



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ α ve β ' NİN
BİYOKİMYASAL REKÜRRENSE ETKİSİNİN ANALİZİ

Dr. Yavuz Mert AYDIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ α ve β ' NİN
BİYOKİMYASAL REKÜRRENSE ETKİSİNİN ANALİZİ**

Dr. Yavuz Mert AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Burhan COŞKUN

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
Summary	vi
Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Prostat Bezinin Anatomisi.....	3
Prostat Bezinin Gelişimi ve Hormonal Kontrolü.....	4
Östrojenin Onkojenik Etkileri.....	5
Prostat Kanseri.....	6
Epidemiyoloji.....	6
Etiyoloji.....	10
Ailesel ve Genetik Faktörler.....	10
Metabolik Sendrom ve Obezite.....	11
İrk ve Coğrafya.....	12
Diyet.....	12
Yaş.....	13
Kadmiyum Maruziyeti.....	13
Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar.....	13
Prostat Kanserinin Klinik Prezantasyonu ve Tanısı.....	13
Prostat Tümörlerinin Patolojisi.....	15
Prostat Kanserinin Evrelemesi.....	17

Lokalize Prostat Kanserinin Tedavisi.....	21
Ertelenmiş Tedavi.....	21
Radikal Prostatektomi.....	23
Radyoterapi.....	24
Hormonoterapi.....	26
Radyoterapi + Hormonoterapi.....	27
Brakiterapi.....	28
Geliştirilme Aşamasında Olan Tedaviler.....	29
Lokalize Prostat Kanserinde Risk Gruplarına Göre Tedavi Stratejileri.....	30
Düşük Riskli Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi.....	30
Orta Riskli Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi.....	31
Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Prostat Kanserinde Tedavi.....	31
Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi.....	33
Radikal Prostatektomi Sonrası Kurtarma Radyoterapisi.....	33
Radikal Prostatektomi Sonrası Kalıcı PSA Saptanması Durumunda Uygulanacak Tedaviler.....	34
Küratif Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Saptanması Durumunda Uygulanacak Tedaviler.....	35
Gereç ve Yöntem	37
Hasta Seçimi ve Grupların Belirlenmesi.....	37
İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi ve Sonuçlarının Değerlendirmesi.....	39
İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi.....	39
İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	40

İstatistiksel Analiz.....	40
Bulgular	42
Tartışma ve Sonuç	47
Kaynaklar	51
Şekiller ve Tablolar.....	64
Kısaltmalar.....	65
Özgeçmiş	69
Teşekkür	72

ÖZET

Giriş: Prostat kanseri 50 yaşından itibaren erkeklerde en sık görülen ve başlıca androjen bağımlı bir kanser türüdür. Ancak prostat kanseri gelişiminde östrojenin de etkili olduğu gösterilmiştir. Östrojen reseptör alt tiplerinin nonmetastatik prostat kanseri hastalarındaki etkisi açısından literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışma östrojen reseptörlerinin nonmetastatik prostat kanserinde, cerrahi sonrası biyokimyasal rekürrens üzerine etkisinin olup olmadığını göstermek için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2011 ile 31.12.2019 tarihleri arasında laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan 514 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tıbbi kayıtlarına ulaşılamayan, cerrahi sonrası patolojisi pT4 olan, cerrahi sınırı pozitif olan, lenf nodu tutulumu olan ve adjuvan hormonoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar çalışmadan dışlandı. Biyokimyasal rekürrens olan hastalar belirlendi. Kontrol grubu biyokimyasal rekürrens üzerine etkisi kanıtlanmış parametrelerin dahil edildiği "Propensity Score Matching" yöntemi ile 1:2 oranında oluşturuldu. İki gruptaki hastaların spesmenlerine östrojen α ve β antikoru kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı. Biyokimyasal rekürrense etkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. Lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan değerler ile sağkalım analizi uygulandı.

Bulgular: Medyan takip süresi 69,7 (30-130) ay idi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri açısından iki grup arasında fark yoktu ($p; >0,05$). Lojistik regresyon analizinin sonucunda ER α negatif boyanıp ER β pozitif boyanma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0,048$) ve bu grupta biyokimyasal rekürrens riskinin 5,8 kat azaldığı saptandı. Ayrıca bu grupta 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı (%85,7' ye %66,1) anlamlı olarak daha yüksekti ($p: 0,031$).

Sonuç: Östrojen reseptörlerinin biyokimyasal rekürrens için prediktif değeri mevcuttur. Ayrıca ER α negatif boyanıp ER β pozitif boyanan grupta 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı anlamlı olarak daha iyidir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, östrojen reseptörü, laparoskopik radikal prostatektomi, biyokimyasal rekürrens.

SUMMARY

Introduction: Prostate cancer is the most common and mainly androgen-dependent cancer in men over 50 years of age. However, some studies show that estrogens also have an effect on the development of prostate cancer. The aim of this study is whether estrogen receptors have an effect on the biochemical recurrence after surgery with non-metastatic prostate cancer.

Material & Methods: The data of 514 patients who underwent laparoscopic radical prostatectomy between 01.01.2011 and 31.12.2019 were retrospectively evaluated. The exclusion criteria are: lack of clinical follow-up data, pathology result of pT4 after surgery, positive surgical margin, lymph node involvement and adjuvant hormonal therapy and/or external beam radiotherapy. Patients with biochemical recurrence were identified. The control group was formed with the "Propensity Score Matching" method of 1:2 ratio, which included the parameters with proven effects on biochemical recurrence. Immunohistochemical staining was applied to the pathology specimens of the two groups using estrogen α and β antibodies. Logistic regression analysis was performed to determine the risk factors. Survival analysis was performed with the variables found to be significant in the logistic regression analysis.

Results: Median follow-up was 69.7 (30-130) months. There was no difference between the two groups in terms of clinicopathological features ($p > 0.05$). In logistic regression analysis, both ER α - and ER β + staining was statistically significant ($p: 0.048$). In the survival analysis, the 5-year biochemical recurrence free survival (85.7% vs. 66.1%) was significantly higher in this group ($p: 0.031$)

Conclusion: Estrogen receptors have a predictive value in biochemical recurrence. In addition, the 5-year biochemical recurrence free survival rate is significantly better in both ER α - and ER β + staining group.

Keywords: Prostate cancer, estrogen receptor, laparoscopic radical prostatectomy, biochemical recurrence.

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), 50 yaşından büyük erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en sık 5. Sebebidir (1). PK'nin tahmini yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (TYSEİO) İsveç' te 100 000' de 100, Amerika Birleşik Devletleri'nde 72, Almanya'da 66, Rusya'da 43, Çin' de 10, Hindistan'da 5 civarındadır (1). PK'nin epidemiyolojisinin belirgin coğrafi, etnik ve ırksal fark olması, etiyojisinin ve risk faktörlerinin multifaktöriyel olmasıyla ilişkilidir. Bu faktörler başlıca; ailesel ve genetik faktörler, ırk, yaş, metabolik sendrom, diyabet, kolesterol yüksekliği, obezite, diyet faktörleri, Gonore ve HPV-16 enfeksiyonu, kullanılan medikal tedaviler, yüksek dozda Kadmiyum maruziyeti, sigara, androjenler ve östrojenik etki olarak sıralanabilir (2).

Başlıca androjenler ile kontrol edilen prostat bezinin gelişiminde östrojenlerin de rol oynadığı gösterilmiştir (3). Östrojen hormonu etkilerini hücre çekirdeğinde bulunan östrojen reseptörü alfa ($ER\alpha$) ve sitoplazmada bulunan östrojen reseptörü beta ($ER\beta$) adı verilen reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (3). Prostat hücrelerinin proliferasyonu $ER\alpha$ aktivasyonu ile uyarılırken, $ER\beta$ aktivasyonu ile inhibe edilir (4). $ER\alpha$ ' nın prostatik stromal hiperplazi, benign prostat hiperplazisi (BPH), inflamatuvar hücre infiltrasyonu, skuamöz metaplazi ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) gelişiminde rol oynadığını gösterilmiştir (5-7). Ayrıca yüksek dereceli PİN' den PK' ne malign transformasyon sürecinde $ER\alpha$ ' nın displastik değişikliklerin olduğu hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (8). $ER\beta$ ' nın ise anti-proliferatif, anti-invaziv, anti-inflamatuvar ve pro-apoptotik etki gösterdiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (9-13). Bu bilgiler ışığında prostat hücreleri için; $ER\alpha$ ' nın onkojenik etki gösterdiğini ve bunun aksine $ER\beta$ ' nın ise anti-onkojenik etki gösterdiği söylenebilir.

ER α ve ER β ' nin PK üzerine etkileri için birçok pre-klinik çalışma varken, klinik çalışma olarak ve metastatik olmayan PK hasta grubunu içeren bildiğimiz kadarıyla üç çalışma vardır (14-16). Bu yayınların birbirleri ile çelişen sonuçları mevcuttur. Bu çalışma; literatürdeki bu belirsizliği aydınlatmaya katkı sağlamak ve östrojen reseptörlerinin metastatik olmayan prostat kanseri hastalarında, laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) sonrası biyokimyasal rekürrens (BKR) gelişimi üzerine etkisinin olup olmadığını göstermek için planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Anatomisi

Erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat bezi, pelvis boşluğunda ürogenital diyaframın üstünde alan 4×3×2 cm boyutlarında yaklaşık 20 gr ağırlığında olan glandüler ve fibromüsküler bir organdır (17). Basis prostatae kraniyal kısımda bulunan mesane boynunun oturduğu kısmıdır. Apex prostatae ise kaudalde membranöz üretraya bağlanan kısmıdır. Bu iki yapı arasında prostatik üretra bulunur. Prostat bezinin 3 yüzü bulunmaktadır. Facies posterior prostatın arkada rektuma komşu yüzüdür; ayrıca bu yüzde birer çift seminal vezikül (SV), duktus deferens ve ejakülatuar kanallar bulunur. Bir çift ejakülatuar kanal facies posterior' dan prostata girerek prostatik üretrada verumontanum denilen bir yapının sağ ve sol tarafına açılırlar. Facies anterior prostatın simfisis pubis' in hemen arkasında bulunan yüzüdür ve bir çift ligamentum puboprostaticum ile her iki tarafta pubis kemiğinin arkasına tutunur. Ayrıca facies anterior ile simfisis pubis arasında yaklaşık 2 cm ölçüsünde bir mesafe vardır ve bu mesafede Santorini ven pleksusu bulunur. Facies inferolateralis ise prostat bezinin yan taraflarında levator ani kası ile komşu olan kısmıdır (17).

Başlıca a. iliaca interna' nın dalları olan a. vesicalis inferior ve a. rectalis mediana ile beslenen prostat bezinin venöz dönüşü ise prostatın alt ve yan taraflarında oluşan plexus prostaticus denilen bir venöz ağ ile v. iliaca interna' ya olur. Prostat bezinin lenfatik drenajı ise internal iliak, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına olur. Prostat bezinin parasempatik sinirleri n. splanchnici pelvici' den (S2-4), sempatik sinirleri ise plexus hypogastricus inferior' dan (L1-2) gelir (17).

2.2. Prostat Bezinin Gelişimi ve Hormonal Kontrolü

Prostat bezi, insanlarda gebeliğin 10. haftasında ürogenital sinüsün orta kısmından gelişen epitelyal tomurcukların mezenkime invazyonu sonucunda gelişir (18). Prostat bezinin duktal uzama ve dallanması için bu epitelyo-mezenkimal etkileşim gereklidir. Bu etkileşim öncesi gerçekleşmesi gereken epitelyal tomurcuklanma ise kesinlikle androjen bağımlıdır. Androjenler bu aşamada prostatik epitel gelişimini indükleyen fibroblast büyüme faktörü-10 (FGF-10) salgılanmasını artırarak etki ederler (19). Androjenler sadece bu aşamada etkili olmayıp aynı zamanda prostatın gelişmesi, varlığının devamlılığı ve salgı fonksiyonları için de mutlak gereklidir.

Başlıca androjen testosterondur ve testis Leyding hücrelerinde hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormon uyarısı sonucu sentezlenir. Erişkin bir erkekte dolaşımdaki androjenin %95'i testiküler kaynaklı testosterondur. Kalan %5' lik oranını ise zayıf androjenik etkisi olan adrenal kaynaklı androstenedion oluşturur. Plazmadaki testosteron, prostat dokusunda bulunan 5 alfa redüktaz enzimi ile çok daha potent bir androjen olan dehidrotestosterona dönüştürülerek hücresel düzeydeki etkisini gösterir. Adrenal kaynaklı androjenlerin ise prostat bezinin gelişimi üzerindeki etkisi önemsenmeyecek kadar azdır (18).

Erkek cinsiyette, plazmada bulunan testosteron, yağ dokusu, karaciğer, beyin ve testislerde bulunan aromataz enzimi ile başlıca östrojen olan östradiole dönüştürülür (3,18). Östrojen dişilerde uterus, over ve meme gelişiminde önemli olduğu gibi erkeklerde de prostat gelişiminde önemli rol oynamaktadır (3). Östrojen bu etkilerini hücre çekirdeğinde bulunan ER α ve sitoplazmada bulunan ER β adı verilen reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (3). ER α ve ER β ' nın sinyali mezenkimde etkindir ve mezenkimal büyüme faktörlerini regüle ederler. Bunların başında Kemik Morfojenik Proteini (BMP7) ve Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) gelir ve aktifleştiklerinde prostatın dallanma morfolojisini baskırlar (4). ER α aktivasyonu ile BMP7 sinyali inhibe edilir ve böylelikle prostat bezinin gelişimi indüklenmiş olur (4).

Bunun aksine ER β aktivasyonu ise TGF- β salınımını arttırarak prostatın gelişimini sınırlandırır (4).

2.3. Östrojenin Onkojenik Etkileri

Erken yaşta östrojene veya östrojenik etkiye sahip endokrin bozuculara maruziyetin prostat dokusunda kanser gelişimi için artmış duyarlılığa neden olduğu ve PK gelişiminde östrojenik etkinin yaşamın kalanında devamı veya östrojene kümülatif maruziyetin de bir etkisi olduğu düşünülmektedir(3). Bir önceki bölümde anlatıldığı üzere ER α ' nın prostat büyümesini uyarıcı, ER β ' nın ise inhibe edici özelliği bulunmaktadır. Ricke ve arkadaşları (20) fareler üzerinde yaptıkları deneylerinde, aromataz enzimi ekspresyonu engellenmiş farelerde östradiolün üretiminin azaldığını ve kontrol grubuna göre PK insidansının azaldığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada östrojenin hangi reseptör alt tipinin bu etkiden sorumlu olduğunu tespit etmek amacıyla sadece ER α veya ER β ekspresyonu engellenmiş farelerle kontrol grubu karşılaştırılmış ve ER β ekspresyonu engellenmiş farelerde kontrol grubuna benzer şekilde biyokimyasal ve histolojik karsinogenez gözlenirken, ER α ekspresyonu engellenmiş fare grubunda PK patolojisi saptanmadığı bildirilmiştir (20). Bu bulgular ışığında östrojenin ER α reseptörü üzerinden PK patogeneze katkı sağladığı ve ER α ' nın blokajının PK' ne ilerlemeyi azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

Başka bir görüşe göre östrojen, PK gelişimi üzerine etkisini direkt değil de testosteron ile birlikte sinerjik etki ederek göstermektedir. Yapılan hayvan deneylerinde sadece düşük doz testosterona maruz bırakılan sıçanlarda PK gelişimi %35-40 arası iken, testosterona östradiol eklendiğinde bu oran %100'e çıkmaktadır (3). Wen-Yang Hu ve arkadaşları (21) insan prostatik kök hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, bu hücrelerin östrojenden etkilendiklerini ve östrojenin testosteron varlığında insan prostat epiteli için karsinojenik etki gösterdiğini kanıtladılar.

Potent östrojenik etki gösteren sentetik bir analog olan dietilstilbestrol' a (DES) intrauterin maruziyet erkek ürogenital sisteminde kriptorşidizm, testiküler hipoplazi, prostat gelişim anomalileri, prostatik utrikul anomalileri ve rodent çalışmalarında gösterildiği üzere PK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (3). Yine plastik ve epoksi reçine gibi malzemelerde bulunan sentetik bir östrojenik bozucu olan bisfenol A (BPA) maruziyeti ise erken başlangıçlı prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir (22).

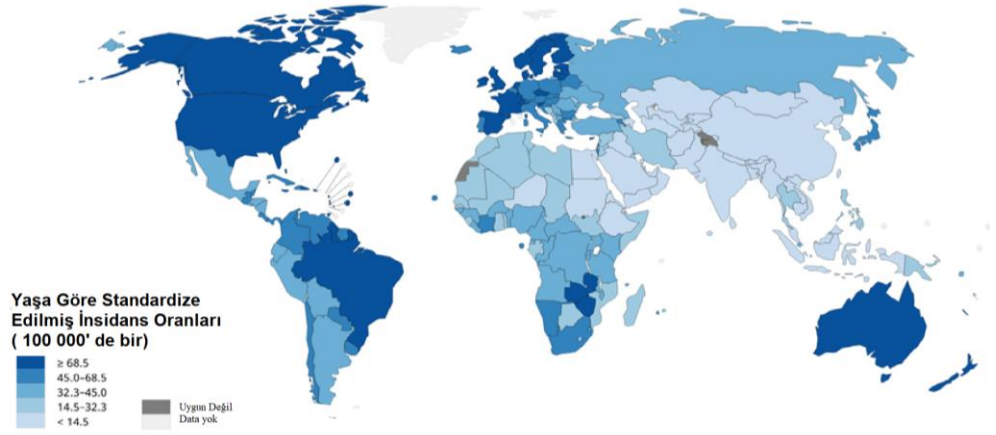
Obez hastalarda daha fazla miktarda olan adipoz doku, daha fazla aromataz aktivitesini de beraberinde getirmektedir. Ayrıca obez hastalarda yüksek olan insülin direnci de aromataz aktivitesini arttırmaktadır (23). Artan aromataz aktivitesine paralel olarak östradiol konsantrasyonu da artmaktadır. Bazı çalışmalarda obezitenin daha agresif PK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Laukkanen ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptıkları popülasyon çalışmasında vücut kitle indeksi (VKİ) $>27 \text{ kg/m}^2$ olan obez erkeklerde metabolik sendrom ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir (24). Bir başka çalışmada Gross ve arkadaşları (25) daha yüksek VKİ' nin daha yüksek patolojik evre ve ekstrakapsüler yayılım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada obez hastaların kanserli olmayan prostat bölümlerinde ER α ve aromataz ekspresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (25).

