

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yurday ÖZDEMİR  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Ankara

2012

## TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi eğitimime başladığım günden itibaren mesleğimde en iyi şekilde yetişmem için büyük emeği olan, bilgi ve tecrübesinden destek aldığım, kapısından bir gün bile beni geri çevirmeyen saygıdeğer tez hocam, **Prof. Dr. Fadıl Akyol**'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince gerek mesleki, gerekse manevi olarak her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm, kibarlığını ve inceliğini her zaman hatırlayacağım Anabilim dalı başkanımız **Prof Dr. Murat Gürkaynak**'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitimimin başından itibaren, her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm deneyim ve eleştirileri ile bana yön veren, daha önce pek de tanımadığım radyasyon onkolojisini kendisiyle tanışmam sayesinde seçtiğim **Prof. Dr. Faruk Zorlu**'ya sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitimimde büyük emek ve katkıları olan benim için bir hocadan önce bir abla olan, her ikazında birşeyler öğrendiğim **Prof. Dr. Ferah Yıldız**'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim süresince bizlere birer abi yakınlığında olan, meslek hayatımda kendilerinden çok feyz aldığım ve bundan sonra da alacağım değerli hocalarım **Prof. Dr. Mustafa Cengiz** ve **Prof. Dr. Gökhan Özyiğit**'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın istatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Erdem Karabulut**'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve bana destek olan başta **Dr. Hamed Başaran**, tüm uzman, asistan, medikal fizik ekibi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan uzmanlığını almış tüm hekimlere, teknisyenlere, hemşirelere ve sekreterlere en içten duygularıyla teşekkür ederim. Son olarak, her zaman yanımda olan ve her konuda ilgi, sevgi ve desteğini bir an olsun esirgemeyen sevgili **eşime** ve biricik **kızıma**, hak ve emekleri asla ödeyemeyeceğim, en sıkıntılı anlarımda ilacı değerli **anneme** ve hekimlik görevini sayesinde seçtiğim, kendisi de hekim olan ve hekimliğini örnek aldığım değerli **babama** ve diğer aile bireylerime teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Yurday Özdemir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Prostat Kanseri Hastalarda Tedavi Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012.**

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 1998 - 2011 tarihleri arasında, tanı anında uzak organ metastazı olmayan ve prostat kanseri tanısı ile kliniğimize başvuran ve tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirmesidir. Polikliniğimize başvuran 690 küratif tedavi görmüş hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta grupları radikal prostatektomi (RP) sonrası Prostat Spesifik Antijen (PSA) relapsı olan ve kurtarma radyoterapisi (RT) uygulanan 108 (%15.6) hasta ve baştan radikal RT ve hormonal tedavi (HT) uygulanan 482 (%84.4) hastalar şeklindedir. RT, prostat ve seminal veziküllere üç boyutlu konformal RT (3BKRT) şeklinde, kurtarma RT kolunda ise önce pelvik RT şeklinde uygulanmıştır. Hastalarda risk gruplarına göre, tanı anı PSA değeri, gleason skoru (GS), T evresi, N evresi, perinöral invazyon (PNI) durumu, kor biyopsideki tümör yüzdesine(KTY) göre genel sağkalım, PSA relapssız sağkalım ve metastazsız sağkalımlara bakılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama izlem süresi 4.7 yıldır. Hastalardan 136 (% 19.7)'sında PSA relapsı, 45 (%6.5)'inde uzak metastaz, 15 (% 2.1)'de ise lokal relaps gelişmiştir. Hastaların 5 ve 10 yıllık genel sağkalımları % 95 ve % 86.5 iken PSA relapssız sağkalımlar sırasıyla %73.5 ve % 56.6'dır. Tek değişkenli analizlerde GS 8-10 hastalık, LN pozitifliği, PNI varlığı, KTY'nin % 50 üzerinde olması hem genel sağkalımı hem de PSA relapssız sağkalımı kötü etkilemiştir. Çok değişkenli analizlerde genel sağkalım açısından GS anlamlı bulunmazken PSA ve N evresi anlamlı bulunmuştur. PSA relapssız sağkalım açısından çok değişkenli analizlerde T evresi, N evresi, PSA ve Gleason skor incelendiğinde PSA ve N evresinin anlamlı çıktığı görülmüştür.

**Sonuç:** Risk sınıflamasında kullanılan PSA, GS ve T evresine ek olarak biyopsideki PNI durumu ve kor biyopsilerdeki toplam tümör yüzdeleri de risk değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. PNI pozitif ve TKY % 50 üzerindeki hastalarda sonuçlar daha kötü olduğu için bu hastalarda daha yüksek doz RT ve/veya hormonal blokaj gibi ek tedaviler düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** prostat kanseri, PSA, relaps, PNI, Total kor yüzdesi

## ABSTRACT

**Özdemir Y, The Treatment Outcomes of Prostat Cancer Patients at Our Department, Hacettepe University School of Medicine, Thesis of Specialist in Radiation Oncology, Ankara, 2012**

We performed a retrospectively analyses of 690 curative prostate cancer (PCa) patients that are treated at the University of Hacettepe between March 1998-May 2012. In patient groups, 108 men were treated as a salvage radiotherapy (RT) after radical prostatectomy and 482 men were treated with definitive RT with or without neoadjuvan or adjuvant androgen deprivation therapy (ADT). The targets were prostate and seminal vesicles with the help of three dimensional conformal RT at definitive group. Salvage RT was applied 50 Gy with priorly pelvis box technic and boost to prostatic bed. We analysed overall survival (OS), PSA relapse free survival (bRFS) and freedom from metastasis (FFM) according to the treatment and D'Amico risk groups, Gleason score (GS), initial PSA, T and N stages, perineural invasion (PNI) at biopsy, percent of positive cores (PPC) and total percentage of carcinoma (TPC).

Average follow-up time was 4.7 years. Out of 690 men, there were 136 (%19.7) PSA relapses, 45 (%6.5) distant metastasis, 15 (% 2) local relapses and 469 men had never relapsed (%68). OS at 5 and 10 years were % 95 and % 86.5 and bRFS were %73.5 and %56.6 respectively. On univariate analysis initial PSA ( $P<0.001$ ), GS ( $P=0.002$ ), lymph node ( $P<0.001$ ) and seminal vesicle ( $P=0.009$ ) involvement, PNI and TPC ( $\geq 50$ ) were significant while multivariate analysis showed that PSA and nodal invasion for OS; T, N stage, PSA and GS for bRFS; GS and nodal invasion for FFM were independent prognostic factors. Also  $\geq 1$  year ADT (1-2 years) didn't gain an advantage over 9 monthly TAB at GS-8-10 and D'Amico high risk groups.

