal of urology*. 2018;199(3):683-690.
160. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline amendment 2018-2019. *The Journal of urology*. 2019;202(3):533-538.
161. Desmond A, Arnold A, Hastie K. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia technique, results and implications. *British journal of urology*. 1988;61(2):143-145.
162. Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *The Journal of urology*. 1985;133(4):620-621.
163. Farrugia D, Ansell W, Singh M, et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU international*. 2000;85(9):1069-1073.
164. Pagliarulo V. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Molecular & Diagnostic Imaging in Prostate Cancer: Clinical Applications and Treatment Strategies*. 2018:1-30.
165. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2974-2986.

166. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The lancet oncology*. 2014;15(10):1147-1156.
167. Daskivich TJ, Oh WK. Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2006;16(3):173-178.
168. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-1512.
169. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154.
170. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*. 2010;183(2):433-440.
171. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, et al. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future oncology*. 2009;5(10):1555-1584.
172. De Nunzio C, Pastore AL, Lombardo R, et al. The new Epstein gleason score classification significantly reduces upgrading in prostate cancer patients. *European journal of surgical oncology*. 2018;44(6):835-839.
173. Bakavičius A, Drevinskaitė M, Daniūnaitė K, et al. The impact of prostate cancer upgrading and upstaging on biochemical recurrence and cancer-specific survival. *Medicina*. 2020;56(2):61.