2.4. Prostat Kanseri

2.4.1. Epidemiyoloji

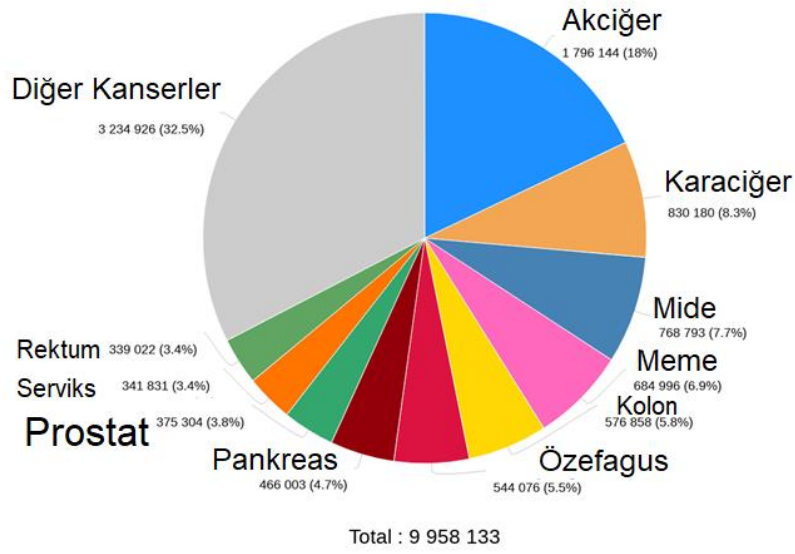
Global kanser istatistikleri (GLOBOCAN) 2020 yılı verilerine göre PK; 100 000'de 30,7 olan TYSEİO ile Dünya genelinde meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (1). PK 50 yaşından itibaren erkeklerde en sık görülen kanser olma özelliğini taşımakla beraber görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır (1). PK' nin TYSEİO 50 yaş ve üzerinde 100 000' de 151, 70 yaş ve üzeri popülasyonda ise 100.000' de 354 seviyesine çıkmaktadır (1).

PK' nin TYSEİO Dünya genelinde ciddi heterojenite göstermektedir. Kuzey Amerika Ülkeleri (Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada), İskandinav Ülkeleri (Norveç, İsveç ve Finlandiya) ve Avustralya' da PK' nin TYSEİO 100 000'de 68,5' in üstünde iken Çin, Moğolistan, Kazakistan, Hindistan, Mısır, Etiyopya ve Nijer PK' nin TYSEİO' nun 100 000'de 14,5'in altında olduğu ülkelerdir (Şekil-1) (1). Yaşam boyu PK'ne yakalanma olasılığı Dünya genelinde 1:18 (%5,5) iken, gelişmiş ülkelerde 1:9 (%11,1) seviyelerine yükselmekte ve gelişmemiş ülkelerde ise 1:52 (%1,9) seviyelerine kadar gerilemektedir (2).

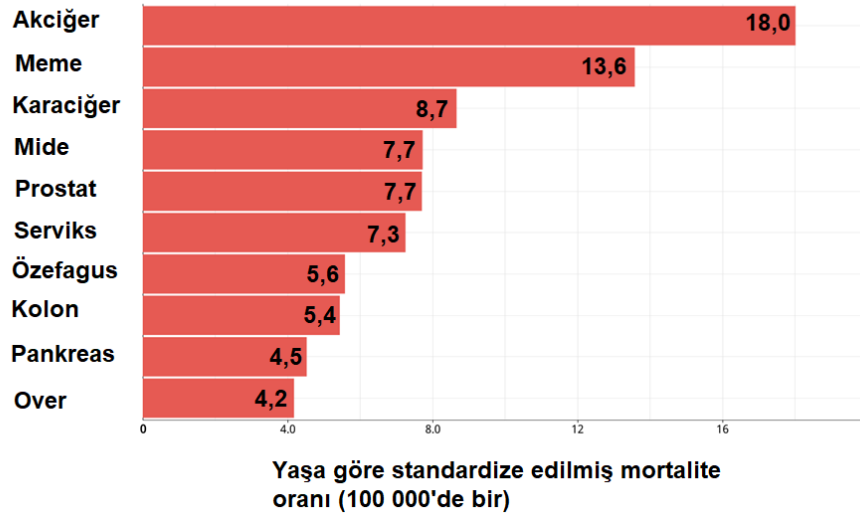


Şekil-1: Dünya genelinde PK' nin TYSEİO' sunun dağılımı (1).

PK'nin Dünya genelindeki 2020 yılı prevalansı 1 193 715 olarak tespit edilmiş olup PK cinsiyet ayrımı yapılmaksızın bakıldığında %8,8' lik bir oranla 2 sırada bulunurken, sadece erkek popülasyonuna bakıldığında ise %17,2 'lik bir oranla en sık görünen kanser türü olmuştur (1). PK yüksek olan insidans ve prevalansına rağmen; 2020 yılında bildirilen 375 304 ölüm vakası ile kansere bağlı ölümlerde akciğer, karaciğer, mide, meme, kolon, özefagus ve pankreas kanserinin ardından 8. sırada yer almaktadır (şekil-2) (1). Yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranlarına bakıldığında ise PK 5. sıraya çıkmaktadır (Şekil-3) (1).



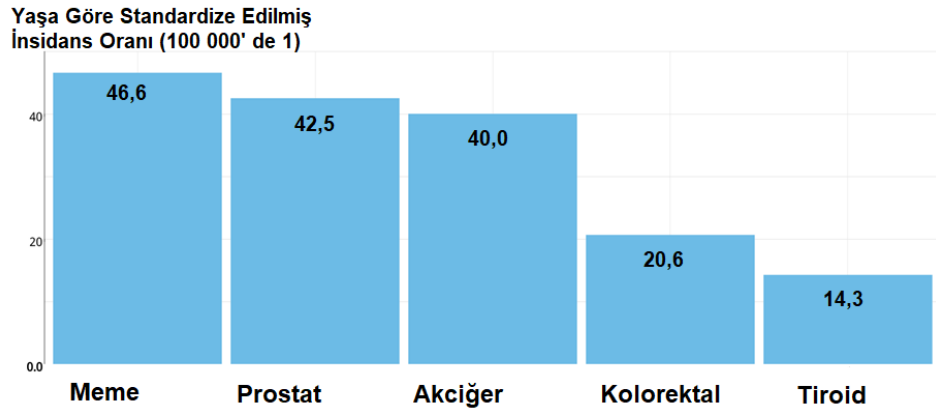
Şekil-2: Dünya genelinde 2020 yılında gerçekleşen kansere bağlı ölümlerin kanser türlerine göre sıralanışı (1).



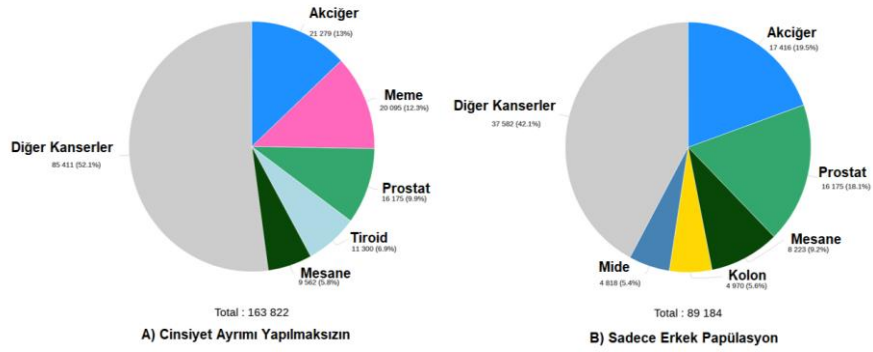
Şekil-3: Dünya genelinde 2020 yılında kansere bağlı gerçekleşen ölümlerin yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranının kanser türlerine göre dağılımı (1).

Türkiye' de Zorlu ve ark. (26) yaptıkları çalışmalarında 2008-2009 yılları arasındaki PK'nin TYSEİO' sunu 100 000' de 35, median tanı yaşını ise

68 olarak rapor etmişlerdir. 2020 GLOBOCAN verilerine bakıldığında ise bu oranın 100 000' de 42,5 olduğu görülmektedir (1). PK bu TYSEİO ile Türkiye' de meme kanserinin ardından 2. sıklıkta görünen kanser olmuştur (Şekil-4) (1). PK'nin Türkiye' deki 2020 prevalansı 16 175 olarak tespit edilmiştir ve böylelikle PK Türkiye 2020 yılı kanser prevalansı listesinde akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sırada, sadece erkek popülasyonuna bakıldığında ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almıştır (Şekil-5) (1).



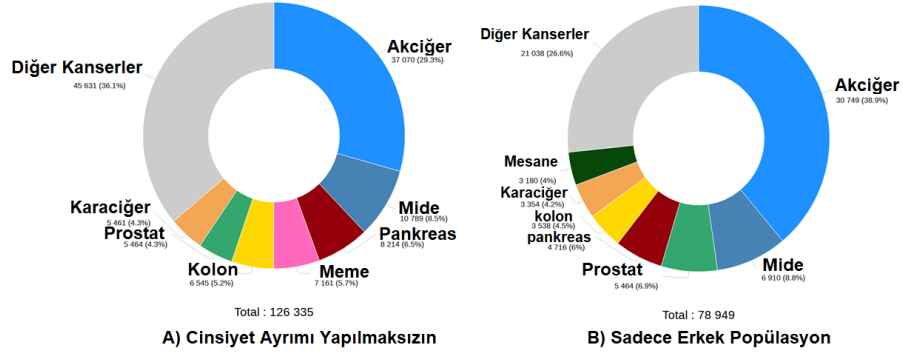
Şekil-4: Türkiye' de TYSEİO 'ya göre kanser türleri dağılımı (1).



Şekil-5: Türkiye' de 2020 yılı kanser prevalansları (1).

2020 yılında Türkiye' de PK' ne bağlı 5 464 ölüp gerçekleşmiş olup tüm kanserler içindeki oranı %4,3 olarak bulunmuştur (1). Sadece erkek

popülasyonu değerlendirmeye alındığında bu oran %6,9' a çıkmaktadır (Şekil-6) (1).



Şekil-6: Türkiye' de 2020 yılında kansere bağlı gerçekleşen ölümlerin dağılımı (1).

2.4.2. Etiyoloji

PK' nin etiyojisi henüz tamamıyla aydınlatılamamıştır. Ayrıca PK etiyojisinin multifaktöriyel olduğu söylenebilir. Bu faktörler başlıca; ailesel ve genetik faktörler, ırk, yaş, metabolik sendrom, diyabet, kolesterol yüksekliği, obezite, diyet faktörleri, Gonore ve İnsan Papilloma Virüsü 16 (HPV-16) enfeksiyonu, kullanılan medikal tedaviler, yüksek dozda Kadmiyum maruziyeti, sigara, androjenler ve östrojenik etki olarak sıralanabilir (2). PK insidansının düşük olduğu bölgelerden yüksek olduğu bölgelere göç eden erkeklerde prostat kanseri insidansının artması çevresel faktörlerin PK riskini arttırabileceği görüşünü güçlendirmiştir. PK etiyojisi genellikle sporadik, ailesel ve kalıtsal olarak sınıflandırılır. Tüm PK vakalarının %85'lik bir kısmını sporadik PK oluştururken, ailesel ve kalıtsal PK ise %15'lik bir oranı temsil eder (18).

2.4.2.1. Ailesel ve Genetik Faktörler

Ailesel ve kalıtsal PK terimleri çoğunlukla birbirlerinin yerine kullanılmakta beraber aslında farklı anlamlar içermektedir. Ailesel PK kalıtsal PK terimini kapsamaktadır ve temelde ailesinde kanserden etkilenen birden

fazla akrabası olan hastaları tanımlamak için kullanılır (18). Zeegers ve ark. (27) çalışmasına göre bir kişinin PK' ne yakalanma riski ; babasında PK olması durumunda 2,17 kat, kardeşinde PK olması durumunda 3,37 kat, 65 yaşından daha erken tanı almış birinci derece akrabasında PK olması durumunda 3,34 kat, ikiden fazla birinci derece akrabasında PK olması durumunda 5,08 kat ve ikinci derece akrabasında PK olması durumunda ise 1,68 kat artmaktadır. Aile bireylerinin benzer hayat tarzı olması ve benzer çevresel faktörlere maruz kalması ailesel PK' nin bir nedeni olabilir (28). Oysaki kalıtsal PK' inde vakalar tipik olarak daha erken yaşta tanı alırlar ve vakaların görülmesi Mendel' in kalıtım modeline uyar (28).

Literatüre bakıldığında PK tanısı alan hastaların %15-17,2 arasında değişen oranlarda genetik mutasyon taşıdıkları bildirilmiştir (29,30). Bu genlerden başlıcaları; BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN ve TP53' tür (2). Bu genlerden en sık görünenleri sırasıyla verildiğinde; BRCA2 (%5,35- 4,5), CHEK2 (%2,2- 1,9), ATM (%1,8- %1,6) ve BRCA1 (%1,1- 0,9) şeklindedir (29,31). Ayrıca BRCA1/2 mutasyonuna sahip olan PK vakalarının, mutasyonları taşımayan vakalara göre daha agresif ilerlediği, daha ileri patolojik ve klinik evrede oldukları, daha erken tanı aldıkları ve daha ölümcül oldukları bildirilmiştir (2).

2.4.2.2. Metabolik Sendrom ve Obezite

Bel çevresi ölçüsü yüksekliği, hipertansiyon, glikoz intoleransı ve dislipidemi (trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü) ile karakterize olan metabolik sendromun tanısı için bu kriterlerden en az üçünün sağlanması gerekmektedir. Metabolik sendromun PK ile zayıf yada anlamlı olmayan ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar olmakla beraber, PK riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (32,33). Ancak Esposito ve ark. (33) metabolik sendrom kriterlerinden hipertansiyon ve bel çevresi ölçüsü yüksekliğinin tek başına olduğunda PK riskini arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Obezitenin PK riskini arttırdığı ve daha ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (24,25). Ayrıca yağ alımının

azaltılması, egzersiz miktarının artırılması gibi obezitenin kontrolünde rol oynayan yaşam tarzı değişikliklerinin PK riskini azaltabileceği gösterilmiştir (18). Obezitenin PK patogenezindeki yerini aydınlatılmak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bazı yazarlar obezitenin oksidatif stresi artırarak PK patogenezine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Bunun haricinde artmış insülin direnci ve artmış östradiol seviyelerinin obez hastalarda artmış PK riskine neden olduğunu destekleyen görüşler de mevcuttur. Ayrıca obez hastalarda serum PSA düzeylerinin daha geç yükseldiği için daha az biyopsi yapıldığını bu yüzden kanserin daha geç tanı aldığından dolayı daha ileri evrede yakalandığını destekleyen bir görüş de vardır (18).

2.4.2.3. Irk ve Coğrafya

PK riski ırk ve coğrafyaya göre değişkenlik gösterir. Bu duruma ırklar arasındaki genetik farklılıklar, değişen çevresel faktörler ve farklı sağlık sistemi standartlarının yol açtığı düşünülmektedir (34). TYSEİO; en yüksek olarak Kuzey/Batı Avrupa, Avustralya, Kuzey Amerika ve Güney Amerika' da görülürken, Asya ve Kuzey Afrika' da en düşük seviyede görülmektedir.

2.4.2.4. Diyet

PK ile ilgili eksojen faktörlerin arasında başlıca diyet yer almaktadır. Bostwick ve ark. (34) özellikle çoklu doymamış yağ tüketimi ile PK insidans ve mortalitesinin arttığını savunmaktadırlar. Bu çalışmaya göre alttaki patoloji; artan yağ oranına bağlı değişen hormonal profil olabileceği gibi bu yağların metabolizması sırasında ortaya çıkan oksidatif strese bağlı da olabilir (34). Ancak daha sonra yayınlanan bir meta analizde uzun zincirli çoklu doymamış omega 3 yağ asitleri ile PK arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (35). Buna rağmen kızarmış gıdalar ile PK riski arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (36). Kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile PK arasında ilişki bulunamamışken süt ürünleri ile alınan protein ile PK arasında zayıf bir ilişki tespit edilmiştir (37,38). Alkol ile PK arasında doz bağımlı bir ilişki tespit edilmiş olup yüksek doz (haftada 14 içkiden fazla) alkol alımı gibi alkolden tamamen kaçınmanın da PK

riskini arttırdığı tespit edilmiştir (39). Domateste bulunan likopen ve soyada bulunan fitoöstrojenlerin prostat kanseri riskini azalttığı kanıtlanmıştır (40,41).

2.4.2.5. Yaş

PK' nin görülme sıklığı yaş arttıkça artmaktadır. Tanıda median yaş 68 olarak bildirilmiştir ve hastaların çoğu 65 yaş üzerindedir (18). Otopsi serilerinin yer aldığı bir sistematik derlemede 30 yaşın altında PK görülme yüzdesi %5 olarak bulunmuş ve bu oran 79 yaş üzerinde %59' a ulaşmıştır (42). Ayrıca yaş arttıkça daha andiferansiye ve ileri evre hastalık riskinin de arttığı gösterilmiştir (43).

2.4.2.6. Kadmiyum Maruziyeti

Kadmiyum (Cd) maruziyeti kandaki androjen seviyelerini arttırdığı ve hücresele düzeyde oksidatif strese yol açtığı için PK patogenezi ne neden olmaktadır (18). Cd' a metal endüstrisinde çalışan bireyler yüksek dozda maruz kalmaktadır. Toplumda ise en sık maruziyet yolu sigaradır ve maruz kalınan doz metal işçilerine kıyasla çok daha azdır. Cd' a mesleki maruziyetin PK riskini anlamlı şekilde arttırdığı ancak; bu ilişkinin mesleki olmayan düzeydeki maruziyette görülmediği bildirilmiştir (44).

2.4.2.7. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile PK arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle Gonore ve HPV-16 enfeksiyonları ile PK riskinin arttığı gösterilmiştir (45,46).

2.4.3. Prostat Kanserinin Klinik Prezantasyonu ve Tanısı

Prostat bezi, periüretral bölgede olan transizyonel zon, prostatın bazal kısmında kalan seminal veziküllere komşu santral zon ve prostatın kalan kısımlarını oluşturan periferal zon olmak üzere 3 ayrı zonda incelenmiştir (47).

McNeal 1978 yılında BPH' in transizyonel zondan geliştiğini göstermiştir (48). Prostat kanserlerinin ise %70 periferel zondan gelişir, bunu yaklaşık %20-25' lik bir oranla transizyonel zon izler ve santral zonda ise PK gelişimi son derece nadirdir. Bu nedenle PK çoğunlukla erken evrede asemptomatik seyrederek. Semptomlar genellikle lokal ileri hastalarda prostatın üriner sisteme doğru büyümesi ile ya da metastatik evrede metastazları bağlı olarak gelişir. Bunlara üriner obstrüksiyon semptomları, obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği, hematospermi, ejakülat volümünde azalma, kemik ağrısı, kemik kırıkları, özellikle vertebra tutulumunda nörolojik belirtiler ve anemi örnek verilebilir (18). Bununla beraber prostatın rektuma doğru büyümesi nedeniyle kabızlık başta olmak üzere gastrointestinal sistem (GİS) semptomları da görülebilir (18).