For risk stratification in addition to GS, PSA, T and N stage we can also use PNI, PPC and TPC. Because of poor outcomes of PNI (+) and  $\geq 50$  TPC patients, we may apply dose escalation and/or ADT.

**Key words:** Prostate cancer, PSA, relapse, PNI, total percent of carcinom

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	x
TABLolar .....	xii
ŞEKİLLER .....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. ANATOMİ .....	2
2.1.1. Arteryal Kanlanma .....	3
2.1.2. Venöz Kanlanma .....	3
2.1.3. Lenfatik Akım.....	4
2.1.4. Prostat İnnervasyonu.....	4
2.1.5. Embriyoloji.....	4
2.1.6. Prostat Fizyolojisi .....	5
2.2.1. Epidemiyoloji .....	6
2.2.2. Risk Faktörleri .....	7
2.2.2.1. Yaş .....	8
2.2.2.2. Hormonal Etki.....	8
2.2.2.3. Aile Hikayesi.....	9
2.2.2.4. Diyet .....	9
2.3. Prostat Kanseri Taraması.....	10
2.3.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA ) .....	12
2.3.2. Yaşa Özel PSA.....	13
2.3.3. PSA Dansitesi .....	15
2.3.4. Serbest PSA (sPSA ).....	15

2.3.5. Kompleks PSA .....	17
2.3.6. PSA Velositesi .....	17
2.4. Prostat Kanseri Biyopsisi .....	18
2.5. Prostat Histolojisi .....	18
2.5.1. Sekretuar hücreler .....	19
2.5.2. Bazal hücreler .....	19
2.5.3. Nöroendokrin hücreler .....	19
2.6. Prostat Patolojisi .....	20
2.6.1. Prostat İntraepitelyal Neoplazi (PİN) .....	20
2.6.2. Atipik Adenomatöz Hiperplazi ( Adenozis ) .....	21
2.6.3. Prostat Adenokarsinomu .....	21
2.6.3.1. Gleason Derecelendirme Sistemi .....	22
2.6.4. Diğer Histolojik Prostat Kanseri Alt Tipleri .....	25
2.7. Prostat Kanserinde Radyolojik Görüntüleme .....	27
2.8. Prostat Kanseri Evrelemesi .....	30
2.9. Prostat Kanserinde Prognostik Risk Faktörleri ve Risk Grupları .....	32
2.9.1. Prognostik Faktörler .....	32
2.9.2 Prostat Kanserinde Risk Grupları ve Nomogramlar .....	37
2.9.3 Prostat Kanserinde Tedavi .....	38
2.9.3.1 Aktif İzlem .....	39
2.9.3.2 Radikal Prostatektomi .....	39
2.9.3.2.1 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens .....	42
2.9.4 Eksternal Pelvik Radyoterapi (EPRT) .....	43
2.9.4.1 Konvasiyonel EPRT .....	44
2.9.4.2 Konformal Radyoterapi (KRT) : .....	45
2.9.4.3 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) .....	45
2.9.4.4 Radyoterapide Doz Arttırımı .....	46
2.9.4.5 Radyoterapi ve Hormonal Tedavinin Beraber Kullanılması .....	47
2.9.5 Adjuvan Radyoterapi (ART) .....	52
2.9.6 Biyokimyasal Başarısızlık .....	54
2.9.7 PSA Sıçraması (PSA Bounce) .....	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	56

3.1 Olguların Genel Özellikler.....	56
3.2. Tümör Özellikleri .....	57
3.3. Tedavi Özellikleri .....	59
3.3.1. Konformal RT'deki hacimler .....	61
3.4. Hasta İzlemi.....	69
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	70
4. BULGULAR.....	71
4.1. Genel Bulgular.....	71
4.2. Sağkalım .....	71
4.2.1 Genel Sağkalım.....	71
4.2.2 Gleason Skoruna Göre Genel Sağkalım .....	72
4.2.3 Tanı Anı PSA 'ya Göre Genel Sağkalım.....	74
4.2.4 T Evresine Göre Genel Sağkalım .....	76
4.2.5 N Evresine Göre Genel Sağkalım .....	77
4.2.6 Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım .....	79
4.2.7 Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Genel Sağkalım.....	80
4.2.8 Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre Genel Sağkalım .....	82
4.2.9 PSA Relapssız Sağkalım .....	83
4.2.10 Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	84
4.2.11 PSA 'ya Göre Relapssız Sağkalım .....	85
4.2.12 T Evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım.....	87
4.2.13 N Evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	88
4.2.14 Risk Gruplarına Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	90
4.2.15 Perinöral İnvazyon Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım.....	93
4.2.16. Pozitif Kor Biyopsi Yüzdesine Göre PSA Relapssız Sağkalım.....	96
4.2.17 Toplam Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre PSA Relapssız Sağkalım.....	97
4.2.17 Cerrahi Sınır Pozitifliğine Göre PSA Relapssız Sağkalım	
4.2.18 Uzak Metastazsız Sağkalım .....	99
4.2.20 Gleason Skoruna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım.....	100

4.2.21 Tanı Anı PSA Değerine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım. ....	101
4.2.22 Risk Gruplarına Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	104
4.2.23 T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	105
4.2.24 Lenf Nodu Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	107
4.2.25 Tanı Anı Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	108
4.2.26 Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	109
4.2.26 Risk Gruplarına Göre Hormonal Tedavi Kullanımı .....	110
4.2.27 Tedavi Protokolüne Göre Sonuçlarımız.....	111
4.2.28 Definitif RT ve HT Uygulanan Hastalardaki Sonuçlarımız (Protokol 106 ve 114 Birarada İncelendiğinde ).....	116
4.2.29 Tedavi Komplikasyonları .....	135
4.2.30 Mortalite.....	138
5. TARTIŞMA .....	140
6. SONUÇLAR .....	156
7. KAYNAKLAR.....	157



## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	:	American Joint Commission on Cancer
<b>ART</b>	:	Adjuvan Radyoterapi
<b>ASAP</b>	:	Atipik Small Acinar Proliferasyonu
<b>ASTRO</b>	:	American Society for Radiation Oncology
<b>AUA</b>	:	American Urology Assosiation
<b>BPH</b>	:	Bening prostat hipertrofisi
<b>BT</b>	:	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA</b>	:	Kanser
<b>CSP</b>	:	Cerrahi sınır pozitifliği
<b>CTV</b>	:	Klinik Target Volüm
<b>DHEA</b>	:	Dihidroepiandrosteron
<b>DHT</b>	:	Dihidrotesteron
<b>DRM</b>	:	Dijital rektal muayene
<b>ERSPC</b>	:	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
<b>EORTC</b>	:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EPRT</b>	:	Eksternal Pelvik Radyoterapi
<b>GÜS</b>	:	Genitoüriner Sistem
<b>GIS</b>	:	Gastrointestinal Sistem
<b>GKRT</b>	:	Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi
<b>GS</b>	:	Gleason skor
<b>GTV</b>	:	GrossTümör Volüm
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:	Hidrojen peroksit
<b>ICRU</b>	:	International Commission of Radiation Unit and Measurement
<b>IGF</b>	:	İnsulin-benzeri büyüme faktörü
<b>KDU</b>	:	Kapsülü dışına yayılımı
<b>KRT</b>	:	Konformal Radyoterapi
<b>LN</b>	:	Lenf Nodu
<b>LND</b>	:	Lenf Nodu Diseksiyonu

<b>MRG</b>	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PZ</b>	:	Periferik zon
<b>PCa</b>	:	Prostat Kanseri
<b>PCA 3</b>	:	Prostat kanser antijen 3
<b>PCPT</b>	:	Prostat Cancer Prevention Trial
<b>PAP</b>	:	Prostatik asit fosfataz
<b>PİN</b>	:	Prostat İntraepitelyal Neoplazi
<b>PSAD</b>	:	Prostat spesifik antijen dansitesi
<b>PSA</b>	:	Prostat spesifik antijen
<b>PLCO</b>	:	Prostate, Lung, Colon and Ovary
<b>PKY</b>	:	Pozitif Kor Biyopsi Yüzdesi
<b>PGA</b>	:	Percent genome alteration
<b>PTV</b>	:	Planning target volüm
<b>PNİ</b>	:	Perinöral invazyon
<b>RP</b>	:	Radikal prostatektomi
<b>RRP</b>	:	Retropubik prostatektomi
<b>RTOG</b>	:	Radiation Therapy Oncology Group
<b>REDUCE</b>	:	Reduction of Dutasteride of Prostate Cancer Events
<b>SVİ</b>	:	Seminal vezikül invazyonu
<b>SWOG</b>	:	Southwest Oncology Group
<b>SPSA</b>	:	Serbest PSA Yüzdesi
<b>TAB</b>	:	Total Androjen Blokajı
<b>TCD<sub>50</sub></b>	:	% 50'lik tümör kontrolü için gerekli doz
<b>TRUS</b>	:	Transrektal ultrason
<b>TURP</b>	:	Prostatın transüretal rezeksiyonu
<b>TZ</b>	:	Transizyonel zon
<b>TNM</b>	:	Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
<b>USUP</b>	:	Uluslar Arası Üroloji Patoloji Derneği
<b>ÜBKRT</b>	:	Üç boyutlu Konformal Radyoterapi
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelial faktör
<b>YART</b>	:	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
<b>YGPIN</b>	:	Yüksek Grad Prostat İntraepitelyal Neoplazi

## TABLULAR

<b>Tablo 2.3.1.1</b> Prostat Kanseri Olmayan Erkeklerde PSA için Yaşa Özel Üst Limitler .....	14
<b>Tablo 2.6.3.1</b> Orjinal Gleason Paternler .....	22
<b>Tablo 2.6.3.2</b> Modifiye Gleason Derecelendirmesi .....	24
<b>Tablo 2.6.4</b> Prostata Lokalize Hastalarda Randomize Doz Arttırımı Çalışmaları .....	46
<b>Tablo 3.1.</b> Hastaların yaşlarına göre dağılımı .....	57
<b>Tablo 3.2.</b> Tümör özellikler .....	59
<b>Tablo 3.3.</b> Tedavi özellikleri .....	65
<b>Tablo 3.3.1.</b> Tedavi Protokollerindeki Risk Grubu Bilinen Hastalardaki Dağılım .....	66
<b>Tablo 4.1.</b> Gleason Skorlarına Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı .....	70
<b>Tablo 4.2.</b> Tanı Anı PSA'ya Göre Genel Sağkalımlar .....	71
<b>Tablo 4.3</b> Tanı Anı PSA'ya Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı .....	72
<b>Tablo 4.4</b> Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı .....	77
<b>Tablo 4.5</b> Gruplardaki Yıllara Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları .....	82
<b>Tablo 4.6</b> PSA Relapssız Sağkalım Oranları .....	83
<b>Tablo 4.7</b> T evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları .....	85
<b>Tablo 4.8</b> Risk Gruplarına Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları .....	89
<b>Tablo 4.9.</b> Risk Gruplarına Göre PSA Relapssız Sağkalım Anlamlılığı .....	90
<b>Tablo 4.10</b> PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım Oranları .....	100
<b>Tablo 4.11.</b> PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı .....	101
<b>Tablo 4.12.</b> T Evresine Göre Metastazsız Sağkalım Oranları .....	103