PK tanısı sıklıkla kanda Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyesinin yükselmesi ve/veya anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulguları varlığında düşünülür. PK düşünülen hastalardan alınan kalın iğne prostat biyopsisinin patolojik değerlendirmesi ile PK tanısı konulur (2).

PSA, prostat tarafından üretilip semene yüksek konsantrasyonda salgılanan ve ejakülat likefaksiyonunda rol oynayan bir serin proteaz enzimidir (49). PSA' nın kullanıma girmesi ile PK tanısında artma olmuş ve hastalık daha erken evrede teşhis edilebilir hale gelmiştir (49). Prostat kanseri, prostatit, BPH, üreteral kateterizasyon, prostat masajı, gibi birçok durumda kanda seviyesi yükselen PSA organ spesifik bir belirteç olup kansere spesifik değildir (2). Bazı hastalarda yüksek PSA düzeylerinde PK tespit edilemezken, bazen de düşük PSA düzeylerinde PK tespit edilebilmektedir. Ayrıca BPH tedavisinde kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörleri düzenli kullanımda PSA düzeyini düşürmektedir. Bu durumlar PSA' nın tanıda kısıtlılıkları olsa da literatüre göre PSA, PK tanısı için PRM ve transrektal ultrasondan daha başarılıdır (50). PSA' nın 1 yıl içindeki artış miktarı olan PSA artış hızı ve PSA' nın serumdaki değerinin ikiye katlanmasına kadar geçen süre olan PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-İKZ) tanıda çoğu zaman ek bilgi sağlamayıp genellikle PK prognozunun birer göstergesidirler (2). PSA ayrıca PK'nin lokal tedavi sonrası rezidü prostat aktivitesi varlığını ve tümör rekürrensini göstermek için de kullanılan bir parametredir (2).

PK PRM ile normal prostat dokusundan daha sert kıvamlı bir nodül olarak hissedilebilir ve bu bir biyopsi endikasyonudur (51). Ayrıca PRM ile tümörün lokal yayılım derecesi de değerlendirilebilmektedir. Ancak negatif bir PRM' nin PK tanısını dışlamayacağı unutulmamalıdır.

Son yıllarda PK tanısında multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MPMRG) yöntemi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. MPMRG kullanılması ile tanı duyarlılığın artmasına ek olarak gereksiz sistematik biyopsilerin önlenmesi sayesinde, PK tanı ve tedavisinde yaşanan gecikmeler önlenmiştir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2021 PK kılavuzunda daha önce biyopsi yapılmamış PK şüphesi olan ve negatif biyopsi sonucu olup PK şüphesi devam eden hastalara MPMRG çekilmesi güçlü öneri derecesi ile önerilmektedir (2).

2.4.4. Prostat Tümörlerinin Patolojisi

Donald F Gleason kendisi tarafından 1974 yılında tanımlanan Gleason derecelendirme sisteminin, klinik evrelemeye ek olarak kullanılmasının kanser prognozunu belirlemede katkı sağladığını belirtmiştir (52). Bu tarihten günümüze gelindiğinde, Gleason Sistemi patoloğlar tarafından en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi olmuştur ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından 2005 ve 2014 yıllarında modifiye edilmiştir.

Gleason Sistemi; mikroskopun küçük büyütme alanında değerlendirilen tümör bezlerinin yapısal özelliklerine göre sınıflandırılması temeline dayanır (52). Tümör bezlerine farklılaşma derecelerine göre 1 (en iyi diferansiye) ile 5 (en köyü diferansiye) arasında değişen skorlar verilir (tablo-1) (52). Hem baskın he de sekonder patern tespit edilir ve patoloji raporunda belirtilir. Hem primer hem de sekonder patern prognozu etkilemektedir (18).

ISUP 2005 yılında yayınladığı Modifiye Gleason Sistemi ile başlıca; Gleason patern 1 ve 2' nin kullanılmamasını, iğne biyopsilerinde tersiyer patern varlığında en baskın 2 paternin değil en baskın ve en kötü paternin verilmesini, Radikal prostatektomi (RP) spesmenlerinde ise tersiyer paternin

ayrı verilmesini önermiştir (53). 2014 ISUP derecelendirme sistemi ise Gleason skoru (GS) değerlerini 1' den 5' e kadar değişen şekilde sınıflayarak kullanılmasını önermiştir (tablo-2) (54). Bu sayede hem en iyi farklılaşmış PK' nin GS' sinin 6 olması anormalliği ortadan kaldırılmış hem de GS 7 (3+4) ve 7 (4+3) arasındaki klinik ayırım daha iyi vurgulanmıştır (2,54).

Tablo -1: Gleason derecelendirme sistemi (52).

Grade 1	İyi farklılaşmış, nispeten düzgün sınırlı, kitleler halinde paketlenmiş, tek tip bezler
Grade 2	İyi farklılaşmış ancak daha değişken ve hafifçe aralıklı yerleşmiş bezler
Grade 3	Orta derece farklılaşmış, aralıklı infiltratif paternde büyüyebilen, küçükten büyüğe değişebilen, papiller veya kribriform olabilen bezler
Grade 4	Birbiri ile kaynaşmış, sıklıkla soluk hücreli ve düzensiz infiltratif bezler. Böbrek hipernefromuna benzerler
Grade 5	Minimal farklılaşmış, prostatik stromayı diffüz infiltre etmiş, merkezi nekrozlu kribriform veya solid kitleler.

Tablo -2: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 derece grup sistemi.

Gleason Skoru	ISUP Grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3

8 (4+4) (3+5) (5+3)	4
9-10	5

2.4.5. Prostat Kanserinin Evrelemesi

PK tanısı konulduktan sonra, hastalığın yaygınlığını belirlemek, prognoz tayini yapmak ve en doğru tedaviyi belirlemek için evreleme yapılması gerekmektedir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından 2018 yılında oluşturulan TNM sistemi evreleme için kabul görmüştür ve yaygın olarak kullanılmaktadır (tablo -3) (55).

Tablo -3: Prostat kanseri TNM evreleme sistemi (55).

T-Primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör, Non-palpabl
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
T2	Prostat içinde palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki loba da uzanım gösteren tümör
T3	Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör
T3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)

T3b	Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör
N-Bölgesel lenf Dğüümleri	
NX	Bölgesel lenf dğümüleri değeriendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf dğümülerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf dğümünde/dğümülerinde metastaz Var
M-Uzak Metastaz	
MX	Uzak metastaz değeriendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

Organa sınırlı ve lokal ileri PK için preop PSA değeri, GS ve TNM evresi prognozu öngörmede bağımsız risk faktörleridir (56-58). D' Amico ve ark. (57) bu üç parametreyi kullanarak hastaları risk gruplarına ayırdı. Kattan ve ark. (58) yine bu üç parametreyi kullanarak hastaların RP sonrası kür şansını öngörmek için bir nomogram geliştirdiler. Ancak yıllar içinde bu risk sınıflandırma sisteminin ve nomogramın özellikle yüksek ve orta risk gruplarını ayırmada yeterli kaldığı görüldü (59). Günümüzde EAU PK kılavuzunda, EAU tarafından D' Amico ve ark. yaptığı sınıflamayı baz alarak oluşturulan yeni sınıflama sisteminin kullanılması önermektedir (tablo -4) (2).

Tablo -4: Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal rekürrens için EAU risk grupları.

TANIMLAMA		
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk

PSA <10 ng/ mL ve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP gradesi) T3-4 veya cN+
Lokelize			Lokal ileri

GS: Gleason skoru, ISUP: International Society for Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti); PSA: prostat-spesifik antijen, cT: klinik T evresi.

PK risk grupları tablosunda geçen klinik T (cT) evresi terimi ile PRM bulguları kastedilmektedir. Lokalize PK' ni öngörmeye PRM' ye ek Transrektal ultrasonografi (TRUS) da kullanılabilir. Ancak TRUS' un lokalize PK' ni öngörmeye de PRM' ye üstün olmadığı gösterilmiştir (60). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), T3 hastalığı yani; ekstraprostatik yayılım (EPY) ve SV invazyonunu göstermede düşük duyarlılık (%40-62) gösterse de yüksek özgüllüğe (%95) sahiptir (2,61). Duyarlılıktaki bu düşüklük MRG' nin fokal (mikroskopik) EPY saptayamamasından dolayıdır ve yayılma çapının 1 mm' den 3 mm üzerine çıktığında duyarlılığın %14' ten %100'e kadar arttığı gösterilmiştir (62).

PK tanısından sonra lenf nodu (LN) invazyonunun gösterilmesi için bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, kolin pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/BT kullanılabilir. BT ve MRG LN' leri çap ve morfolojilerine göre değerlendirir. Genel bilgilere göre pelviste >8 mm ve pelvis dışında > 10 mm boyutuna ulaşan LN malignite ile ilgili olabilir ama PK için metastatik LN' yi öngören bir eşik değer henüz belirlenmemiştir (2). BT ve MRG' nin metastatik LN göstermedeki duyarlılığı %40' ın altında iken özgüllüğü %98 seviyelerine kadar ulaşmaktadır. EAU risk gruplarına göre düşük ve orta riskli hastalarda BT ' nin LN invazyonunu göstermek için duyarlılığı %1' in altındadır. MRG ve özellikle Difüzyon ağırlıklı Manyetik rezonans görüntüleme (DA-MRG) LN göstermede daha başarılıdır. Ayrıca DA-MRG patolojik boyutta olmayan LN' de de metastazı saptayabilir ama DA-MRG bulgularının negatif olması LN

metastazı olasılığını kesin ekarte ettirmemektedir. Kolin PET/BT' nin, LN metastazını saptamadaki duyarlılığı %62 ve özgüllüğü %92 olarak tespit edilmiştir (63). Prospektif yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre kolin PET/BT' nin duyarlılığı hastalığın riski arttıkça %8,2' den % 71' e çıkmaktadır (64). Bu bulgular ile kolin PET/BT' nin metastatik LN' yi göstermede BT den üstün olduğu söylenebilir. Ancak kolin PET/BT' nin, DA-MRG ile kıyaslandığında bariz bir üstünlüğü olmadığı, hatta bazı çalışmalarda daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir (64,65). Diğer bir görüntüleme yöntemi olan PSMA PET/BT nispeten yeni kullanıma girmiş ve gelecek vadeden bir yöntemdir. Orta ve yüksek riskli hastaların dahil edildiği çeşitli çalışmalarda PSMA PET/BT' nin LN metastazını tespit etme duyarlılığı %41,5 - %77, özgüllüğü %90,9-%97 olarak bildirilmiştir (66,67). Hui Wu ve ark. (68) yayınladıkları bir meta analizde, RP öncesi orta ve yüksek risk gruplarında PSMA PET/BT ve MRG' nin tanıdaki başarısını karşılaştırdılar. Bu metaanalizde PSMA PET/BT' nin LN metastazı tespitinde MRG' ye göre daha duyarlı (%65' e karşı %41) ve daha özgül (%94' e karşı %92) olduğunu tespit ettiler (68). Bir metaanaliz verisine göre; lokal ileri PK hastalarında LN metastazını gösterme oranı konvansiyonel yöntemler ile %5-10 arasında değişmekte iken PSMA PET/BT ile bu oran %32' seviyesine çıkmıştır ve bu bulgu randomize kontrollü bir çalışma ile desteklenmiştir (67,69). Bu bilgiler ışığında, EAU 2021 PK kılavuzu, PSMA PET/BT' nin LN metastazı tespitinde diğer bütün yöntemlere göre daha uygun ve etkin olduğunu belirtmektedir (2). Ancak PSMA PET/BT' nin duyarlılığının serum PSA seviyeleri (PSA \geq 10 ng/ml, <10 ng/ml göre daha duyarlı) ve ISUP derecesine (ISUP \geq 4, ISUP <4' e göre daha duyarlı) göre değiştiği unutulmamalıdır (70).

Kemik metastazlarını taramada en yaygın kullanılan yöntem Teknesyum -99 tüm vücut kemik sintigrafisi (Tc⁹⁹ – TVKS) ' dir ve duyarlılığı %79, özgüllüğü %82 olarak tespit edilmiştir (71). Serum PSA düzeyi, klinik evre ve ISUP derecesi arttıkça Tc⁹⁹ – TVKS' nin kemik metastazını gösterme başarısı artmaktadır (72). Sadece kemik metastazını göstermek için kullanılabilecek bir diğer yöntem F¹⁸ sodyum Florid pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (F¹⁸-NaF PET/BT)' dir. F¹⁸-NaF PET/BT' nin

Tc⁹⁹ – TVKS' ye göre daha duyarlı ama benzer özgülüğe sahip olduğu bildiren çalışmalar olsa da Tc⁹⁹ – TVKS' ne ek klinik bilgi sağlayamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (2). Ancak tüm vücut MRG, Tc⁹⁹ – TVKS' ye göre hem duyarlı hem de özgül olarak bulunmuştur; ayrıca visseral ve LN metastazı göstermek gibi bir artışı vardır (2,73). Hofman ve ark. (69) yaptıkları prospektif, randomize ve çok merkezli proPSMA çalışmasında, yeni tanı almış yüksek riskli PK hastalarında PSMA PET/BT' nin küratif tedavi verilen hastalardaki kullanım faydalarını araştırmışlardır. Bu çalışmada PSMA PET/BT ilk evrelemede Tc⁹⁹ – TVKS ve BT kombinasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek doğruluk, duyarlılık ve özgülük göstermiştir (69). Bu bulgulara göre PSMA PET/BT' nin, yüksek riskli PK hastalarının ilk evrelemede konvansiyel görüntüleme yöntemlerine (Tc⁹⁹ – TVKS ve BT) göre daha uygun ve etkin görüntüleme yöntemi olduğu sonucu çıkartılabilir.

EAU 2021 PK kılavuzu evrelemede; tüm risk gruplarına biyopsi öncesi MRG çektilmesini düşük, düşük risk gruplarına ek görüntüleme yapılmamasını güçlü, orta risk grubuna Tc⁹⁹ – TVKS ve BT çektilmesini düşük, yüksek risk grubuna ise Tc⁹⁹ – TVKS ve BT çektilmesini yüksek öneri düzeyi ile önermekle birlikte, PSMA PET/BT' nin daha doğru evreleme yaptığını belirtmektedir (2).

2.4.6. Lokalize Prostat Kanserinin Tedavisi

PK kliniği, tanı anındaki evreye göre asemptomatik, yavaş büyüyen ve metastaz yapmayan bir seyir gösterebileceği gibi agresif, erken metastaz yapan ve kansere bağlı ölüme yol açan kötü prognostik tipte de seyredebilir. Bu yüzden PK tedavisini risk gruplarına ayırarak incelemek daha doğru olacaktır. Bu bölümde risk gruplarına göre tedavinin detaylarına girmeden önce lokalize PK tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri ana hatları ile incelenecektir.

2.4.6.1. Ertelenmiş Tedavi

PK ertelenmiş tedavisinde aktif izlem (active surveillance) ve bekle gör (watchful waiting) isminde iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Bekle gör stratejisi tanı anında yaşam beklentisi 10 yıldan az olan ve küratif tedavi için uygun olmayan hastalara önerilen konservatif bir tedavi yöntemidir (2). Bu kriterleri karşılayan bütün evredeki hastalara uygulanabilir. Bu yöntemde esas olarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmek amaçlanmıştır. Bunun için hastayı kanser tedavisine bağlı yan etkilerden korumak için aktif tedavi verilmez ve PK'ne bağlı semptomlar gelişene kadar hasta takip edilir. Hasta semptomatik olduğunda ise semptomlara yönelik palyatif tedavi uygulanır.

Aktif izlem ise hemen tedavi gerektirmeyen düşük riskli lokalize PK hastalarına uygulanabilir bir yöntemdir (2). Burada amaç, hastayı tedaviye bağlı oluşacak yan etkilere mümkün oldukça geç maruz bırakmak için sağkalımdan ödün vermeden aktif tedaviyi gerektiği zamana ertelemektir. Bu yöntem ile aktif izleme uygun hastaların üçte ikisi gereksiz tedaviden kurtarılmış olunur (74). Üçte bir hasta ise; hastalığın tekrar sınıflandırılması, evresinin artması ve hasta tercihi nedenleri ile aktif tedavi alır (2).

Aktif izlem için hasta dahil edilme kriterleri EAU 2021 PK kılavuzunda; tümör patolojisi ISUP grade 1, cT1c veya cT2a, PSA <10 ng/ml ve PSA dansitesi <0,15 ng/ml/g olarak belirtilmiştir ancak; biyopsi kor sayısı ve tümör yüzdesi için bir yorum yapılmamıştır (2). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzunda aktif izleme uygunluk için yukardaki kriterlere ek olarak tümörün tüm korlarda %50' den az olması ve 3' ten az korda görülmesi gerektiği bildirilmiştir (74).

Ertelenmiş tedavi konusunda oluşturulan DETECTIVE konsensüsü aktif izlem hastalarının takip protokolünü belirtmiştir (75). Bu protokole göre aktif izlem hastaları; 6 ayda bir PSA, yıllık PRM ve tekrar biyopsi ile takip edilmelidir. NCCN kılavuzuna göre klinik olarak gereklilik olmadıkça tekrar biyopsi 12 aydan önce yapılmamalıdır (74). DETECTIVE konsensüsü ise tekrar biyopsinin PSA progresyonu, pozitif MPMRG ve PRM bulgusu olması durumunda uygulanması gerektiğini bildirmiştir (75). PSA progresyonu için kullanılan parametreler; PSA artış hızının yılda 0,5 ng/ml' nin üzerinde olması

ve PSA-İKZ' nin 3 yıldan az olması şeklindedir (2). Takipte MPMRG kullanımı konusunda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Radyolojik progresyonun patolojik progresyon ile korele olduğu gösteren ve aksini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan çıkartılacak sonuç MPMRG ve sistemik biyopsinin kombine kullanılması gerektiği ve radyolojik progresyon olmasa dahi aktif izlemin 1. yılında biyopsiyi tekrarlamamanın progresyonu saptamada daha başarılı olduğudur (76-79). Ek olarak DETECTIVE konsensüsü de tekrar biyopsinin, MRG kılavuzluğunda yapılacak hedeflenmiş biyopsi ve sistematik biyopsinin kombine kullanımı ile yapılmasını önermektedir (75).