<b>Tablo 4.13.</b> T Evresine Göre Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı.....	104
<b>Tablo 4.14</b> Risk Gruplarına Göre Definitif RT Uygulanan Hastalardaki Hormonal Blokaj Süreleri .....	108
<b>Tablo 4.15</b> Protokollere Göre Genel Sağkalım Oranları .....	109
<b>Tablo 4.16</b> Tedavi Protokollerine Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı.....	110
<b>Tablo 4.17</b> Protokollere Göre PSA Relapssız Sağkalım Anlamlılığı .....	112
<b>Tablo 4.18</b> Protokollere Göre Metastazsız Sağkalım Oranları .....	112
<b>Tablo 4.19</b> Protokollere Göre Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı.....	114
<b>Tablo 4.20</b> Definitif RT ve HT Uygulanan Hastalarda GS'na göre Genel Sağkalımlar.....	115
<b>Tablo 4.21</b> Definitif RT ve HT Uygulananlardaki GS'na göre Genel Sağkalım Anlamlılığı .....	116
<b>Tablo 4.22</b> Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları .....	117
<b>Tablo 4.23</b> Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım Açısından Anlamlılığı .....	118
<b>Tablo 4.24</b> Gleason Skoruna Göre Metastazsız Sağkalım Oranları .....	119
<b>Tablo 4.25</b> GS Göre Metastazsız Sağkalım Açısından Anlamlıl.....	120
<b>Tablo 4.26</b> PSA'ya Göre Genel Sağkalım Oranları .....	121
<b>Tablo 4.27</b> PSA'ya Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı.....	122
<b>Tablo 4.28</b> PSA'ya Göre Relapssız Sağkalım Oranları .....	123
<b>Tablo 4.29</b> PSA'ya Göre Relapssız Sağkalım Anlamlılığı. ....	124
<b>Tablo 4.30</b> Protokol 114 ve 106'da PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım ..	125
<b>Tablo 4.31</b> Protokol 114+ 106'da PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı .....	126

<b>Tablo 4.32</b> Protokol 114+ 106'da T Evresine Göre Genel Sağkalım .....	127
<b>Tablo 4.33</b> Protokol 114+106'da T Evresine Göre PSA	
Relapssız Sağkalım .....	129
<b>Tablo 4.34</b> Protokol 114+106'da T Evresine Göre Metastazsız	
Sağkalım Oranları .....	131
<b>Tablo 4.35</b> Tedavi sonucu gelişen erken dönem yan etkiler.....	135
<b>Tablo 4.36</b> Tedavi sonucu gelişen geç dönem yan etkiler.....	136
<b>Tablo 4. 37</b> İkinci primer kanser bölgeleri ve sıklıkları .....	138
<b>Tablo 4.38</b> Çalışmamızın Benzer Bir RTOG Çalışmasıyla	
Mukayesesi .....	141
<b>Tablo 4.39</b> Protokol 106 ve 114'ün birlikte Benzer Çalışmalarla	
Mukayesesi i.....	144

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 3.1.</b> Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisinde orta riskli bir prostat kanseri hastasında 7 alandan oluşmuş bir 3BKRT planı.....	62
<b>Şekil 3.2.</b> Aynı planda % 50'lik, % 95'lik izodoz dağılımları, maksimum doz ve lokalizasyonu görülmektedir. ....	63
<b>Şekil 3.3.</b> Hedef ve Kritik Organlar için Doz Volüm Histogramı. ....	64
<b>Şekil 4.1</b> Genel Sağkalım .....	69
<b>Şekil 4.2</b> Gleason Skoruna Göre Genel Sağkalım .....	70
<b>Şekil 4.3</b> Tanı Anı PSA Değerine Göre Genel Sağkalım .....	72
<b>Şekil 4.4</b> T Evresine Göre Genel Sağkalım .....	73
<b>Şekil 4.5</b> LN negatif ya da LN pozitif Olarak Genel Sağkalım.....	74
<b>Şekil 4.6</b> Klinik ve Patolojik N 'ye Göre Genel Sağkalım .....	75
<b>Şekil 4.7</b> Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım .....	77
<b>Şekil 4.8</b> Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Genel Sağkalım .....	78
<b>Şekil 4.9</b> Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre Genel Sağkalım .....	80
<b>Şekil 4.10</b> PSA Relapssız Sağkalım .....	81
<b>Şekil 4.11</b> Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	82
<b>Şekil 4.12</b> Tanı Anı PSA Düzeyine Göre Relapssız Sağkalım .....	84
<b>Şekil 4.13</b> T Evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	86
<b>Şekil 4.14</b> LN Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım.....	87
<b>Şekil 4.14.1</b> N Evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	88
<b>Şekil 4.15</b> Risk Gruplarına Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	90

<b>Şekil 4.16</b> Perinöral İnvazyon Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım.....	92
<b>Şekil 4.16.1</b> PNİ Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	93
<b>Şekil 4.6.2</b> Definitif RT Uygulanan Hastalarda PNİ Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	94
<b>Şekil 4.17.</b> Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	96
<b>Şekil 4.18</b> Cerrahi Sınır Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	97
<b>Şekil 4.19</b> Uzak Metastazsız Sağkalım .....	98
<b>Şekil 4.20</b> Gleason Skoruna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım.....	99
<b>Şekil 4.21</b> Tanı Anı PSA Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	100
<b>Şekil 4.22</b> Risk Gruplarına Göre Uzak Metastazsız Sağkalım.....	102
<b>Şekil 4.23</b> T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	104
<b>Şekil 4.24</b> N Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	105
<b>Şekil 4.25</b> Tanı Anı Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım .....	106
<b>Şekil 4.26</b> Kor Biyopsi Yüzdesine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım.....	107
<b>Şekil 4.27</b> Tedavi Protokolüne Göre Genel Sağkalım .....	109
<b>Şekil 4.28</b> Tedavi Protokolüne Göre PSA Relapssız Sağkalım .....	111
<b>Şekil 4.29</b> Tedavi Protokolüne Göre Metastazsız Sağkalım .....	113
<b>Şekil 4.30</b> Protokol 114 +106 'daki Gleason Skorlarına Göre Genel Sağkalım .....	116
<b>Şekil 4.31</b> Protokol 114 +106 'daki Gleason Skorlarına PSA Relapssız Sağkalım .....	118
<b>Şekil 4.32</b> Protokol 114 +106 'daki Gleason Skorlarına Göre	

Metastazsız Sağkalım .....	120
<b>Şekil 4.33</b> Protokol 114 +106 'daki PSA Durumuna Göre	
Genel Sağkalım .....	122
<b>Şekil 4.34</b> Protokol 114 +106 'daki PSA Durumuna Göre	
Hastaliksız Sağkalım.....	124
<b>Şekil 4.35</b> Protokol 114 +106 'daki PSA Durumuna Göre	
Metastazsız Sağkalım .....	126
<b>Şekil 4.36</b> Protokol 114 +106 'daki T Evresine Göre	
Genel Sağkalım .....	128
<b>Şekil 4.37</b> Protokol 114+106'daki T Evresine Göre PSA	
Relapssız Sağkalım .....	130
<b>Şekil 4.38</b> Protokol 114+106'daki T Evresine Göre	
Metastazsız Sağkalım.....	132



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanserinin asemptomatik organa sınırlı hastalıktan lokal ileri evre hastalığa, hormona duyarlı metastatik hastalıktan hormona dirençli hastalığa olan geniş yelpazesi bu tümörün kompleks biyolojisini yansıtmakta ve tedavisinde ürolog, patolog, radyolog ve radyasyon onkoloğunu içeren çok disiplinli bir yaklaşımı gerektirir. Son yıllarda giderek gelişen genetik ve moleküler teknolojiler sayesinde prostat kanserinin teşhisi de giderek artmaktadır [2].