RP ve bekle gör yöntemini karşılaştıran SPCG-4 çalışması; median 23,6 yıllık takip süresinde RP lehine ortalama 2,9 yıllık sağkalım avantajı belirtmiştir (80). Bu çalışmanın en önemli dezavantajı PSA öncesi dönem hastalarının değerlendirildiği bir çalışma olmasıdır. 1643 hastanın dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışma olan ProtecT Çalışması' nda küratif tedavi (RP ve radyoterapi) ve aktif izlem karşılaştırılmıştır (81). 10 yıllık takipte prostat kanserine özgü sağkalım (PÖS) ve genel sağkalım açısından tedavi yöntemleri arasında fark bulunmamıştır (81). Ancak aktif izlem grubunda küratif tedavi uygulanan hastalara göre daha yüksek progresyon ve metastaz insidansı tespit edilmiştir (81). Bir başka randomize kontrollü çalışma olan PIVOT çalışması, 731 hasta üzerinde RP ve gözlemi karşılaştırmış ve 18,6 yıllık takipte genel sağkalım açısından cerrahinin ufak bir avantajı olduğunu bildirmiştir (82). Ayrıca yazarlar bu avantajın, en belirgin şekilde orta riskli hastalarda olduğunu, düşük riskli hastalarda minimal olduğunu ve yüksek riskli hastalarda kaybolduğunu belirtmişlerdir (82).

2.4.6.2. Radikal Prostatektomi

RP, pelvik organların fonksiyonlarını koruyarak kapsülü ile beraber prostatın ve her iki SV' nin cerrahi olarak eksize edilmesi işlemidir. Bu işlemin son basamağında mesane ile üretra arasında bir anastomoz yapılarak üriner sistemin devamlılığı sağlanmaktadır.

İlk RP 1905 yılında Hugh Hampton Young tarafından perineal yaklaşımla uygulanmıştır (83). 1948 yılında Terence Millin ilk açık retropubik RP tarif etmiştir (83). Açık retropubik RP, lenf nodu diseksiyonuna (LND) ve kavernoözal sinirin korunmasına olanak sağlaması ile perineal yaklaşımın yeri almıştır. 2000 yılında ilk LRP ve 2002 yılında ilk robot yardımlı radikal prostatektomi tanımlanmıştır (RYRP) (83). RP ameliyatının en önemli uzun dönem yan etkileri; üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur. Cochrane Derlemesi' nde bu üç yöntem karşılaştırılmış; onkolojik sonuçlar, üriner fonksiyonlar ve seksüel fonksiyonlar açısından aralarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (84). Bu derlemede ayrıca minimal invaziv cerrahi yöntemleri olan RYRP ve LRP' nin açık retropubik RP' ye kıyasla hastanede kalış süresini ve kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (84).

RP' nin uzun dönem onkolojik kontrol başarısını ve yarattığı morbiditeyi inceleyen bir çalışmada, 5, 10 ve 15 yıllık progresyonsuz sağkalım sırasıyla; %82, %77 ve %75 olarak bulunmuştur (85). Bu seride ayrıca 5, 10 ve 15 yıllık PÖS oranları sırası ile %99, %95 ve %89 olarak bildirilmiştir (85). Yan etki açısından ise RP sonrası 2. yılın sonunda hastaların %60'ının potent ve kontinan olduğu bildirilmiştir (85). Bu bilgilere bakıldığında RP PK tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

2.4.6.3. Radyoterapi

Eksternal radyoterapi (ERT) gama radyasyon ışınlarının etkisi ile tümör ve normal dokular üzerinde tamir edilemez Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasarı oluşması mekanizması ile tedavide kullanılmaktadır. DNA üzerindeki etki direkt olarak olabileceği gibi, serbest oksijen radikallerinin oluşup in direkt olarak DNA hasarı yaratmasına bağlı da oluşabilir. ERT' nin DNA hasarı üzerindeki etkisi tümör hücresi gibi yüksek mitotik bölünmeye giren hücrelerde daha fazla görülmektedir.

Konvansiyonel ERT kullanıldığında, çevre dokulara verilen hasarı azaltma kaygısı nedeniyle hastaların %33' ü hedef dokunun yetersiz ışınlanmasına maruz kalmaktadır (86). 1990 yılında çevre dokulardaki

maruziyeti en aza indirmek için radyasyon ışınlarını prostata odaklayan bilgisayarlı tomografi yardımlı 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) geliştirilmiştir. Daha sonra geliştirilen yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) 3D-CRT' e göre BKR oranında farklılık olmaksızın daha az genitoüriner sistem (GÜS) ve GİS toksisitesi sağlamıştır (87). Prostatın içine radyo opak işaretçilerin yerleştirilmesi sayesinde hedefe daha doğru ERT verilmesine olanak sağlayan görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT) yöntemi daha iyi lokal tümör kontrolü sağlarken daha az yan etkiye neden olmaktadır (88). EAU 2021 PK kılavuzu IMRT + IGRT kombinasyonunun PK tedavisinde standart EBRT yöntemi olduğunu belirtmektedir (2).

PK ERT tedavisinde tümörün lokal kontrolü prognoz için çok önemlidir. ERT sırasında doz artışının (eskalasyon) daha iyi lokal kontrol sağlayarak hem BKR' siz ve metastazsız sağkalımı iyileştirdiği hem de PK' ne özgü mortaliteyi (PÖM) azalttığına dair kanıtlar vardır (75). Günümüzde yüksek doz (74-80 Gy) ERT hem EAU hem de NCCN kılavuzlarında önerilmektedir (2,74).

ERT tedavisi sırasında hastaların yaklaşık %33' ünde sistite bağlı noktüri, sık işeme ve hematüri gibi GÜS semptomları ve proktite bağlı GİS semptomları görülebilir. Sistit semptomlarından daha nadir olarak üriner retansiyon da görülebilmektedir. Başta gelen GİS semptomları diyare, sık defekasyon ve rektal kanama iken fekal inkontinans nadir görülmektedir. Hastaların çoğunda ERT bittikten sonra semptomlar gerilemektedir. Ayrıca GÜS yan etkilerinin medikal tedavisinde α_1 -reseptör blokerleri semptomatik rahatlama sağlamaktadır (89). Üriner inkontinans ise genellikle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) geçirmiş hastalarda görülmektedir (86). ERT tedavisinde uzun dönemde telenjiektazilere bağlı hematüri ve üriner striktür gelişebilir. Bir diğer GÜS yan etkisi olan erektil disfonksiyon hastaların yarısında kavernoözal sinir ve damarların hasarlanmasına bağlı olarak gelişebilir. Başlangıçta erektil fonksiyonları yüksek hastalarda bu oran %35-40 seviyelerine düşmektedir (86). EBRT' ye bağlı gelişen erektil disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri önerilebilir (90).

2.4.6.4. Hormonoterapi

PK hormon tedavisinde amaç androjenlerin etkilerini ortadan kaldırmaktır. Bu yüzden bu tedavilere androjen deprivasyon (yoksunluk) tedavisi (ADT) adı verilmektedir. ADT iki yol ile gerçekleştirilebilir. Birinci yol androjenlerin sentezini engellemek, ikinci yol ise androjenlerin reseptör düzeyindeki etkileri bloke etmektir. Bu iki etki beraber kullanıldığında maksimum androjen blokajı (MAB) ismini almaktadır.

Testosteron' un kastre düzeyi uzun yıllardır < 50 ng/dl (1,7 nmol/L) olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde daha hassas testler sayesinde daha düşük seviyeler ölçüle bilindiği için, bu sınırın < 20 ng/dl (1 nmol/L) olarak revize edilmesi tartışılmaktadır (2).

Bilateral orşiektomi kolay uygulanabilir, komplikasyonu sıfıra yakın bir cerrahidir. Aynı zamanda hem ucuz hem de etkin bir ADT yöntemidir. Bu yöntem ile postop 12 saatten kısa sürede testosteron kastre düzeye gerilemektedir. Bilateral orşiektomi geri döndürülemez etkisinin olması ve medikal tedavi ile başarı kastrasyon sağlanması nedeni ile günümüzde geçerliliğini kaybetmiştir. Östrojenik etkili bir ajan olan DES ADT için denenmiş ancak tromboembolik komplikasyonlar başta olmak üzere ciddi yan etkileri olması nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır (2).

Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri ADT' de en sık kullanılan ajanlardır. İlk kullanımda luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerini arttırarak testosteron sentezini arttırlar. Bu etki genellikle enjeksiyondan sonraki 48. saatte başlar ve 7 gün sürer Buna alevlenme fenomeni adı verilmektedir. Hastaları alevlenme fenomeninin olumsuz etkilerine karşı korumak için LHRH agonistleri anti-androjenler ile kombine olarak kullanılmalıdır. LHRH agonistleri kronik kullanımda ise reseptör sentezinde azalmaya yol açarak testosteron sentezlenmesini inhibe ederler. Derialtına uygulanan uzun etkili depo formları mevcuttur. Klinik pratikte en çok 3 ya da 6 ay etkisi süren formlar kullanılmaktadır. Uygulandıktan 2 ile 4 hafta içerisinde testosteron kastre düzeye inmektedir (91). Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) antagonistleri alevlenme

fenomenine yol açmadan testosteron düzeylerini daha hızlı olarak kastre düzeye indirmektedirler. Bu ajanların kullanımını sınırlayan en önemli etkenler; uzun etkili depo formlarının olmaması ve etkinlikleri gösteren uzun takip süreli randomize kontrollü faz III çalışmalarının olmamasıdır.

Anti-androjenler etkilerini androjenlerin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterirler. Yan etkisinin diğer ajanlara göre az olması ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle bu grupta en sık kullanılan ajan Bikalutamid' tir. En sık yan etkisi jinekomasti ve meme ağrısı iken en ciddi yan etkisi ölümcül boyuta ulaşabilen karaciğer toksisitesidir.

2.4.6.5. Radyoterapi + Hormonoterapi

Yüksek riskli hastalarda ERT' ye 3 yıllık adjuvan ADT eklenmesinin sonuçlarını inceleyen bir randomize prospektif faz III çalışma olan EORTC 22863 çalışması; kombinasyon tedavisinin geç kardiyovasküler toksisiteyi arttırmadan 10 yıllık hastalısız sağkalımı (% 47,7' ye karşı % 22,7) ve genel sağkalımı (% 58,1' e karşı % 39,8) iyileştirdiğini göstermiştir (92). Aynı şekilde RTOG 85-31 çalışmasında, kötü prognostik özellikleri olan hastalara ERT' ye ek adjuvan ADT verilmesi genel sağkalımda anlamlı bir iyileşmeye yol açmıştır (93). Ayrıca bu çalışmada sağkalımdaki iyileşmenin GS 7-10 olan hastalarda belirgin olduğu vurgulanmıştır (93). D' Amico ve ark. (94) yüksek riskli hastalarda ERT' ye eklenen ADT' nin etkisine ek olarak komorbitelerin ölüm üzerine etkisini araştırmışlardır. Median 7,6 yıllık takipte kombinasyon tedavisinin genel sağkalımı arttırdığını ancak bu etkinin komorbitesi minimal olan ya da olmayan hastalarda geçerli olduğunu belirtmişlerdir (94). TROG 96.01 çalışmasında ERT' ye ek neoadjuvan 3 ve 6 aylık ADT 'yi karşılaştırılmıştır (95). 3 aylık ADT grubunda sadece PSA ve lokal progresyonun azaldığını; 6 aylık ADT grubunda ise bu parametrelere ek olarak uzak metastaz, PÖM ve genel mortaliteyi azaldığı tespit edilmiştir (95).

Bolla ve ark. (96) lokal ileri PK hastalarında ERT' ye ek 6 aylık (kısa dönem) ve 3 yıllık (uzun dönem) ADT' yi karşılaştırmıştır. Yazarlar uzun dönem ADT' nin kısa dönem ADT' ye kıyasla %3,8' lik bir genel sağkalım avantajı

olduğunu bildirmiştir (96). Tüm bu çalışmalara ek olarak 3 ayrı randomize kontrollü çalışmada yüksek riskli hastalara ERT' ye ek olarak uzun dönem ADT verilmesinin faydası açık şekilde gösterilmiştir (97-100).

2.4.6.6. Brakiterapi

Brakiterapi prostat içerisine ya da yakınına yerleştirilen radyoaktif çekirdekler sayesinde radyasyonun mümkün olduğu kadar tümöre yakın olmasının sağlandığı tedavi yöntemidir. Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi kalıcı radyoaktif çekirdeklerin prostata yerleştirilmesi ile uygulanır. LDR brakiterapide radyasyon dozuna ulaşma hızı yavaştır ancak kümülatif olarak yüksek (> 140 Gy) radyasyon dozlarına ulaşılır. Yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi tedavisinde ise geçici radyoaktif çekirdek implantları ile daha düşük kümülatif radyasyon dozlarına ulaşılır ama etkin radyasyon dozuna daha kısa sürede ulaşılır. Bu sayede LDR brakiterapiden farklı olarak akut yan etkiler daha kısa sürede sonlanır ve hasta yakınlarının radyasyondan korunma sorununu ortadan kaldırır. HDR tek bir seansta uygulanabileceği gibi birden fazla seansta da uygulanabilir.

Brakiterapi monoterapi olarak kullanılabilir gibi ERT ile kombine olarak da kullanılabilir. LDR brakiterapi için en uygun hasta grubu cT1b-T2a/N0/M0, biyopsi korlarının yarısı ve daha azında ISUP grade 1 tümör, biyopsi korlarının üçte biri ve daha azında ISUP grade 2 tümör, tanı PSA düzeyi <10 ng/ml ve üriner fonksiyonları iyi olan hastalardır (101). TUR-P geçirmiş organa sınırlı PK olan hastalar da doğru planlama yapılarak brakiterapinin uygulanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (102,103). Literatüre bakıldığında LDR brakiterapinin doğru hasta seçimi ile RP ve ERT ile benzer bir BKR'siz sağkalım oranı yakaladığı görülmektedir (104).

Lokalize PK hastalarında HDR brakiterapi ve ERT kombinasyonunu sadece ERT ile karşılaştıran bir randomize kontrollü faz III çalışmada; kombinasyon tedavisinin geç toksisite oranını arttırmadan biyokimyasal ve klinik nüksü %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (105). Aynı şekilde bir sistematik derlemede ERT + HDR brakiterapinin sadece ERT' ye göre daha iyi

biyokimyasal kontrol ve genel sağkalım sağladığı bildirilmiştir (106). Ayrıca monoterapi olarak HDR brakiterapinin düşük ve orta riskli hastalarda etkin ve güvenli bir yöntem olduğu 2 çalışmada gösterilmiştir (107,108). ERT ve HDR brakiterapi kombinasyonunda ERT monoterapisine göre akut GİS toksisitesinin azaldığı ama diğer akut toksisitelerin benzer olduğu bildirilmiştir (109). Literatürde brakiterapi ile GÜS toksisitesinin daha fazla olduğu ve özellikle de üriner retansiyon oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Martens ve ark (110) brakiterapi uygulanan hastalarda üriner retansiyonun bağımsız risk faktörlerinin prostat volümü ve maksimum akış hızının düşüklüğü olduğunu bildirmişlerdir .

2.4.6.7. Geliştirilme Aşamasında Olan Tedaviler

Lokalize PK hastalarında yeni geliştirilen tedavi yöntemlerinden en önemlileri kriyoterapi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasondur. Kriyoterapide TRUS klavuzluğunda gönderilen iğneler sayesinde - 40 dereceye kadar ulaşan iki donma ve çözünme döngüsü gerçekleştirilir. Bu döngülerin etkisi olarak hücrelerde protein denatürasyonu, oluşan kristallerinin direkt hücre membranı rüptürü yapması ve mikrotrombüslerin gelişmesi sonucu oluşan iskemi ile hücre ölümü sağlanır. Düşük riskli ve aktif tedaviye uygun olmayan orta riskli hastalarda kriyoterapi uygulanabilir. Ancak kanser üzerine etkinliğini ve güvenlik profilini kanıtlayan verilerin eksikliği nedeni ile henüz klinik kullanıma girememiştir (2). En önemli yan etkileri arasında erektil disfonksiyon (%18), üriner inkontinans (%2-20) ve rektoüretal fistül oluşumu (%0-6) bulunmaktadır (111).

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason tedavisinde amaç odaklanmış ultrason dalgaları kullanılarak kavitasyon ve termal etki ile (65 dereceye varan sıcaklığa ulaşılır) prostat dokusunda koagülasyon nekrozu yaratmaktır. Bu işlem için rektuma yerleştirilen bir yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason probu kullanılmaktadır. Bu tedavi sadece tümör ya da tüm prostata uygulanabilir. Büyük prostatlarda hem tümöre odaklanmak zor olduğu için hem de bütün prostata tedaviyi uygulamak çok zaman alacağı için uygulanması

teknik olarak zordur. Düşük ve orta riskli PK olup prostat volümü düşük olan hastalar ideal hasta grubudur. Ancak kriyoterapide olduğu gibi kanser üzerine etkinliğini ve güvenlik profilini kanıtlayan verilerin eksikliği nedeni ile henüz klinik kullanıma girememiştir. Başlıca yan etkileri arasında erektil disfonksiyon (%23), üriner retansiyon (%10), rektal ağrı, rektal kanama (%11) ve rektoüretal fistül oluşumu (%0-5) sayılabilir (111).

2.4.6.8. Lokalize Prostat Kanserinde Risk Gruplarına Göre Tedavi Stratejileri

2.4.6.8.1. Düşük Riskli Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Düşük risk grubu hastalarda gereksiz tedaviden ve bu tedavilerin yan etkilerinden kaçınmak için aktif izlem önermek akılcı bir yaklaşımdır. EAU ve NCCN kılavuzları 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan düşük risk grubu hastalara aktif izlem tedavisini önermektedir (2,74). Johns Hopkins deneyiminde aktif izleme alınan hastalarda tanıdan sonraki median küratif tedavisiz sağ kalım süresi 6,5 yıl (0 -15 yıl) olarak bildirilmiştir (112). Bu seride hastaların %33,2' sine median 2,2 yılda (0,6-10,2) küratif tedavi uygulanmıştır (112). Küratif tedavi uygulanan hastaların %73,7' si hastalık progresyonu % 26,3' ü diğer nedenlerden dolayı tedavi almıştır (112). Seriyeye alınan hastalarda PK ilişkili ölüm saptanmamış olup 2, 5 ve 10 yıllık takipten sonra aktif tedavi almayan hastaların oranı sırası ile; %80, %59 ve %41 olarak tespit edilmiştir (112). Başka bir çalışmada aktif izleme alınan hastalarda hastalık progresyonu 10 yılda %26 ve 15 yılda %31 tespit edilirken 10 yılda hastaların %50' si, 15 yılda ise hastaların %57' si küratif tedavi almıştır (113). Hastalık progresyonu ile ilişkilendiren faktörler ileri yaş, PSA dansitesi yüksekliği ve pozitif kor sayısının fazlalığıdır (113). Aktif izlem sonrası RP yapılan ve tanı sonrası hemen RP yapılan hastaların patolojik sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, iki grup arasında fark saptanmamıştır (114). Bu bilgiler ışığında uygun hasta seçildiği takdirde aktif izlem acil küratif tedaviye karşı güvenli ve etkin bir tedavi stratejisi gibi görünmektedir. Tanı sonrası acil RP, aktif izleme uygun olmayan ve cerrahi komplikasyonları kabul eden hastalara uygulanmalıdır (2). LDR brakiterapi üriner fonksiyonları iyi olan hastalarda önerilebilecek bir diğer

tedavi alternatifidir. Aktif tedavi isteyen ve cerrahi için uygun olmayan hastalara ERT, ADT olmaksızın önerilebilir (2).

2.4.6.8.2. Orta Riskli Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Orta risk grubundaki hastaların büyük bölümü küratif tedavi adayıdır. Ancak seçilmiş hastalarda metastaz gelişimi gibi riskler anlatılarak aktif izlem önerilebilir. EAU 2021 PK kılavuzuna göre aktif izlem önerilme kriterleri; ISUP grade 2 (Gleason 4 patern < %10 olmak şartı ile), PSA < 10 ng/ml, \leq cT2a' dır (2). Takip ve RP' nin karşılaştırıldığı PIVOT çalışmasında genel sağkalım açısından RP' nin faydası en belirgin olarak orta risk grubunda gözlenmiştir (82). Orta risk grubu hastalarda sinir koruyucu RP uygulanabilir. EAU 2021 PK kılavuzu orta riskli hastalara RP yapılırken pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) eklenmesini önermektedir (2). Ancak küratif tedavi için RP veya ERT arasında onkolojik sonuçlar açısından fark yoktur (81). Genel olarak ERT' nin 76-78 Gy dozunda verilmesi ve kısa dönem (4-6 ay) ADT ile kombine edilmesi önerilmektedir (2,74). Ayrıca LDR brakiterapi, ISUP grade 2 tümör oranının tüm biyopsi korlarının üçte birinden az olan, üriner fonksiyonları iyi olan ve TUR-P geçirmemiş orta riskli hastalarda önerilebilecek bir tedavi alternatifidir (2).

2.4.6.8.3. Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Prostat Kanserinde Tedavi

Yüksel riskli ve lokal ileri PK hastaları uzun dönem kötü onkolojik sonuçlar için daha yüksek risk altındadırlar. Bu hastalar hızlı progrese ve metastatik hale gelme eğilimleri olduğu için aktif izlem bu hasta grubuna önerilebilecek bir tedavi değildir. Rezektabil tümörü olanda RP uygulanabilir bir tedavi iken her hastaya mutlaka genişletilmiş PLND (eksternal iliak damarların üzerindeki +internal iliak damarların medial ve laterali + obturator fossadaki lenf nodları) eklenmelidir. RP uygulanan yüksek riskli hastalarda 15 yıllık PÖS %60 ile %70 bandındadır (2). RP' ye eklenen PLND sonrası metastatik lenf nodu saptananlarda bu oran %45 seviyesine gerilemektedir (2). Bu nedenle yüksek riskli hastalarda RP sonrası adjuvan tedavi

gerekebilmektedir. Yüksek riskli PK' nin optimum tedavisi konusu net değildir. Ancak en uygun tedavi yaklaşımı küratif tedavi modalitelerinin bir arada kullanıldığı multimodal tedavi yaklaşımıdır.

Yüksel riskli hastalarda uygulanacak ERT' nin 76-78 Gy dozunda verilmesi ve uzun dönem (2-3 yıl) ADT ile kombine edilmesi önerilmektedir (2,74). Birçok yazar yüksek riskli hastalıkta pelvik lenf nodlarını da içeren tüm pelvis radyoterapinin standart olması gerektiğini belirtmektedir. Bu konuda yapılmış olan randomize prospektif faz III RTOG 94-13 çalışmasında; tüm pelvis ile sadece prostat radyoterapisi arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fark bulunamamıştır (115).

Orta ve yüksek riskli PK hastalarında ERT' ye ek olarak brakiterapi verilmesi dikkate alınması gereken yeni bir tedavi modalitesidir. 78 Gy ERT ile 46 Gy ERT' ye ek 115 Gy LDR brakiterapinin kombine edildiği iki grubu randomize kontrollü olarak karşılaştıran bir çalışmada; ERT monoterapisi alan grubun BKR yaşama olasılığı 2 kat fazla bulunmuş ancak genel sağkalım açısından iki grup arasında fark görülmemiştir (116). TROG 03.04 RADAR çalışmasının sonucuna göre lokal ileri hasta grubunda ERT' ye HDR brakiterapi eklenmesi ADT süresinden bağımsız olarak uzak organ metastazı gelişimini azaltmaktadır (117). Bu çalışmaya göre ayrıca 18 aylık ADT, 6 aylık ADT' ye göre radyoterapi dozundan bağımsız olarak uzak organ metastazını azaltmaktadır (117). Jackson ve ark. (118) ERT ve brakiterapi verildiğinde ADT' nin tedaviden çıkartılmasının genel sağkalım üzerinde olumsuz sonuçları olduğu bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında özellikle yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta radyoterapi tedavisi, radyasyon için uygulanan yöntemden bağımsız olarak mutlaka uzun dönem ADT ile kombine edilmelidir

PK TNM sınıflamasına göre T3M0 veya T4M0 hastalık lokal ileri PK tanımına girmektedir. Lokal ileri PK tedavisi multimodal bir lokal kontrole ek sistematik tedaviyi de içermelidir (2). Lokal ileri hastalarda RP ve ERT + ADT' yi karşılaştıran yeterli çalışma yoktur ve bu konuda yapılmakta olan SPCG-15 prospektif randomize kontrollü çalışmasının sonuçları beklenmektedir. RP uygulanacaksa genişletilmiş PLND prosedüre mutlaka eklenmelidir (2). ERT

uygulanacaksa uzun dönem ADT ile kombine edilmesi daha iyi onkolojik sonuçlar getirmektedir (119).

2.4.6.9. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi

RP sonrası kötü prognostik özellikleri olan hastalarda progresyon riskini azaltmak için uygulanan ERT ve ADT adjuvan tedavi olarak uygulanmaktadır. RP sonrası BKR ve PK'ye bağlı ölüm ile ilişkilendirilen en önemli faktörler; yüksek (≥ 3) ISUP derecesi, EPY (pT3a veya pT3b) ve pozitif cerrahi sınırdır (2, 120-124). Bunlar haricinde ileri yaş, hızlı PSA-İKZ ve 2 den fazla pelvik lenf nodu tutulumu da progresyon ile ilişkilendirilmiştir (124,125).

SWOG 8794, EORTC 22911, ARO 96-02 ve Finn Prostate Group 2019 çalışmaları, RP sonrası adjuvan ERT' yi gözlem ile karşılaştırmış randomize kontrollü çalışmalardır (120-123). Bu çalışmaların hepsinde adjuvan ERT BKR'siz sağkalım üzerinde anlamlı iyileşme sağlamıştır (120-123). Ancak SWOG 8794 çalışmasında genel sağkalım avantajı da gösterilmişken, diğer üç çalışmada genel sağkalımda iyileşme gösterilememiştir (120-123).

ADT, RP sonrası lenf nodu tutulumu olmayan hastalara adjuvan tedavide monoterapi olarak verildiğinde genel sağkalıma katkı sağlamazken hastalıksız sağkalımı arttırmaktadır (126). ADT; monoterapi olarak RP sonrası lenf nodu tutulumu olan hastalara erken dönemde verildiğinde ise progresyonsuz sağkalım, PÖS ve genel sağkalım üzerinde anlamlı iyileştirici etki göstermektedir (127). Yine lenf nodu tutulumu olan hastalarda ADT' ye ERT eklendiğinde, ADT monoterapisine göre daha yüksek genel sağkalım oranları elde edilmiştir (128). RP sonrası adjuvan ADT' nin lenf nodu tutulumu olan hastalarda belirgin yararı gözlenirken, lenf nodu tutulumu olmayanlarda bu yararları gözlenememektedir. Bu yüzden lenf nodu tutulumu olmayan hastalara adjuvan ADT önerilmemelidir (2).

2.4.6.10. Radikal Prostatektomi Sonrası Kurtarma Radyoterapisi

ERT, RP sonrası hemen değil de PSA nüksü olduktan sonra ya da kalıcı PSA seviyesi varlığında yapılırsa kurtarma radyoterapisi (KRT) adını almaktadır. Eğer KRT PSA seviyesi 0,5 ng/ml' yi geçmeden başlanırsa erken KRT olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde daha hassas PSA ölçümlerinin yapılabilmesi sayesinde erken KRT adjuvan ERT yerine dikkat çekici bir tedavi haline gelmiştir. Adjuvan ERT ve erken KRT birçok retrospektif ve 3 prospektif randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmıştır. Buscariollo ve ark. (129) yayınladıkları retrospektif çalışmalarında; adjuvan ERT' nin BKR'siz sağkalımı arttırdığı ancak uzak metastaz gelişimi ve genel sağkalıma etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu iki yöntemi karşılaştıran 3 randomize kontrollü prospektif çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanaliz yakın zamanda yayınlanmıştır (130). Bu metaanalizin sonucuna göre; medyan 60 ile 78 aylık takipte adjuvan ERT erken KRT' ye kıyasla 5 yıllık hastalısız sağkalım üstünlüğü gösterememiştir (130). Ayrıca bu meta analizde değerlendirilen üç çalışmada da adjuvan ERT alan hastalarda anlamlı derecede daha fazla geç GÜS toksisitesi gözlenmiştir (130). Bu bilgiler sonucunda erken KRT adjuvan ERT' ye göre tercih edilmesi gereken yöntem olarak durmaktadır. Ancak kötü prognostik faktörler olan EPY (T3 hastalık), cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek GS (8-10) faktörlerinin ikisinin mevcut olduğu hastalarda adjuvan ERT tercih edilebilir (2).

2.4.6.11. Radikal Prostatektomi Sonrası Kalıcı PSA Saptanması Durumunda Uygulanacak Tedaviler

RP sonrası kalıcı PSA, cerrahiden 4 ile 8 hafta sonra çalışılan PSA' nın ölçülemeyecek seviyeye düşmemesi olarak tanımlanmaktadır (74). EAU 2021 PK kılavuzuna göre eşik değer $\geq 0,1$ ng/ml olarak önerilmektedir (2). RP sonrası kalıcı PSA düzeyi olan hastalarda; 1 ve 5 yıllık BKR' siz sağkalımda azalma, metastaz gelişim riskinde 4 kat artma, PK'ne özgü mortalitede ve genel mortalitede anlamlı bir artış olmaktadır (131, 132).

RP sonrası kalıcı PSA seviyelerinin ölçülmesinin nedenlerinden başlıcaları; cerrahi sırasında genellikle mesane boynunda kalan rezidü prostat

dokuları ve cerrahiden önce tanı konulamayan metastazlardır. Bu yüzden bu hastalarda uzak metastaz veya rezidü kanser varlığını tespit etmek için duyarlılığı en yüksek yöntem olan PSMA PET/BT tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır (67,133). PSMA PET/BT sonucuna göre uzak metastazı olan hastalar sistemik tedaviye yönlendirilirken, uzak metastazı olmayan hastalara lokal tedavi önerilmektedir (74). Lokal tedavide uygulanan KRT genel ve PÖS'ü geliştirmektedir (132). Ayrıca KRT' ne ek verilen 2 yıllık ADT nüksüz sağkalımı arttırmaktadır.

2.4.6.12. Küratif Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Saptanması Durumunda Uygulanacak Tedaviler

Küratif tedavi sonrası hastaların yaklaşık üçte birinde BKR gelişmektedir. RP olmuş hastalarda BKR gelişimi için risk faktörleri; yüksek preoperatif PSA, yüksek ISUP grade, ileri evre (T3) hastalık varlığı ve cerrahi sınır pozitifliğidir (124,134). RP sonrası BKR için en çok kabul edilen eşik PSA değeri $>0,2$ ng/ml' dir (135-138). ERT ile tedavi edilmiş hastalarda ise RTOG ve ASTRO tarafından yayımlanan Phoenix Konsensüsü' nda belirlenen eşik değer; PSA' nın nadir değerinden ≥ 2 ng/ml seviyesinden daha yüksek ölçülmesidir (139). BKR' nin klinik önemi, uzak metastaz gelişimi, PÖM ve genel mortaliteyi arttırmamasından dolayıdır (140). Güncel bir derlemede BKR olmuş hastalar yukarıdaki onkolojik sonuçlara etki açısından düşük (PSA-İKZ >1 yıl, ISUP Grade <4 , BKR' ye kadar geçen zaman >18 ay) ve yüksek riskli (PSA-İKZ ≤ 1 yıl, ISUP Grade ≥ 4 , BKR' ye kadar geçen zaman ≤ 18 ay) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır (140). Bu gruplandırma modeli EAU tarafından yürütülen bir kohort çalışması ile valide edilmiştir (141).

BKR saptanan hastalarda nüksün kaynağının lokal nüks ya da uzak metastaz olduğunun tespiti, tedavi stratejisini değiştireceği için önemlidir. Bu ayırım için görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Buradaki amaç lokal tedavi öncesi metastatik hastaları dışlamaktır. Genel yaklaşım PSA düzeyi yüksek ya da PSA-İKZ kısa olmadıkça metastatik hastalık riskinin düşük olduğu ve metastaz taramasına gerek olmadığıdır (142). MRG, ERT sonrası

lokal nüksü göstermede oldukça başarılıdır ve tespit edilen bu lezyondan biyopsi alınarak histopatolojik verifikasyona da olanak tanımaktadır (143). Oysa BT ve TVKS gibi konvansiyonel yöntemler PSA düzeyi düşük ve asemptomatik hasta gruplarında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. PSMA PET/BT PSA düzeyinin <1 ng/ml olduğu hastalarda sırası ile <0,2, 0,2-0,49, 0,5-0,99 ng/ml PSA düzeylerinde %33, %45, %59 pozitiflik oranına sahiptir (67). PSA düzeyi 1 ng/ml' yi geçtiğinde %75, 2 ng/ml' yi geçtiğinde %95'e ulaşan pozitiflik oranı tespit edilmiştir (67). Dahası PSMA PET/BT lezyon başına %80 duyarlılık ve %97 özgüllük oranına ulaşmıştır (67). Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında nüksü lokalize etmede ilk tercih edilecek yöntem PSMA PET/BT olarak gözükmemektedir (2).

RP sonrası BKR olan hastalarda 2 yıl içinde başlanan KRT' nin etkinliğinin değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada KRT, izleme göre 3 kat artmış PÖS ile ilişkili bulunmuştur (144). ARTISTIC metaanalizinde BKR sonrası erken KRT' nin 5 yıllık hastalısız sağkalımı geliştirici etkisi gösterilmiştir (130). KRT' ye ADT' nin eklenmesi 2 randomize kontrollü prospektif çalışma ile değerlendirilmiştir. RTOG 9601 çalışması KRT + 2 yıllık 150 mg bikalutamid ile KRT + plaseboyu karşılaştırmıştır (145). 12 yıllık takipte kombinasyon grubunda metastazsız sağkalım, genel mortalite ve PÖM üzerinde anlamlı iyileşme tespit edilmiştir (145). GETUG-AFU 16 çalışmasında ise KRT + 6 aylık goserelin (LHRH analogu) sadece KRT ile karşılaştırılmıştır (146). 10 yıllık takipte progresyonsuz ve metastazsız sağkalımda anlamlı iyileşme tespit edilmiştir. EAU 2021 PK kılavuzu; PSA $\geq 0,7$ ve GS ≥ 8 hastalarda KRT + 2 yıllık ADT, PSA <0,7 + GS: 8 hastalarda KRT + 6 aylık ADT ve PSA < 0,5 + GS < 8 olan hastalarda KRT monoterapisi önermektedir (2).

ERT sonrası BKR gelişen seçilmiş hastalarda kurtarma RP'si uygulanabilir bir tedavidir (147). Ancak primer RP'ye göre komplikasyon riski daha yüksektir ve bu durum açısından hasta bilgilendirilmelidir (147). ERT sonrası BKR hastalarına kurtarma RP'si dışında, kurtarma kriyoterapisi ve kurtarma brakiterapisi uygulanabilen ve geliştirilmekte olan tedavilerdir (2).

GEREÇ ve YÖNTEM

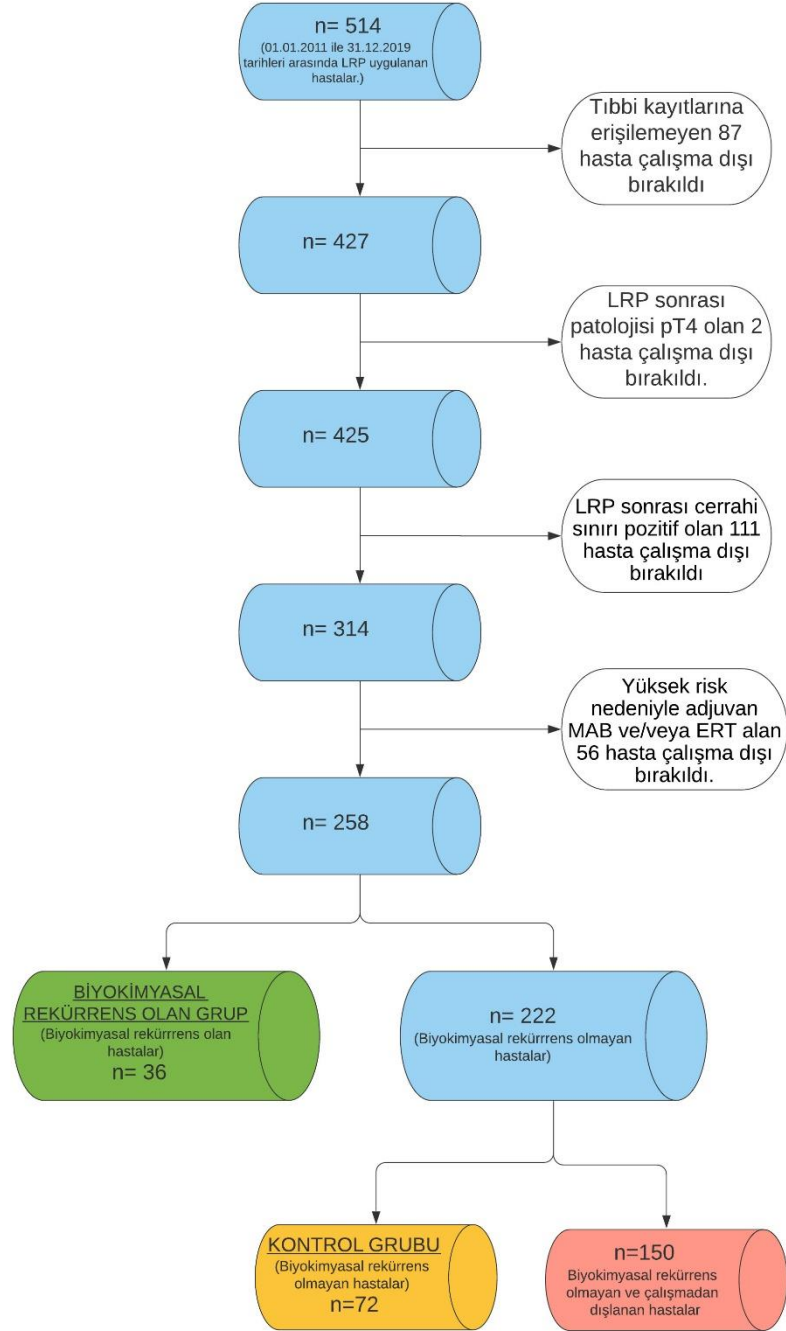
Bu çalışma, 2021-2/15 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 20 Ocak 2021 tarihli oturumunda onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için gereken TTU-2021-420 numaralı proje Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi desteği ile finanse edilmiştir.