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalında uzun yıllardır prostat kanserinin gerek radikal prostatektomi sonrası kurtarma radyoterapisi gerek radikal definitif radyoterapisi ve gerekse beraberinde hormonal tedavisi uygulanmaktadır.

Hem düşük ve orta riskli hastalarda hem de yüksek riskli hastalarda en uygun tedavinin ne olduğu hususundaki tartışmalar ışığında kendi bölümümüzün protokollerini gözden geçirmek, yeni yaklaşımlara ya da kendi adımıza çalışmalara kaynak olması açısından bu retrospektif çalışmayı yaptık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANATOMİ

Prostat fibröz, glanduler ve musküler yapılar barındıran, pelvik kavitede üretrayı çevreleyen, mesanenin hemen altında, simfisis pubisin arkasında ve rektumun önünde bulunan erkek genital sistemindeki bir aksesuar bezdir [3]. Prostat bezi ters dönmüş yuvarlak koni şeklindedir. Ortalama ağırlığı yetişkin erkeklerde 7-20 gr arasında değişmektedir [4]. Geniş olan 'basis prostat' üstte mesane boynuyla devam ederken, dar olan 'apeks prostat' pelvis tabanının altında kalır. Prostat, alt dış yüzünde levator ani kası ile komşuyken üst arka kısmında seminal sıvı salgılanmasından sorumlu kurdela şeklinde seminal vezikül çifti bulunur [3]. Salgılanan bu seminal salgı ejakulatuar kanal aracılığıyla prostatın santral zonu katedilerek üretradaki verumontanuma bırakılır. Prostat prostatik fascia, levator fasiası ve Denonvillier fascia olmak üzere üç ayrı fascia tarafından sarılır. Prostatik fascia prostatın gerçek kapsülüyle anterior ve anterolateral olarak direkt ilişkilidir. Levator fascia ise daha yüzeysel ve pelvik adalelerle ilişkilidir. Prostatın kanlanması ve otonomik innervasyonu ile ilgili olan nörovasküler demet, prostatik fascia ve levator fascia arasında seyrederek [5, 6]. Sinir koruyucu operasyonda prostatik fasyaya ve nörovasküler demete zarar verilmemelidir [7]. Prostat arkada rektumdan Denonvillier fasiası ile ayrılır ve bu fascia prostat kanserinin rektuma invazyonunda bariyer görevi üstlenir [8].

Prostat, anatomik olarak zonlara ayrılarak tanımlanır [9]. Prostatın dört adet zonu bulunmaktadır. Periferik zon (PZ), Transizyonel zon (TZ), Santral zon ve Anterior fibromusküler zondur.

PZ prostatın %70'lik kısmını oluşturan, tüm bezin posterior kısmı boyunca uzanan dolayısıyla rektal muayenede palpe edilen kısmıdır. Prostat kanserlerinin %70-80'i PZ'dan gelişmektedir [10].

Santral zon prostatın ejakulatuar kanal etrafındaki bölümüdür, %25 'lik kısmını oluşturur ve histolojik olarak PZ'dan farklıdır. Santral zon genç erkeklerde en fazladır ve yaşlanmayla birlikte bu zon progresif olarak atrofiye olur [11]. Prostat kanserlerinin kabaca % 5 'i santral zondan kaynaklanır ve buradan gelişen kanserler daha agresif ve seminal vezikül invazyonu yapmaya eğilimlidir [12].

TZ prostatın % 5-10 'nu oluşturmakla birlikte ileri yaşta baskın olan zondur. Bening prostat hipertrofisi (BPH) bu zondan kaynaklanır. Prostat kanserlerinin ise kabaca % 20-25'i bu zondan gelişmektedir [10]. TZ'dan gelişen kanserlerin aynı hacim ve graddeki PZ kanserlerine göre prognozu daha iyidir [13].

Anterior fibromusküler zon ise glanduler yapılardan yoksundur, fibröz ve kas dokularından meydana gelmiştir, mesane kası ve eksternal sfinkterle devamlılığı olan bir şerit içerir. Bu zon sfinkter fonksiyonlarının bir kısmından sorumlu tutulmaktadır [6, 10].

### **2.1.1. Arteryal Kanlanma**

Prostatın arka yan kısmından giren inferior vezikal arter üretral ve vezikal dallar vermektedir. Üretral dal prostat bazali ve mesane boynunu saat 4 ve 8 hizasında delerek transizyonel zonun kanlanmasına katkıda bulunur. Prostatın transüretral rezeksiyonunda (TURP) üretral dal kanamaktadır. Kapsüler dal ise prostatın arka yan kısmından kavernöz sinirlere katılarak pelvik tabana geçer. Prostatın kanlanmasına ek katkıda bulunan arterler orta rektal arter, internal pudental arter ve obturatuar arterlerdir [14].

### **2.1.2. Venöz Kanlanma**

Prostatın venöz drenajı ise prostatik pleksus boyunca önce Santorini pleksusu daha sonra da internal iliak venlere drene olur. Prostatik pleksus

ayrıca vertebra çevresindeki Batson pleksusu olarak da adlandırılan venlerle bağlantılıdır. Diğer gastrointestinal kanserlerdeki gibi prostat kanserinde de vertebral metastazlar bu pleksus aracılığıyla olmaktadır [15].

### **2.1.3. Lenfatik Akım**

Prostatın lenfatik dolaşımı periprostatik ağa olmakla birlikte glandüler lokalizasyona göre farklılıklar gösterebilir. Süperior prostatik bez bölgesi eksternal iliak lenf nodlarına, lateral glandüler bölge hipogastrik ve obturatuar lenf nodlarına ve posterior glandüler bölge ise presakral lenf nodlarına drene olur [16]. Kabaca prostat kanseri internal iliak, eksternal iliak, obturatuar ve presakral lenf nodlarına yayılır [17].

### **2.1.4. Prostat İnnervasyonu**

Prostatın innervasyonu pelvik splanknik sinirlerden çıkan parasempatik kökenli pelvik pleksustan ve hipogastrik pleksustan çıkan sempatik sinirler ile olur [18, 19]. Prostat tabanı posterolateralinde yerleşmekte olan nörovasküler demet ise korpus kavernozum, prostat ve üretral sfinkterin innervasyonundan sorumludur [18, 20].

### **2.1.5. Embriyoloji**

Prostat, ürogenital sinüsten gelişen tek aksesuar organdır; dolayısıyla endodermal orijindir [21] Fetal gelişim esnasında gestasyonun 28.gününde ürogenital sinus kloakayı bölmeye başlar. Embriyonik gelişimin 44.günüyle beraber rektum ve ürogenital sinus ayrı ayrı seçilebilir [22]. Ürogenital sinus üç kısımdan meydana gelmiştir [23]. Bunlar:

1. En büyük parçasını oluşturan mesane
2. Üretranın prostatik ve membranöz parçalarını oluşturan pelvik kısım
3. Ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da bilinen kalıcı ürogenital sinüsdür.

Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir ve üreterler oluşur. Böbreklerin yukarı doğru yükselişinin bir sonucu olarak üreter orifisleri de yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri de prostatik üretraya açılmak üzere birbirlerine yaklaşırlar ve erkeklerde ejakulatuar kanalları oluştururlar.

Her iki cinste de çevre bağ ve düz kas dokusu splanknik mezoderm; üretra epiteli ise endodermal kaynaklıdır. Üçüncü ayın sonunda, prostatik üretra epiteli prolifer olmaya başlayarak, çevresindeki mezenkimal doku içine doğru giren bazı çıkıntılar oluşturur. Erkeklerde bu tomurcuklar prostat bezini yaparlar. Kızlarda üretranın kranial kısımlarından üretral ve paraüretral bezler oluşur.

Fetusta prostat gelişiminin başlangıcı fetal testisteki Leydig hücrelerinden salınan androjene bağlıdır. Koryonik gonodotropin tarafından uyarılan bu salınım, 8.gestasyonel haftada prostatik tomurcuk oluşumundan önce başlar ve 13.-16. haftalar arası pik yapar. Doğumda serum testosteron seviyesi önce düşer ve infantil dönemin ilk 3 ayında ise tekrar yüksek düzeylere çıkar. Androjen seviyeleri daha sonra pubertaya kadar düşer, pubertayla beraber hızlı bir artış gösterir; asinustardan oluşan epitel yetişkin tipi epitele diferensiye olur. Bu aşamadan sonra androjen üretimi dursa dahi prostat gelişimi durmaz; ama yavaşlar. Beş alfa redüktaz eksikliği olan erkeklerde kör bir vajen içinde seminal vezikül ve duktus deferens normal gelişirken prostatın morfolojik gelişimi tam olarak bloke olur. Aktif testosteron olan dihidrotestesteron (DHT) fetal prostat gelişiminde embriyonik mezenşim üzerine etkili olmaktadır. DHT epitelyal tomurcuklanma ve diferensiyasyondan sorumludur. Prostat gelişimi ayrıca maternal ve fetal östrojenlerin de etkisi altındadır [21].

### **2.1.6. Prostat Fizyolojisi**

Prostatın ana fonksiyonu ejakülasyon sonrası spermilerin korunması ve beslenme desteğinin sağlanması için gerekli olan seminal sıvının üretimidir. Seminal sıvının % 30 'luk kısmı prostat tarafından, geri kalan % 70'lik kısmı ise

seminal vezikül, testis ve bulboüretral bezler tarafından üretilir [10]. Prostat seminal sıvı içine laktat dehidrogenaz, kallikrein proteaz, prostoglandin, çinko, kolesterol, pepsinojen -2, aminopeptidaz, asit fosfataz ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi enzim ve maddeler salgılar. Ayrıca prostat, detoksifikasyondan sorumlu glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olan selenyumun da testisle beraber önemli kaynağıdır. Böylece spermier korunmuş olur [24]. Hidrojen peroksidin ( $H_2O_2$ ) detoksifikasyonundan sorumlu katalaz enzimi de prostat ejakulatında bulunmaktadır [25]. PSA bir serin proteazdır ve seminal sıvının akışkan hale gelmesinden yani likefaksiyondan sorumludur [10]. PSA normal şartlarda serumda düşük konsantrasyonda bulunmasına rağmen hem benign hem de malign prostat hastalıklarında miktarı farklı oranlarda arttığı için gerek prostat kanseri taramasında gerekse tedavi sonrası hastalığın izleminde kullanılmaktadır [10].

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Prostat kanseri batı ülkelerinde erkeklerde karşılaşılan en sık ve A.B.D'de akciğer ve bronş kanserlerinden sonra ölüme neden olan en sık ikinci kanser türüdür. A.B.D' de 2,8 milyon prostat kanseri hikayesi olan kişinin yaşadığı ve 2012 'de 241.740 yeni vakanın ekleneceği tahmin edilmektedir [26]. Bir erkekte 0-39 yaş arasında prostat kanserine yakalanma olasılığı % 0,01 iken, 40-59 yaş arası % 2.58, 60-79 yaş arası ise % 14.7 ve yaşam boyu klinik önemi olan prostat kanseri gelişme olasılığı % 17.8'dir [27]. Otopsi çalışmalarında 50 yaş civarı prostat kanseri bulunma olasılığı % 30-50 iken bu oran 80 yaşında % 80' lere çıkmaktadır [28]. Bir başka otopsi çalışmasında da 50 ve 80'li yaşlarda gizli prostat kanseri saptanma olasılığı sırasıyla % 10-34 ve % 60-70 olarak bulunmuştur [29]. Yine bir araştırmacı otopsi çalışmalarının analizinde 50 yaşın üzerinde 3 erkekten birinde prostat kanseri tespit etmiş ve bunların % 80'ninden fazlasının boyut ve grade açısından sınırlı olduğu yani klinik olarak önemsiz olduğunu vurgulamıştır [30, 31]. Türkiye 'de yapılan çalışmada ise sonuçlar 50 ve 80'li yaşlarda sırasıyla % 8,8 ve % 33,3' dür. Sonuçların genel literatüre göre düşük olmasını vaka sayısının azlığına ve