3.1 Hasta Seçimi ve Grupların Belirlenmesi

Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği' nde 01.01.2011 ile 31.12.2019 tarihleri arasında PK nedeni ile LRP uygulanan 514 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Taranan veriler: tanı yaşı, ameliyat süresi, BMİ, preop PSA değeri, TRUS biyopsi GS, cerrahi spesmenin GS, ISUP grup, cerrahi sınır durumu, patolojik T (pT) evresi, perinöral invazyon (PNİ) varlığı, lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, lenf nodu durumu, postop takipteki PSA değerleri, son kontrol tarihi, BKR olup olmadığı, BKR tarihi, adjuvan tedavi alıp almadığı, hastanın hayatta olup olmadığı, öldüyse ölüm tarihi ve ölüm nedenidir.

Tıbbi kayıtlarına ulaşılamayan (n=87), LRP sonrası patolojisi T4 gelen (n=2), cerrahi sınırı pozitif olan (n=111) ve yüksek risk nedeniyle adjuvan MAB ve/veya ERT alan hastalar (n=56) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada dışlama kriteri olarak planlanan LN tutulumu, kalan 258 hastanın hiçbirinde mevcut değildi. Çalışmada BKR olan hastalar (n=36) belirlenerek vaka grubu oluşturuldu. BKR tanımı; LRP sonrası en az iki seri ölçümde PSA değerinin 0,2 ng/mL eşik değerinden yüksek olması olarak tanımlandı. Kontrol grubu (n=72); kalan 222 hastadan BKR üzerine etkisi kanıtlanmış parametreler olan preop PSA değeri, ISUP grade ve pT' nin dahil edildiği "Propensity Score

Matching” (PSM) yöntemi ile 1:2 olacak şekilde belirlendi. Kalan 150 hasta ise çalışmadan çıkartıldı (Şekil-7).



Şekil-7: Vaka ve kontrol grubunun belirlenme algoritması.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi ve Sonuçlarının Değerlendirmesi

3.2.1 İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Üropatoloji konusunda deneyimli ve hastaların klinik bilgilerini bilmeyen iki patolog (B.A.V. ve R. D.) tarafından hematoksilin-eozin (HE) boyalı kesitlerin incelenmesi sonucunda; İmmünohistokimya (İHK) boyamaları için, her olguda lezyon morfolojisini ve daha önce belirlenmiş GS' yi en iyi temsil eden ve değerlendirmeye en uygun olan preparatlar seçildi. Bu preparatların patoloji arşivindeki parafin bloklarına ulaşıldı. Bu bloklardan ER α ve ER β İHK boyamaları için 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İHK yöntemde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. ER α antikoru için endoserviks dokusu, ER β için testis dokusu pozitif kontrol bloğu olarak kullanıldı. Bu dokulara uygun antikor konsantrasyonları belirlendi.

İHK boyamaları için bir saat etüvde bekletilen lamlar Ventana BenchMark[®] Ultra otomatik İHK boyama cihazına (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) yerleştirildi. ER α için 40 dakika deparafinizasyon uygulandıktan sonra, 64 dakika boyunca hücre iyileştirme yöntemi uygulandı. Bu iki aşama tamamlandıktan sonra 20 dakika boyunca 1/250 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (monoklonal fare Östrojen- α antikoru, Santa Cruz, sc-8002) ve 6 dakika boyunca mixed 3,3' Diaminobenzidin (DAB) ile rafinasyon işlemi uygulandı. Son olarak HE ile zıt boyama yapılarak ER α ' nın İHK boyaması tamamlandı. ER β için 40 dakika deparafinizasyonu takiben, 64 dakika boyunca hücre iyileştirme yöntemi uygulandı. Ardından 32 dakika boyunca 1/250 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (Monoklonal fare östrojen- β antikoru, Santa Cruz, sc-390243) ve 6 dakika boyunca mixed 3,3' Diaminobenzidin (DAB) ile rafinasyon işlemi uygulandı. Son olarak ER β için de HE ile zıt boyama yapılarak ER β ' nın İHK boyaması tamamlandı. Tüm İHK boyaları için makineden çıkarılan lamlar 3 kez 3 dakika boyunca saf alkolde, ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek[®]

Film™ (Sakura Finetek Europe B. V., Hollanda) kapama cihazı kullanılarak film ile kapama yapıldı.

3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

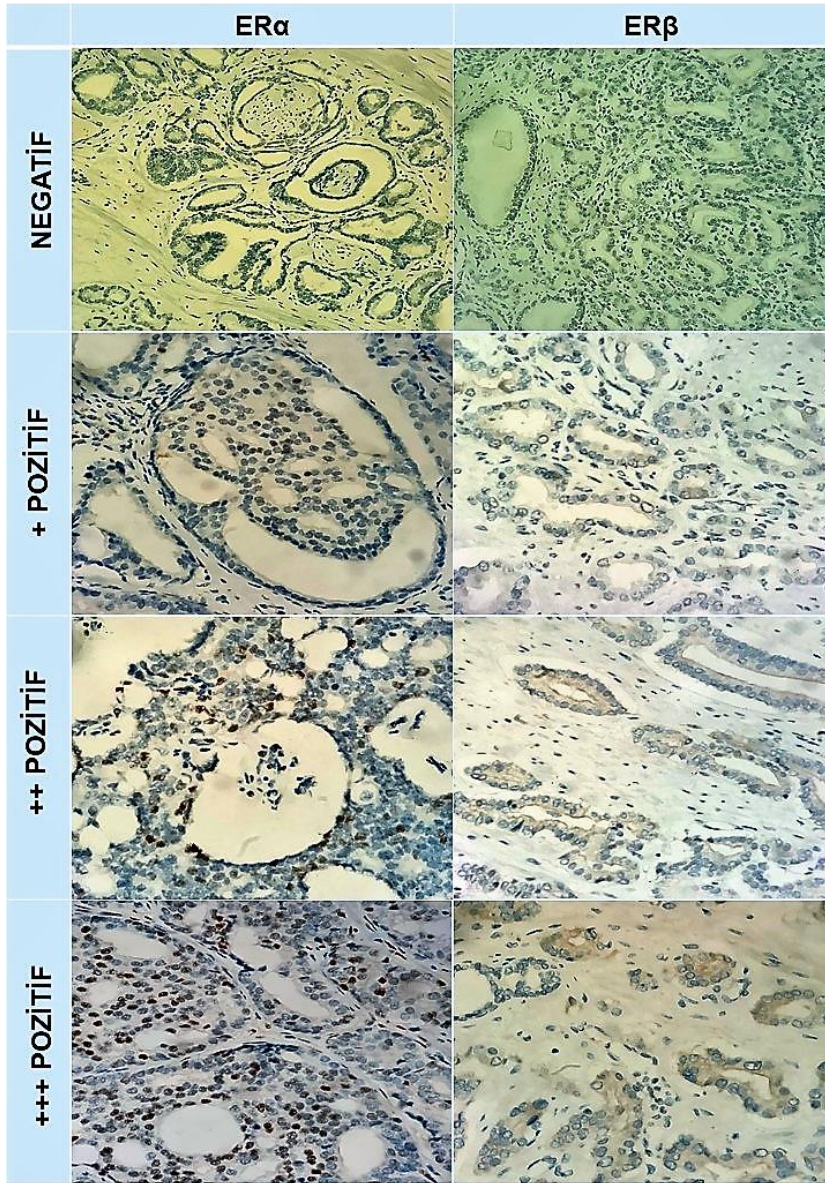
Her olguya ait arşivden çıkarılan HE boyalı lamalar eş zamanlı olarak İHK boyama preparatlarıyla birlikte incelendi. ER α antikoruna ile tümör epitel hücrelerinin nükleer boyanması dikkate alınarak değerlendirildi. ER β antikoruna ise tümör epitel hücrelerinin sitoplazmik boyanması dikkate alınarak değerlendirildi. Yoğun zemin boyanması nedeniyle değerlendirme yapılırken HE preparatları, tümör hücrelerinin boyanması açısından çapraz incelenerek yalancı pozitiflik önlenmeye çalışıldı.

ER α ve ER β antikorlarının tümör epitel hücrelerde boyanma yaygınlığı (yüzdesi) ve gücü değerlendirildi. Boyanma yüzdesi için 10 \times optik büyütmede 100 hücre sayılarak antikorlar ile pozitif boyanan hücrelerin sayısı verildi. İlgili antikor ile; hiç boyanmayan hücreler negatif boyanma, + boyanan hücreler zayıf güçte boyanma, ++ boyanan hücreler orta güçte boyanma, +++ boyanan hücreler ise kuvvetli güçte boyanma olarak tanımlandı. (Şekil-8)

3.3. İstatistiksel Analiz

BKR olan hastalara karşı kontrol grubu belirlenirken; preop PSA değeri, ISUP grade ve pT değişkenleri kullanılarak 1:2 PSM yapıldı. PSM uygulanırken ISUP grade grup 1 olan hastalar birinci grup, ISUP grade 2 ve 3 olan hastalar ikinci grup ve ISUP grade 4 ve 5 olan hastalar üçüncü grup olarak belirlendi. T evresi için ise hastalar pT2 ve pT3 olarak iki grupta incelendi. PSM analizi bu gruplar arasında uygulandı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıp dağılmadığının gösterilmesi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılmayan nicel verilerin

gruplara göre karşılaştırılması için Mann-Whitney's U testi kullanıldı. Nicel veriler medyan (minimum-maksimum) değerler olarak verildi. Bağımsız risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve bu analiz sonucunda $p < 0,25$ olan değişkenler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan değerler ile log-rank testi kullanılarak sağkalım analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi. Analizler için SPSS yazılımı (IBM Corp. Windows için IBM SPSS İstatistikleri, Sürüm 25.0, Armonk, NY: IBM Corp) kullanıldı.



Şekil-8: İHK boyama sonuçlarının mikroskopik görünümü

BULGULAR

Hastaların medyan tanı yaşı BKR grubunda 62,1 (53,5-73,5), kontrol grubunda 63,9 (49,6-77,5) olarak bulundu. VKİ ise BKR grubunda medyan 26,9 (22,1-35,6) iken kontrol grubunda 26,5 (20,2-40,1) olarak bulundu. İki grup arasında tanı yaşı ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,391$ ve $0,632$). Çalışmanın başında tasarlandığı gibi iki grup arasında preop PSA değeri, grade grup ve pT evresi açısından anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla $0,842$; $0,851$ ve $1,0$). BKR grubunda medyan preop PSA değeri $8,2$ ng/ml (3,1-40,0) iken kontrol grubunda medyan preop PSA değeri $9,2$ (4,1-23,0) olarak tespit edildi. BKR grubunda olan 36 hastanın 5'inde (%13,9) ISUP grade 1, 28'inde (%77,8) ISUP grade 2 ve 3, 3'ünde (%8,3) ISUP grade 4 ve 5 PK mevcuttu. Kontrol grubunda ise 72 hastanın 11'inde (%15,3) ISUP grade 1, 57'inde (%79,1) ISUP grade 2 ve 3, 4'ünde (%5,6) ISUP grade 4 ve 5 PK mevcuttu. pT evresine bakıldığında; BKR grubunda 6 (%16,7) ve kontrol grubunda 13 (%18,1) hastada evre 2 hastalık varken BKR grubunda 30 (%83,3) ve kontrol grubunda 59 (%81,9) hastada evre 3 hastalık mevcuttu. PNİ BKR grubunda 33 (%91,7), kontrol grubunda 61 (%84,7) hastada mevcuttu. LVİ ise BKR grubunda 2 (%5,6), kontrol grubunda 1 (%1,4) hastada mevcuttu. PNİ ve LVİ açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p değerleri sırası ile; $0,378$ ve $0,257$) [Tablo-5]. Medyan takip süresi $69,7$ (30-130) ay olarak gözlemlendi.

Tablo-5: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

	BKR GRUBU (n=36)	KONTROL GRUBU (n=72)	p Değeri
Tanı Yaşı (medyan)	62,1 (53,5-73,5)	63,9 (49,6-77,5)	0,391

VKİ (medyan, min&maks; kg/m ²)		26,9 (22,1-35,6)	26,5 (20,2-40,1)	0,632
Preop PSA (medyan, min&maks; ng/ml)		8,2 (3,1-40,0)	9,2 (4,1-23,0)	0,736
Grade Grup	1	5 (%13,9)	11 (%15,3)	0,851
	2,3	28 (%77,8)	57 (%79,1)	
	4,5	3 (%8,3)	4 (%5,6)	
pT	pT2	6 (%16,7)	13 (%18,1)	1,000
	pT3	30 (%83,3)	59 (%81,9)	
PNİ	YOK	3 (%8,3)	11 (%5,3)	0,378
	VAR	33 (%91,7)	61 (%84,7)	
LVİ	YOK	34 (%94,4)	71 (%98,6)	0,257
	VAR	2 (%5,6)	1 (%1,4)	

PSA: Prostat Spesifik Antijen, min: minimum, maks: maksimum, ng: nanogram, ml: mililitre, pT: Patolojik T evresi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg: Kilogram, m²: metrekare PNİ: Perinöral İnvazyon, LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

ER α boyanma sonucu; BKR grubunda 24 (%66,7) hastada pozitif, 12 (%33,3) hastada negatif iken kontrol grubunda 39 (%54,1) hastada pozitif, 33 (%45,9) hastada negatif sonuçlandı. BKR grubunda ER α ile kuvvetli boyanan hasta yokken 4 (%11,1) hasta orta ve 20 (%55,6) hasta zayıf güçte boyandı. Kontrol grubunda ise 1 (%1,4) hasta kuvvetli, 15 (%20,9) hasta orta ve 23 (%31,8) hasta zayıf güçte boyandı. ER α 'nın medyan boyanma yüzdesi BKR grubunda 1 (0-40), kontrol grubunda 1 (0-30) olarak tespit edildi. ER α boyanması, boyanma gücü ve boyanma yüzdesi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p değerleri sırası ile; 0,301; 0,109 ve 0,107). ER β boyanma sonucu; BKR grubunda 15 (%41,7) hastada pozitif, 21 (%58,3) hastada negatif iken kontrol grubunda 41 (%56,9) hastada pozitif, 31 (%43,1) hastada negatif sonuçlandı. ER β ile BKR grubundaki 1 (%2,8) hasta kuvvetli, 5 (%13,9) hasta orta, 9 (%25,0) hasta zayıf güçte boyanırken kontrol grubunda 1 (%1,4) hasta kuvvetli, 14 (%19,4) hasta orta ve 26 (%36,1) hasta zayıf güçte boyandı. ER β '

nın medyan boyanma yüzdesi BKR grubunda 0 (0-20), kontrol grubunda 1 (0-60) olarak tespit edildi. Gruplar arasında ER β ' nin boyanması, boyanma gücü ve boyanma yüzdesi açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p değerleri sırası ile 0,196; 0,432 ve 0,085). [Tablo-6]

Tablo-6: ER α ve ER β ' nin immünohistokimyasal boyama sonuçları

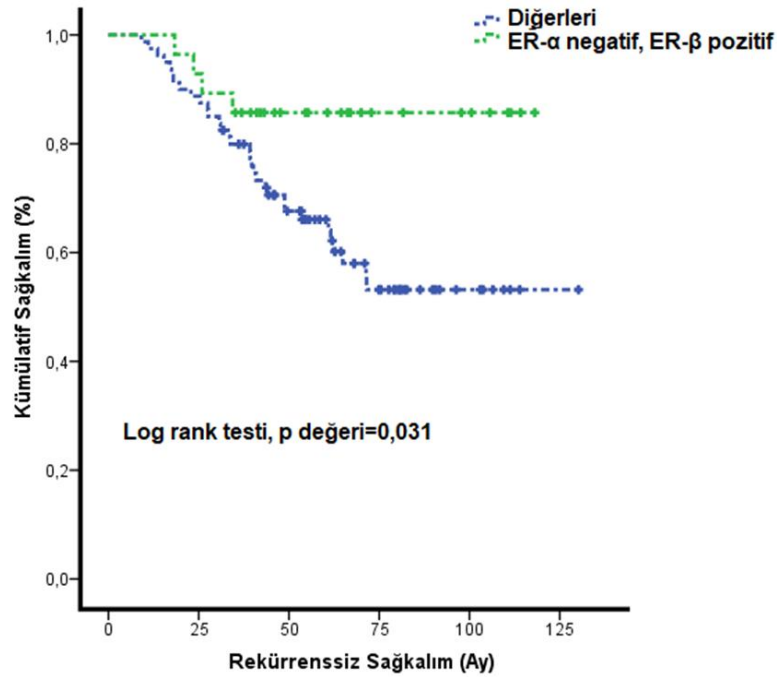
		BKR GRUBU (n=36)	KONTROL GRUBU (n=72)	p Değeri
ER α boyanma	Pozitif	24 (%66,7)	39 (%54,1)	0,301
	Negatif	12 (%33,3)	33 (%45,9)	
ER α Boyanma Gücü	Negatif	12 (%33,3)	33 (%45,9)	0,109
	Zayıf	20 (%55,6)	23 (%31,8)	
	Orta	4 (%11,1)	15 (%20,9)	
	Kuvvetli	0 (%0)	1 (%1,4)	
ER α Boyanma yüzdesi (medyan, min&maks)		1 (0-40)	1 (0-30)	0,107
ER β boyanma	Pozitif	15 (%41,7)	41 (%56,9)	0,196
	Negatif	21 (%58,3)	31 (%43,1)	
ER β Boyanma Gücü	Negatif	21 (%58,3)	31(%43,1)	0,432
	Zayıf	9 (%25,0)	26(%36,1)	
	Orta	5 (%13,9)	14(%19,4)	
	Kuvvetli	1 (%2,8)	1(%1,4)	
ER β Boyanma yüzdesi (medyan, min&maks)		0 (0-20)	1 (0-60)	0,085

min: minimum, maks: maksimum

BKR üzerine etkili risk faktörlerini belirlemek için önce tek değişkenli, sonra çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; preop PSA değeri, ISUP grade, pT, tanı

yaşı, VKİ, PNI, LVI ve ER α ile pozitif boyanıp ER β negatif boyanma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırası ile; 0,511; 0,853; 0,858; 0,401; 0,920; 0,318; 0,480 ve 0,561). Yine tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; p değerleri <0,25 olan ER α ile pozitif boyanma, ER β ile negatif boyanma ve ER α ile negatif boyanıp ER β ile pozitif boyanma değişkenleri ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (p değerleri sırası ile 0,216; 0,136; 0,018). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda; ER α ile pozitif boyanma ve ER β ile negatif boyanma anlamlı kabul edilmezken (p değerleri sırası ile; 0,495 ve 0,862), ER α ile negatif boyanıp ER β ile pozitif boyanma BKR açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p; <0,048, tahmini rölatif risk: 5,84).