patolojik incelemede tüm prostat yerine periferik zondan alınan 8 biyopsi materyalinin incelenmesine bağlamışlardır (56). Prostat kanseri insidansı ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve 'kemoprevensiyon' gibi nedenlerden dolayı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede farklı yerleşim bölgelerine göre farklılık göstermektedir [7]. Her 6 erkekten birinde prostat kanseri teşhisi konulmasına rağmen; 36 prostat kanserli hastadan yalnızca 1' i prostat kanseri nedeniyle kaybedilmektedir. Bu durum muhtemelen daha ileri yaşta ancak daha erken evrede teşhis konulması ve semptomlar oluşmadan hastarın diğer sebeplerden kaybedilmesinden kaynaklanmaktadır [32]. Prostat kanserinin Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde, beyaz Amerikalı erkeklere göre insidansı ve mortalitesi daha yüksektir. Japonya dünyada prostat kanseri insidansının ve mortalitesinin en düşük olduğu ülkeyken [33], insidansın en yüksek olduğu İskandinav ülkelerinde erkeklerdeki kanser ölümlerinin başta gelen sebebidir [34]. Prostat kanseri insidansı 1975'lerden 1980'lerin sonlarına doğru yılda % 2 artmıştır. Bu artışta benign prostat hiperplazisi nedeniyle artan transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) uygulanması sonucu insidental kanserlerin daha fazla teşhis edilmesi rol oynamaktadır [35]. 1980 sonlarından 1990 ortalarına kadar da PSA 'nın taramada kullanılmasına bağlı artışlar olurken daha sonra yıldan yıla dalgalanmalar olmuştur. 2004 yılından sonra ise 65 yaş ve üzeri erkeklerde insidans hızı yılda % 2.7 azalırken; 65 yaş altında hız değişmemiştir [36]. Türkiye'de ise epidemiyolojik anlamda ilk ve tek olan insidans çalışması İzmir'de yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanoma dışı deri kanserleri ve larinks kanserinden sonra beşinci sıklıktaki kanserdir ve 1995-1996 yılları arası insidansı 9.1/100.000 bulunmuştur (32).

### **2.2.2. Risk Faktörleri**

Yaş, hormonal etki, ırk ve aile hikayesi prostat kanserinde iyi tespit edilmiş risk faktörleridir [37, 38].

### 2.2.2.1. Yaş

Prostat kanseri gelişiminde yaş çok önemli bir risk faktörüdür. Kırk yaşın altında nadiren görülürken sonraki dekatlarda insidansı katlanarak artar. Kırk yaşın altında 8499 erkekte bir prostat kanseri görülürken, 40-59 yaş arası 1/38, 60-69 yaş arası 1/15 ve 70 yaşından sonra ise 1 / 8 oranında görülür. Hayat boyu her 6 erkekte birinin prostat kanserine yakalanma riski vardır [36] .

### 2.2.2.2. Hormonal Etki

Prostat kanseri gelişiminde ve hastalığın ilerlemesinde androjenlerin nisbeten etkisi gösterilmiştir [39]. Beş alfa redüktaz enziminin eksikliğinde BPH ya da prostat kanseri nadiren gelişmektedir. Barrett ve arkadaşlarının yapmış oldukları toplum bazlı prospektif çalışmada, 40-79 yaş arasındaki 1008 hastada 14 yıl boyunca endojen androjen düzeylerine bakılmış ve plazma androstendion seviyesiyle prostat kanseri gelişimi arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur [40]. Bunun tam tersi de mümkündür. Karaciğer sirozunda östrojen seviyeleri çok yükselir, androjen seviyeleri de çok düşer; dolayısıyla genel popülasyona göre daha az prostat kanseri gelişmektedir [41].

Hormonal etki üzerine en önemli çalışmalardan olan Prostat Cancer Prevention Trial (PCPT) 'da 55 yaşın üzerinde, parmakla rektal muayene bulguları normal ve PSA  $\leq$  3 ng /ml olan 18.882 erkek, prostat içi DHT seviyelerini düşüren 5 alfa-redüktaz inhibitörü olan Finasterid veya placebo kollarına randomize edilmişlerdir.Yedi yıllık takip sonunda prostat kanseri prevalansı Finasterid kolunda % 25 düşmüştür. İlginç olarak bu kolda placebo koluna göre Gleason 7-10 hastaların prevalansı artmıştır [42]. Yüksek gradli kanser oranındaki artış, finasterid alanlarda normal prostat hacminin azalması ve sonuç olarak kanser /normal doku oranının artmasıyla ilgili olarak kanseri tespit edebilme yanlılığına bağlanmıştır. PCPT'dan farklı olarak Reduction of Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) [43] çalışmasında ise 50-75 yaş arası PSA değerleri 2,5-10 ng/ ml olan prostat biyopsisine aday olabilecek



8231 erkeğe yine bir 5 alfa-redüktaz izoenzim inhibitörü olan Dutasterid veya placebo uygulanmıştır. Dutasterid alan grupta prostat kanserinde % 22.8'lik rölatif risk azalması tespit edilirken PCPT çalışmasına benzer şekilde denek grupta 12 kişide Gleason Skor 8-10 hastalık tespit edilirken kontrol grubunda yalnızca bir hastada GS 8-10 hastalık tespit edilmiş (p:0.003).Bu durum daha kötü seyirli prostat kanserinin daha düşük DHT ortamında geliştiği düşüncesini doğurmaktadır [44].

### **2.2.2.3. Aile Hikayesi**

Ailede prostat kanseri öyküsü olması hastalığın gelişimi için en büyük risk faktörü kabul edilir [45, 46].Babasında veya erkek kardeşinde prostat kanseri hikayesi olması kişideki prostat kanseri riskini 2 kat artırır [47, 48]. Ailede meme kanseri hikayesi olan erkeklerde artmış prostat kanseri riski olabilir [49](58). Meme kanseri ve prostat kanseri arasındaki ilişki, herediter meme ve over kanseri gelişiminden sorumlu BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlu erkeklerde daha erken yaşta ve daha sık prostat kanseri görülmesiyle de açıklanabilir [50]. Prostat kanseri gelişimi için yüksek riske sahip, aile hikayesi olan erkeklerin erken yaşta ve sık aralıklarla yapılan PSA tarama testinden genel popülasyona göre yarar göreceği bugün için kabul gören görüştür [51, 52].