Sağkalım analizinde; her iki grupta da medyan sağkalıma ulaşılmadı ancak; ER α ile negatif boyanıp ER β ile pozitif boyanan hasta grubunda diğer gruplara göre 5 yıllık BKR' siz sağkalım oranı (%85,7' ye %66,1) anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0,031). (Şekil-9)



Şekil-9: Sağkalım analizi

Tablo-7: Lojistik regresyon analizi

		TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ				ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ			
		TRR	p DEĞERİ	%95 GA		TRR	p DEĞERİ	%95 GA	
				EN DÜŞÜK	EN YÜKSEK			EN DÜŞÜK	EN YÜKSEK
Preop PSA (ng/ml)		1,026	0,511	0,956	1,109				
Tanı Yaşı		0,972	0,401	0,908	1,039				
VKİ (kg/m ²)		0,994	0,920	0,890	1,111				
ISUP Grade Grup	ISUP 1		0,853						
	ISUP 1' e karşı ISUP 2 ve 3	1,081	0,895	0,342	3,412				
	ISUP 1' e karşı ISUP 4 ve 5	1,650	0,592	0,264	10,313				
pT	pT2' ye karşı pT3	1,102	0,858	0,381	3,188				
PNİ	Negatif e karşı pozitif	1,984	0,318	0,517	7,614				
LVİ	Negatif e karşı pozitif	2,059	0,480	0,278	15,248				
ERα	Negatif boyanmaya karşı pozitif boyanma	1,692	0,216	0,735	3,895	0,665	0,495	0,206	2,149
ERβ	Pozitif boyanmaya karşı negatif boyanma	1,852	0,136	0,823	4,164	0,913	0,862	0,329	2,539
ERα: - ERβ: + boyanan hastalara karşı diğerleri		4,0	0,018	1,268	12,622	5,840	0,048	1,012	33,706
ERα: + ERβ: - boyanan hastalara karşı diğerleri		1,285	0,561	0,552	2,990				

GA: Güven Aralığı, PSA: Prostat Spesifik Antijen, ng: nanogram, ml: mililitre, ISUP: International Society for Urological Pathology, pT: Patolojik T evresi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg: Kilogram, m²: metrekare, PNİ: Perinöral İnvazyon, LVİ: Lenfovasküler İnvazyon, ER: Östrojen Reseptörü, TRR: Tahmini Rölatif Risk

TARTIŞMA ve SONUÇ

Metastatik olmayan PK' inde progresyon için bilinen başlıca risk faktörleri; ileri yaş, yüksek preoperatif PSA düzeyi, yüksek (≥ 3) ISUP derecesi, EPY (pT3a veya pT3b) ve pozitif cerrahi sınırdır (124, 148). Östrojen reseptörlerinin de metastatik olmayan PK' inde; BKR, klinik progresyon ve PÖM ile ilişkili olduğunu gösteren az sayıda yayın mevcuttur ve bu yayınların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir (14-16). Megas ve ark. (14) ER α ' nın olumsuz onkolojik sonuçlarının olduğunu ancak ER β ' nın ise olumlu onkolojik sonuçlar ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulguların aksine Grindstad ve ark. (15) ER α ' nın fazla miktarda salgılanmasının klinik progresyonsuz sağkalımı ve PÖS' ü arttırdığını; ancak ER β ' nın fazla salgılanmasının ise BKR' siz sağkalımı azalttığını bildirmişlerdir. Horvath ve ark (16) ER β ile pozitif boyanan kanseri olan hastalarda hastaliksız sağkalımın daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Bu konudaki belirsizliği aydınlatmaya katkı sağlamak için yaptığımız bu çalışmanın sonucunda; ER α ile negatif boyanıp ER β ile pozitif boyanan gruptaki hastaların diğer üç gruptaki hastalara göre BKR riskinin 5,8 kat daha düşük olduğunu ve yine bu grupta 5 yıllık BKR' siz sağkalım oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik (%85,7' ye %66,1).

ER α ; erkek üreme sisteminde en yaygın olarak prostatik stromada lokalize olmakla birlikte, prostatik utrikülde ve periüretral epitelde de bulunmaktadır (149). Risbridger (5) ve Prins (6) ER α ve ER β ekspresyonu engellenmiş farelerde yaptıkları çalışmalarında ER α ' nın prostatik stromal hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, skuamöz metaplazi ve PİN gelişiminde rol oynadığını göstermişlerdir. Kozak ve ark. (7) BPH hastalarında yaptıkları incelemeler sonucunda, bu hastaların prostatik stromalarında östrojen birikimi olduğunu gösterdiler. Bu birikime stromal hiperplaziye de neden olan ER α ' nın artmış ekspresyonunun neden olduğunu ileri süren yazarlar vardır (150). Bonkhoff ve ark. (8) yüksek dereceli PİN' den PK' ne malign transformasyon sürecinde; ER α ekspresyonunun normal dokuda

bulunduğu bazal hücrelerden, displastik değişikliklerin gerçekleştiği lüminal hücrelere doğru kaydığını bildirmiştir. Bu bilgiler ışığında ER α ' nın kronik prostatit, BPH ve kanser gelişimi esnasındaki patofizyolojik süreçlerde rol oynayabildiği kanısına varılabilir (150).

Prostat dokusunda vücuttaki diğer dokulardan fazla miktarda bulan hücre zarına bağlı bir serin preteaz olan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) başlıca androjenler ile regüle edilmektedir (151). Bu proteini kodlayan genin, bir transkripsiyon faktör ailesi olan erythroblast transformation – specific (ETS) ailesinden olan ETS ilişkili gen (ERG) ile translokasyonu PK patogenezinde en sık görülen gen füzyonudur (152, 153). RP olmuş hastaların yarısında bu füzyon geni tespit edilmiştir (153). Ayrıca TMPRSS2-ERG füzyonu daha agresif PK ile de ilişkilendirilmiştir (153). Setlur ve ark. TMPRSS2-ERG füzyonunun östrojenler aracılığı ile de regüle edilebildiğini göstermiştir (154). Bu çalışma sonucunda ER α aktivitesinin TMPRSS2-ERG salgılanmasını arttırdığını ve bunun aksine ER β aktivitesinin TMPRSS2-ERG salgılanmasını azalttığını gösterilmiştir (154). Yazarlar; ER α antagonisti veya ER β agonisti ajanlar ile TMPRSS2-ERG salgılanmasının önlenmesini, PK için yeni bir tedavi yöntemi olarak önermektedirler.

ER β insan prostat dokusunda hem stromada hem de epitelde bulunabilir ve bazı yazarlar prostat dokusundaki baskın östrojen reseptörünün ER β olduğunu belirtmektedir (150). Literatüre bakıldığında normal prostat epitelinden PK' ne dönüşüm sırasında ER β ' nın kaybolduğunu ve bu kayıp nedeniyle prostat epitelinde düzensiz büyüme ve farklılaşmaya yatkınlık geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (9-11). Cheng ve ark. (11) ER β ekspresyonunu kaybeden PK hücrelerinin, adenoviral vektör aracılığı ile tekrar ER β salgılayan hale gelmelerini sağlamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda ER β ' nın PK hücrelerinin hem büyümesini hem de invazyonunu inhibe ettiğini ve ayrıca bu hücrelerde apoptozisi arttırdığını gösterdiler (11). Weihua ve ark. (12) ER β ekspresyonu engellenmiş farelerde prostatik epitelde hiperplazi gerçekleştiğini belirtirken, McPherson ve ark. (13) SV epitelindeki hiperplazinin ER β agonisti ile gerilediğini bildirmişlerdir. ER β ' nın bu anti-proliferatif etkisini, androjenik stimülasyonu frenleyerek gösterdiği de ileri sürülmüştür (155). Prins

ve ark. ER β ekspresyonu engellenmiş fareler ile vahşi fareleri 1 yıllık takip sonrası karşılaştırmış ve ER β ekspresyonu engellenmiş farelerin prostat dokusunda daha fazla inflamatuvar hücre agregasyonu olduğunu göstermişlerdir (150). Bu bilgilerin sonucuna göre ER β ' nın anti-proliferatif, anti-invaziv, anti-inflamatuvar ve pro-apoptotik etki gösterdiği sonucuna varılmaktadır.

Horvath ve ark. (16) ER β ' nın pozitif boyandığı tümörlü hastaların negatif boyananlara göre sağkalımının daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar ER β ekspresyonu, pT, RP spesmeninin GS, preop PSA değeri ve cerrahi sınır pozitifliğinin PK prognozu için prediktif olduğunu belirtmişlerdir. Grindstad ve ark (15) çok merkezli çalışmalarında 535 RP olmuş hastada ER α ve ER β ' nın hem normal ve tümöral stromada, hem de normal ve tümöral epitel hücrelerinde boyanmalarını analiz etmişlerdir. Yazarlar bu çalışma sonucunda; ER α ' nın tümör stromasında fazla eksprese edilmesinin klinik progresyonsuz sağkalımı ve PÖS' ü arttırdığını ve ER β ' nın hem tümör stromasında hem de tümör epitelinde eksprese edilmesinin BKR'siz sağkalımı azalttığını bildirmişlerdir (15). Bu çalışmada cerrahi öncesi ERT alan, cerrahi öncesi ve cerrahi sırasında hormonal tedavi alan hastalar dışlanmıştır; ama adjuvan ERT ve/veya ADT alan, pelvik lenf nodu tutulumu olan ve cerrahi sınır pozitif hastaların dışlanmadığı görülmektedir (15). Bu iki çalışmada da çalışmaya alınan hastaların da preop PSA değeri, ISUP grade, pT, pelvik lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır açısından homojen olmadığı görülmektedir. Pelvik lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği hastalık progresyonu için en önemli bağımsız risk faktörleridir (2, 125). Ayrıca hem adjuvan ADT+ERT' nin hem de adjuvan ADT monoterapisinin BKR'siz sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı arttırdığı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (120-123, 126-128). Çalışmaya bu kötü prognostik özellikleri olan ve adjuvan tedavi alan hastaların alınması, BKR, progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerinde farklılık yaratabilir ve ER α ve ER β ' nın bu onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisini değiştirmiş olabilir. Biz bu çalışmamızda LRP sonrası cerrahi sınır ve lenf nodu pozitifliği olan ve adjuvan tedavi alan hastaları çalışma dışı bırakarak bu etkiyi minimize ettiğimize inanmaktayız.

Megas ve ark (14) ER α ekspresyonunun BKR riskini 4,04 kat arttırdığını ve ER β 'nin salgılanmasının azlığının hastalık progresyonu riskini 6,59 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bu bulgular çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada hasta seçimi olarak metastatik olmayan lokal ileri PK nedeni ile RP yapılan hastaları belirlemişlerdir (14). Ancak hastaların %29'unun adjuvan ADT+ ERT, %33'ünün ise adjuvan ADT aldığı göz önüne alındığında, çalışma grubunun heterojen olduğu görülmektedir. Ayrıca yukarıda bahsi geçen çalışmada BKR' e etkili preop PSA değeri ve ISUP grade gibi parametrelerin BKR olan ve olmayan hastalardaki dağılımı net verilmemiştir. Ancak bu çalışmaya sadece pT3 hastalar alındığı için pT açısından heterojenite yoktur. BKR olan hastalarda preop PSA değeri ve ISUP gradenin belirgin yüksek olması onkolojik sonuçları etkileyebilir (14). Biz bu çalışmamızda nüks olan hastalara karşı preop PSA değeri, ISUP grade ve pT açısından benzer kontrol grubu oluşturduğumuz için bu parametrelerin BKR' e olan etkisini ortadan kaldırıp ER α ve ER β 'nin etkisini daha net ortaya koyduğumuzu düşünüyoruz.

Bu çalışmada hem uyguladığımız dışlama ve dahil edilme kriterleri, hem de BKR olan hastalara karşı BKR için bilinen risk faktörleri açısından PSM yöntemi ile homojen kontrol grubunun oluşturulmuş olması çalışmamızın kuvvetli yönleridir. Çalışmanın retrospektif tasarımı, klinik progresyonsuz sağkalım verimizin olmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bunun yanında hastalarımız arasında yeterince PK ilişkili ölüm olmaması nedeni ile genel sağkalım analizi de yapılamamıştır.

Sonuç olarak östrojen reseptörlerinin PK BKR' sinde prediktif değeri mevcuttur. Ayrıca ER α ile negatif boyanıp ER β ile pozitif boyanan hasta grubunda 5 yıllık BKR' siz sağkalım oranı anlamlı olarak daha iyidir. Bu bulgularımızın homojen gruplarının olduğu geniş hasta serili çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–49.
2. Mottet N, Vice-chair PC, Bergh RCN Van Den, et al (2021) 2, Mottet, N. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Update 53, 31–45 (2021).
3. Dobbs RW, Malhotra NR, Greenwald DT, et al (2019) Estrogens and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 22:185–194.
4. Heldring N, Pike A, Andersson S, et al (2007) Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 87:905–31.
5. Risbridger G, Wang H, Young P, et al (2001) Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor- α mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev Biol* 229:432–42.
6. Prins GS, Birch L, Couse JF, et al (2001) Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alphaERKO and betaERKO mice. *Cancer Res* 61:6089–97
7. Kozák I, Bartsch W, Krieg M, Voigt K -D (1982) Nuclei of stroma: Site of highest estrogen concentration in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 3:433–8.
8. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K (1999) Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. *Am J Pathol* 155:641–7.
9. Zhu X, Leav I, Leung Y-K, et al (2004) Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 164:2003–12.
10. Zhang X, Leung Y-K, Ho S-M (2007) AP-2 regulates the transcription of estrogen receptor (ER)-beta by acting through a methylation hotspot of the 0N promoter in prostate cancer cells. *Oncogene* 26:7346–54.
11. Cheng J, Lee EJ, Madison LD, Lazennec G (2004) Expression of estrogen receptor beta in prostate carcinoma cells inhibits invasion and proliferation and triggers apoptosis. *FEBS Lett* 566:169–72.
12. Weihua Z, Warner M, Gustafsson J-A (2002) Estrogen receptor beta in the prostate. *Mol Cell Endocrinol* 193:1–5.
13. McPherson SJ, Ellem SJ, Simpson ER, et al (2007) Essential role for estrogen receptor beta in stromal-epithelial regulation of prostatic

hyperplasia. *Endocrinology* 148:566–74.

14. Megas G, Chrisofos M, Anastasiou I, et al (2015) Estrogen receptor (α and β) but not androgen receptor expression is correlated with recurrence, progression and survival in post prostatectomy T3N0M0 locally advanced prostate cancer in an urban Greek population. *Asian J Androl* 17:98–105.
15. Grindstad T, Skjefstad K, Andersen S, et al (2016) Estrogen receptors α and β and aromatase as independent predictors for prostate cancer outcome. *Sci Rep* 6:1–10.
16. Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, et al (2001) Frequent loss of estrogen receptor- β expression in prostate cancer. *Cancer Res* 61:5331–5
17. Kaplan Arıncı, Alaittin Elhan (eds). *Anatomi 1. Cilt*, 4th Edition. Ankara, Güneş Kitabevi, , 2006
18. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin Craig A. Peters (eds) , *Campbell-Walsh Urology Eleventh Edition*, Philadelphia . Elsevier Inc., 2016
19. Donjacour AA, Thomson AA, Cunha GR (2003) FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate. *Dev Biol* 261:39–54.
20. Ricke WA, McPherson SJ, Bianco JJ, et al (2008) Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signaling . *FASEB J* 22:1512–20.
21. Hu WY, Shi G Bin, Lam HM, et al (2011) Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology* 152:2150–63.
22. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, et al (2014) Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One* 9:e90332.
23. Williams G (2012) Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol* 351:269–78.
24. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, et al (2004) Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol* 13:1646–50
25. Gross M, Ramirez C, Luthringer D, et al (2009) Expression of androgen and estrogen related proteins in normal weight and obese prostate cancer patients. *Prostate* 69:520–7.
26. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, et al (2014) Prostate cancer incidence in

- Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:9125–30.
27. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 97:1894–1903.
 28. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al (1993) Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150:797–802.
 29. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, et al (2019) Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 79:333–9.
 30. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al (2019) Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 5:523–8.
 31. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al (2016) Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:443–53.
 32. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, et al (2015) Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 15:913.
 33. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al (2013) Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 36:132–9.
 34. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al (2004) Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 101:2371–90.
 35. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, et al (2015) Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LC ω -3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer* 67:543–54.
 36. Lippi G, Mattiuzzi C (2015) Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 66:587–9.
 37. Key TJ (2014) Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer* 202:39–46.
 38. Bylsma LC, Alexander DD (2015) A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* 14:125.
 39. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al (2016) Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control* 27:1049–58.

40. Chen P, Zhang W, Wang X, et al (2015) Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94:e1260.
41. Zhang M, Wang K, Chen L, et al (2016) Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* 4:745–56.
42. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, et al (2015) Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J cancer* 137:1749–57.
43. Huynh-Le M-P, Myklebust TÅ, Feng CH, et al (2020) Age dependence of modern clinical risk groups for localized prostate cancer-A population-based study. *Cancer* 126:1691–9.
44. Ju-Kun S, Yuan D-B, Rao H-F, et al (2016) Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e2708.
45. Lian W-Q, Luo F, Song X-L, et al (2015) Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 21:1902–10.
46. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, et al (2020) Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *aging male Off J Int Soc Study Aging Male* 23:132–8.
47. Roehrborn CG (2008) Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 20:.
48. McNeal JE (1978) Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 15:340–5
49. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317:909–16.
50. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151:1283–90.
51. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH (2008) The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 54:581–8.
52. Gleason DF, Mellinger GT, Arding LJ (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58–64.
53. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus

- Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:1228–42.
54. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 40:244–52.
 55. James D. Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor) CW (Editor) (2017) *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Editio. UICC International Union Against Cancer
 56. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277:1445–51
 57. D'Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, et al (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 280:969–74.
 58. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al (1998) A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:766–71.
 59. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, et al (2005) Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: Data from CaPSURE. *J Urol* 173:1126–31.
 60. Smith JAJ, Scardino PT, Resnick MI, et al (1997) Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 157:902–6
 61. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al (2002) Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 224:203–10.
 62. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al (1996) Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 166:845–52.
 63. von Eyben FE, Kairemo K (2014) Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 35:221–30.
 64. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, et al (2015) Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol* 33:109.e23–31.

65. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al (2014) Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:694–701.
66. van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, et al (2020) Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer. *J Urol* 203:537–45.
67. Perera M, Papa N, Christidis D, et al (2016) Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 70:926–37.
68. Wu H, Xu T, Wang X, et al (2020) Diagnostic performance of 68gallium labelled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging for staging the prostate cancer with intermediate or high risk prior to radical prostatectomy: . *World J Mens Health* 38:208–19.
69. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 395:1208–16.
70. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al (2017) (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:941–9.
71. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z (2014) Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 43:1503–13.
72. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al (2010) When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 57:551–8.
73. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al (2014) One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate* 74:469–77.
74. Aslam N, Nadeem K, Noreen R *JAC* (2015) Prostate Cancer Prostate Cancer. *Abeloff’s Clin Oncol* 5/e 8:938–44
75. Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PPM, et al (2019) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus

Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 76:790–13.

76. Schoots IG, Moore CM, Rouvière O (2017) Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol* 27:238–45.
77. Hsiang W, Ghabili K, Syed JS, et al (2021) Outcomes of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Subsequent Biopsy in Men with Low-risk Prostate Cancer Managed with Active Surveillance. *Eur Urol Focus* 7:47–54.
78. Osses DF, Drost F-JH, Verbeek JFM, et al (2020) Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? *BJU Int* 126:124–32.
79. Chesnut GT, Vertosick EA, Benfante N, et al (2020) Role of Changes in Magnetic Resonance Imaging or Clinical Stage in Evaluation of Disease Progression for Men with Prostate Cancer on Active Surveillance. *Eur Urol* 77:501–07.
80. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al (2018) Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 379:2319–29.
81. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:1415–24.
82. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al (2020) Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)[Formula presented]. *Eur Urol* 77:713–24.
83. Costello AJ (2020) Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 17:177–88.
84. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al (2017) Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:.
85. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA (2005) Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 66:83–94.
86. Yun Rose Li, MD, PhD; Alexander R. Gottschalk, MD, PhD; & Mack Roach III M (2021) No. In: Jack W. McAninch TFL (ed) *Smith ve Tanagho Genel Üroloji*, 19. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, pp 421–52
87. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, et al (2016) Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared

- with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 122:2004–11.
88. Millender LE, Aubin M, Pouliot J, et al (2004) Daily electronic portal imaging for morbidly obese men undergoing radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:6–10.
 89. Prosnitz RG, Schneider L, Manola J, et al (1999) Tamsulosin palliates radiation-induced urethritis in patients with prostate cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:563–6.
 90. Yang L, Qian S, Liu L, et al (2013) Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 90:339–47.
 91. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al (2008) The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 102:1531–8.
 92. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al (2010) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 11:1066–73.
 93. Pilepich M V., Winter K, Lawton CA, et al (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285–90.
 94. D'Amico A V., Chen MH, Renshaw AA, et al (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 299:289–95.
 95. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al (2011) Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:451–9.
 96. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al (2009) Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 360:2516–27.
 97. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al (2016) Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavia. *Eur Urol* 70:684–91.
 98. Warde P, Mason M, Ding K, et al (2011) Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 378:2104–11.

99. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al (2015) Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:2143–50.
100. Sargos P, Mottet N, Bellera C, Richaud P (2020) Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU Int* 125:810–6.
101. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al (2000) ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 57:315–21.
102. Salembier C, Rijnders A, Henry A, et al (2013) Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. *J Contemp Brachytherapy* 5:63–9.
103. Salembier C, Henry A, Pieters BR, Hoskin P (2020) A history of transurethral resection of the prostate should not be a contra-indication for low-dose-rate (125)I prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phase-II trial. *J Contemp Brachytherapy* 12:1–5.
104. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al (2004) Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 71:29–33.
105. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al (2012) Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 103:217–22.
106. Pieters BR, de Back DZ, Koning CCE, Zwinderman AH (2009) Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiother Oncol* 93:168–73.
107. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al (2013) High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:672–8.
108. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al (2016) High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94:667–74.
109. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al (2007) High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase

- three trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 84:114–20.
110. Martens C, Pond G, Webster D, et al (2006) Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 5:9–13.
 111. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al (2015) Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 19:1–490.
 112. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al (2011) Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185–90.
 113. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al (2015) Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:3379–85.
 114. Tosoian JJ, Sundi D, Trock BJ, et al (2016) Pathologic outcomes in favorable-risk prostate cancer: Comparative analysis of men electing active surveillance and immediate surgery. *Eur Urol* 69:576–81.
 115. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al (2007) An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, With Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:646–55.
 116. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al (2017) Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:275–85.
 117. Joseph D, Denham JW, Steigler A, et al (2020) Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106:693–02.
 118. Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, et al (2020) Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 38:3024–31.
 119. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, et al (2020) Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary

Systematic Review. *Eur Urol* 77:614–27.

120. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al (2009) Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urol* 181:956–62.
121. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B, et al (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380:2018–27.
122. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al (2014) Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 66:243–50.
123. Hackman G, Taari K, Tammela TL, et al (2019) Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol* 76:586–95.
124. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al (2011) Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: The impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 59:893–9.
125. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al (2009) Two Positive Nodes Represent a Significant Cut-off Value for Cancer Specific Survival in Patients with Node Positive Prostate Cancer. A New Proposal Based on a Two-Institution Experience on 703 Consecutive N+ Patients Treated with Radical Prostatectomy, E. *Eur Urol* 55:261–70.
126. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al (2006) Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
127. Messing EM, Manola J, Yao J, et al (2006) Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 7:472–9.
128. Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, et al (2017) The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 123:512–20.
129. Buscariollo DL, Drumm M, Niemierko A, et al (2017) Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol* 7:e125–33.
130. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al (2020) Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 396:1422–31.

131. Moreira DM, Presti JC, Aronson WJ, et al (2009) Natural History of Persistently Elevated Prostate Specific Antigen After Radical Prostatectomy: Results From the SEARCH Database. *J Urol* 182:2250–6.
132. Preisser F, Chun FKH, Pompe RS, et al (2019) Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *Eur Urol* 76:106–14.
133. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, et al (2019) (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:11–9.
134. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, et al (2015) Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 67:1160–7.
135. Horwich A, Hugosson J, de reijke T, et al (2013) Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. *Ann Oncol* 24:1141–62.
136. Nelson JB, Lepor H (2003) Prostate cancer: Radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 30:703–23.
137. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al (2007) Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the r. *J Urol* 177:540–5.
138. Bratu O, Diaconu C, Mischianu D, et al (2019) Therapeutic options in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy (Review). *Exp Ther Med* 5021–5.
139. Roach M, Hanks G, Thames H, et al (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:965–74.
140. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al (2019) Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 75:967–87.
141. Tilki D, Preisser F, Graefen M, et al (2019) External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol* 75:896–900.
142. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T (2010) A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence. *Clin Oncol* 22:46–55.

143. Dinis Fernandes C, Ghobadi G, van der Poel HG, et al (2019) Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. *Eur Radiol* 29:4160–8.
144. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al (2008) salvage XRT vs observation - long term outcome. *JAMA - J Am Med Assoc* 299:2760–9.
145. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al (2017) Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 376:417–28.
146. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al (2016) Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:747–56.
147. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al (2012) Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 61:961–71.
148. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, et al (2007) The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 38:1207–11.
149. Shapiro E, Huang H, Masch RJ, et al (2005) Immunolocalization of estrogen receptor α and β in human fetal prostate. *J Urol* 174:2051–3.
150. Prins GS, Korach KS (2008) The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids* 73:233–44.
151. Tmprss SP, Lin B, Ferguson C, et al (1999) Advances in Brief Prostate-localized and Androgen-regulated Expression of the Membrane-bound. 4180–4
152. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM (2011) Common gene rearrangements in prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:3659–68.
153. Demichelis F, Fall K, Perner S, et al (2007) TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 26:4596–9.
154. Setlur SR, Mertz KD, Hoshida Y, et al (2008) Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:815–25.
155. Weihua Z, Makela S, Andersson LC, et al (2001) A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6330–5.

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekil-1: Dünya genelinde PK' nin TYSEİO' sunun dağılımı

Şekil-2: Dünya genelinde 2020 yılında gerçekleşen kansere bağlı ölümlerin kanser türlerine göre sıralanışı

Şekil-3: Dünya genelinde 2020 yılında kansere bağlı gerçekleşen ölümlerin yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranının kanser türlerine göre dağılımı

Şekil-4: Türkiye' de TYSEİO 'ya göre kanser türleri dağılımı

Şekil-5: Türkiye' de 2020 yılı kanser prevalansları

Şekil-6: Türkiye' de 2020 yılında kansere bağlı gerçekleşen ölümlerin dağılımı

Şekil-7: Vaka ve kontrol grubunun belirlenme algoritması.

Şekil-8: İHK boyama sonuçlarının mikroskopik görünümü

Şekil-9: Sağkalım analizi

Tablo -1: Gleason derecelendirme sistemi

Tablo -2: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 derece grup sistemi

Tablo -3: Prostat kanseri TNM evreleme sistemi

Tablo -4: Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal rekürrens için EAU risk grupları

Tablo-5: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Tablo-6: ER α ve ER β ' nın immünohistokimyasal boyama sonuçları

Tablo-7: Lojistik regresyon analizi

KISALTMALAR

PK: Prostat Kanseri

TYSEİO: Tahmini Yaş'a Göre Standardize Edilmiş İnsidans Oranı ()

cm: Santimetre

gr: Gram

SV: Seminal Vezikül

a: Arteria

v: Vena

n: Nervus

FGF-10: Fibroblast büyüme faktörü-10

ER α :östrojen reseptörü alfa

ER β : östrojen reseptörü beta

BMP7: Kemik Morfojenik Proteini

DES: Dietilstilbestrol

BPA: Bisfenol A

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

GLOBOCAN: Global Kanser İstatistikleri

HPV-16: İnsan Papilloma Virüsü 16

Cd: Kadmiyum

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

GİS: Gastrointestinal Sistem

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PSA-İKZ: PSA İkiye Katlanma Zamanı

MPMRG: Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

GS: Gleason Skoru

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

RP: Radikal Prostatektomi

BKR: Biyokimyasal Rekürrens

cT: Klinik T Evresi

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

EPY: Ekstraprostatik Yayılım

LN: Lenf Nodu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

mm: Milimetre

DA-MRG: Difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tc99 – TVKS: Teknesyum -99 Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

F18-NaF PET/BT: F18 sodyum Florid pozitron emisyon tomografisi/
bilgisayarlı tomografi

ng: Nanogram

ml: Mililitre

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

PÖS: Prostat Kanserine Özgü Sağkalım

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu

LRP: Laparoskopik Radikal Prostatektomi

RYRP: Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

ERT: Eksternal Radyoterapi

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

3D-CRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

GÜS: Genitoüriner Sistem

IGRT: Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi

Gy: Gray

TUR-P: Transüretral Prostat Rezeksiyonu

PDE-5: Fosfodiesteraz Tip 5

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

MAB: Maksimum Androjen Blokajı

nmol: Nanomol

LHRH: Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon

LH: Luteinize Edici Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

LDR: Düşük Doz Hızlı

HDR: Yüksek Doz Hızlı
PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
KRT: Kurtarma Radyoterapisi
Pt: Patolojik T Evresi
PNİ: Perinöral İnvazyon
LVİ: Lenfovasküler İnvazyon
PSM: Propensity Score Matching
HE: Hematoksilen-Eozin
İHK: İmmünohistokimya
DAB: Diaminobenzidin
PÖM: Prostat Kanserine Özgü Mortalite
PİN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
TMPRSS2: Transmembran serin proteaz 2
ETS: Erythroblast Transformation – Specific
ERG: ETS İlişkili Gen

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Yavuz Mert AYDIN

Doğum Tarihi ve Yeri:

Görev Yeri ve Akademik Unvanı: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı / Araştırma Görevlisi

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi: Bursa Uludağ
Üniversitesi / Tıp Fakültesi / 01.07.2016

Çalıştığı Kurumlar / Tarihi: T.C. Sağlık Bakanlığı Siirt Baykan Devlet
Hastanesi/ Kasım 2016- Mart 2017

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 05/04/2017

Başlıca Yayınları:

SCI, SSCI VE AHCI İNDEKSLERİNE GİREN DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. 15 and 30 W Holmium: YAG Laser Lithotripter in Ureteroscopic Lithotripsy:
Which One Is More Effective and Safe? KAYGISIZ O. , AYDIN Y. M. , ÇİÇEK
M. Ç. , Celen S., COŞKUN B. , KILIÇARSLAN H. JOURNAL OF
LAPAROENDOSCOPIC & ADVANCED SURGICAL TECHNIQUES, cilt.31,
ss.839-842, 2021

2. Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Independently
Associated With All-Cause Mortality in Deceased Donor Kidney Transplant
Recipients. Cicek M. C. , Gunseren K. O. , Aydin Y. M. , Yildiz A., Elgin E.,
Ersoy A. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle
East Society for Organ Transplantation, 2021 Oct;19(10):1041-1047.

DİĞER DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. The Differences Between the Right and Left Side Laparoscopic Donor Nephrectomy Outcomes: A Comparative Analysis of Single-Center Outcomes GÜNSEREN K. Ö. , ÇİÇEK M. Ç. , AYDIN Y. M., Ozmerdiven C. G. , YAVAŞCAOĞLU İ. MEDICAL BULLETIN OF SISLI ETFAL HOSPITAL, cilt.55, sa.3, ss.339-343, 2021 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)
2. İDRAR İNKONTİNANININ NADİR NEDENİ OLAN EKTOPIK ÜRETER TANISINDA ANAMNEZİN YERİ VE TEDAVİSİNDE MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ UYGULAMASI AYDIN Y. M., ÇİÇEK M. Ç. , ERDEMLİ GÜRSEL B. , KAYGISIZ O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, cilt.46, sa.3, ss.399-402, 2020 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)

HAKEMLİ KONGRE / SEMPOZYUM BİLDİRİ KİTAPLARINDA YER ALAN YAYINLAR

1. Laparoskopik Pyelolitotomi Deneyimi Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. 14. ULUSAL ENDOÜROLOJİ KONGRESİ, Antalya, Türkiye, 1 - 04 Nisan 2021, ss.181
2. Laparoskopik Donör Nefrektomi, Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. , Günseren K. Ö 14. ULUSAL ENDOÜROLOJİ KONGRESİ , Antalya, Türkiye, 1 - 04 Nisan 2021, ss.130
3. Obez Hastalarda Laparoskopik Radikal Prostatektomi Deneyimi Yetemen M., Aydın Y. M. , Günseren K. Ö.14. ULUSAL ENDOÜROLOJİ KONGRESİ, Antalya, Türkiye, 1 - 04 Nisan 2021, ss.193
4. RIRS Sırasında Peroperatif Parametrelerin Kullanılan Total Lazer Enerjisi Üzerine Etkisi Kaygısız O. , Ocakoğlu G., Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. , Kılıçarslan H.29. ULUSAL ÜROLOJİ ONLINE KONGRESİ, Antalya, Türkiye, 17 - 21 Kasım 2020, ss.132
5. RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ (RIRS) SIRASINDA KULLANILAN TOPLAM LAZER ENERJİSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER Kaygısız O. ,

Ocakoğlu G, Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. , Arslan İ. E. , Kılıçarslan H.5. ÜROLOJİK CERRAHİ DERNEĞİ KONGRESİ, Bursa, Türkiye, 07 Kasım 2020

6. ÇOCUK ÜRETER TAŞI İÇİN UYGULANAN ÜRETERORENOSKOPIK LITOTRIPSİDE KULLANILAN LAZER CİHAZININ GÜCÜNÜN PEROPERATİF VE POSTOPERATİF SONUÇLARA ETKİSİNİN ANALIZI Kaygısız O. , Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. , Kılıçarslan H. 5. ÜROLOJİK CERRAHİ KONGRESİ, Antalya, Türkiye, 7 - 15 Kasım 2020, ss.211

7. Laparoscopic Adrenalectomy Experience in Metastatic Masses Günseren K. Ö. , Çiçek M. Ç. , Aydın Y. M., Yavaşcaoğlu İ. 10th Online Eurasian Uro-oncology Congress, Şanlıurfa, Türkiye, 27 - 28 Haziran 2020, ss.151

8. Vajinaya Açılan Böbrek Üst Polünü Drene Eden Ektopik Üretere Bağlı Üriner İnkontinans İle Başvuran Olguda Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi Üreterektomi Mert A. , Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. , Kaygısız O. 15.Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi, Antalya, Türkiye, 29 Kasım - 01 Aralık 2019, ss.68

9. Our Laparoscopic Adrenalectomy (LA) Results for ≥6 cm Masses Çiçek M. Ç. , Günseren K. Ö. , Aydın Y. M 9th Eurasian Uro-oncology Congress, Athens, Yunanistan, 16 - 20 Ekim 2019, ss.38

10. Laparoskopik üreterolitotomi: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi Aydın Y. M., Çiçek M. Ç. , Yetemen M., Coşkun B. , Kılıçarslan H. 13th Biennial Congress of Turkish Society of Endourology, Antalya, Türkiye, 11 - 14 Nisan 2019, ss.292

KİTAP BÖLÜMÜ

1) İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Sünnetin Yeri (Aydın Y. M., Kaygısız O)

Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflüde; Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem, Osman DÖNMEZ, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, ss. 74-77, 2021

TEŞEKKÜR

Tezimin bütün aşamalarında bana yol gösteren, emeğini, bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Burhan COŞKUN' a

Üroloji ihtisasım boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile bana aktaran ve her zaman desteklerini hissettiğim saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. İsmet YAVAŞCAOĞLU, Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN, Doç. Dr. Onur KAYGISIZ, Dr. Öğrt. Üyesi Mehmet Çağatay ÇİÇEK, Dr. Öğrt. Üyesi Kadir Ömür GÜNSEREN'e

Tezimin istatistik aşamasındaki çok değerli katkıları ve özverisi nedeniyle sayın hocam Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU' na

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan değerli ağabeyim Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN' e

Berber çalıştığım Üroloji ABD araştırma görevlisi arkadaşlarıma, poliklinik, klinik ve ameliyathanedeki çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin gerçekleştirilmesi için gereken TTU-2021-420 numaralı proje finansal desteklerinden dolayı Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne

Tezimin patoloji basamağında yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Berna Aytaç VURUŞKAN' a,

Tezimin patoloji basamağında desteklerini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım; Dr. Rabia DÖLEK, Dr. Gurbet YOKUŞ ve Dr. Kemal GÜLŞEN' e,

Patoloji preparatlarının bulunması, arşivden çıkartılması ve immünohistokimyasal boyanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen;

Züleyha SARIKAYA, Nihan GENÇ, Fatma AYDIN YAZICI, Zeliha ALTUN, Elif BAYAZIT, Pelin BİLİR ve Şerife KİREZ' e

Beni bu günlere getiren çok sevdiğim annem Gündoğdu AYDIN ve babam M. Servet AYDIN' a

Her zaman yanımda olan, bana yol gösteren ve çok sevdiğim ağabeyim Murat AYDIN' a

Tanıdığım günden beri hep desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Dilan AYDIN' a ve varlığıyla hayatıma anlam katan biricik oğlum Yiğit AYDIN' a sonsuz teşekkür ederim.