### **2.2.2.4. Diyet**

Prostat kanseri gelişiminde diyetin rolü tam olarak net değildir. Kırmızı eti ve hayvansal yağları çok, meyve ve sebze az tüketenlerde prostat kanseri bir miktar fazla görülmektedir [53]. Domates, pembe greyfurt ve karpuz gibi besinlerde antioksidan özellikle likopen denilen karoten benzeri maddeler bulunur ve bu besinlerin kemopreventif ajan gibi davrandıkları düşünülmektedir [54, 55]. Domates tüketimi ve prostat kanseri gelişim riskini araştıran 72 epidemiyolojik çalışmanın 57'sinde riskin azaldığı ve bunlardan 35'de istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir [56]. Diyetle de ilişkili olmak üzere obez erkeklerde obez olmayanlara göre daha yüksek gradli, daha agresif kanser eğilimi söz

konusudur [57]. Obezite, artmış metabolik sendrom ve Tip 2 Diabet riskiyle ilişkilidir. Böyle bir durumda ise insulin direnci nedeniyle dolaşımında insulin ve insulin-benzeri büyüme faktörü artmıştır (IGF-1). Her ikisi beraber direkt veya indirekt olarak hücre büyümesini ve bir sonraki aşama olan kanser gelişimini başlatabilir [58] .

### **2.3. Prostat Kanseri Taraması**

Prostat kanserinin kontrolü tıbbın önemli konularındandır ve insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusun artmasıyla bu çaba daha da artacaktır. Tarama testlerinin çok yaygın kullanılması yanında toplumdaki prostat kanserine olan farkındalığın ve ilginin artmış olması prostat kanseri prevalansını inanılmaz boyutlara getirmiştir [59]. A.B.D'de prostat kanseri insidansı 1985-1995 arasında 3 katına, 85000'den 244000'e çıkmıştır [60]. Prostat kanseri insidansındaki bu artış 2004 yılına kadar da devam etmiş, sonrasında ise 65 yaş altı erkeklerde sabit kalırken daha yaşlılarda insidans hızı azalmıştır [36]. Prostat kanserine bağlı ölümler 1991 yılında 100.000'de 29,4 ölüm gibi bir oranla pik yaptıktan sonra giderek azalmıştır. Bu pozitif eğilim artmış prostat kanseri taramalarına bağlansa da yeni gelişmiş tedavi teknikleri, hormonal tedavinin erken kullanılması ve yaşam şeklindeki değişiklikler mortalitedeki bu azalmaya katkı sağlamış olabilir [61-63].

Dijital rektal muayene (DRM), tarama ve klinik evreninin belirlenmesinde kolay uygulanabilirliği, düşük riskli olması, herhangi bir maliyetinin olmaması ve normal PSA 'sı olanlarda da kanseri saptamayabilme olanakları nedeniyle önemli bir basamaktır. DRM ile BPH makroskopik prostat kanseri ve uzanımı hakkında bilgi sahibi olunur. Bununla beraber küçük prostatlarda, erken evre prostat kanserinde teşhiste orta decede duyarlıyken minimal kapsül dışına uzanmış hastalığın tespitinde hassas değildir. DRM ile prostatın arka yüzü muayene edildiği için her ne kadar kanserlerin % 75'i periferik zondan gelişse de transizyonel zon ve santral zonun muayenesinde yetersiz kalmaktadır [11]. Ayrıca anormal DRM bulguları olan hastaların yalnızca % 25-50'sinde biyopside

kanser saptanabilmektedir [10]. Prostat muayenesinde nodülarite önemli bir bulgu olsa da, Jewett [64] DRM ile nodülarite ve şüpheli durum tespit ettiği lezyonlardan aldığı biyopsilerin yalnızca % 50'sinde kanser saptayabilmiştir. DRM'nin sensitivitesi % 70, spesifitesi ise % 50'dir. PSA taraması ile tespit edilen kanserlerin %70'i prostata sınırlıdır ve % 40'ı da DRM ile tespit edilemez [65].

Okotie ve arkadaşları 36000 erkekte 2.5 -4ng/ml'lik PSA cut-off değerinin ve DRM'nin önemini araştırmıştır. Cut-off değerinin altında DRM'nin biyopsi kararında tek gösterge olduğunu, sadece DRM ile tespit edilen 303 prostat kanserinin % 20'sinin organa sınırlı olmadığını ve Gleason skor (GS) 7 ve üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. DRM'nin agresif kanserleri tespit etmede önemli olduğu, taramada bu basamağın atlanmasının tedavi sonuçlarını etkileyeceği sonucuna varmışlardır [66]. Gosselaar da yüksek PSA ve anormal DRM ile daha yüksek oranda GS 7 ve üzerinde kanserlerin tespit edilebildiğini bildirmiştir [67]. Prostat kanserinin % 25'de anormal DRM bulgularına rağmen PSA normal olduğu için DRM'den vazgeçilemez ve PSA ile birlikte kullanılmalıdır [68].

PSA testi 1986 yılında FDA tarafından onay almış ve 1990 ortalarından itibaren giderek kullanımı artmıştır [69]. PSA öncesi dönemde klinik olarak lokalize prostat kanserli hastaların % 35'de cerrahi sonrası lenf nodu (LN) pozitifliği tespit ediliyordu ve hastaların 2/3 ' ü patolojik olarak ileri evre hastalığı [70, 71]. PSA testiyle beraber daha lokalize hastalık lehine evrenin kayması söz konusu olmuştur [72, 73]. A.B.D'de günümüzde prostat kanserinin % 48'i klinik T1a- T1c ve % 85'i klinik olarak lokalize evrede tespit edilir [11, 74]. PSA'nın giderek artan kullanımıyla beraber de tartışmalar da giderek büyümüştür. Bu tartışmalara gerekçe sayılabilecek etkenlere bakılacak olunursa fazladan yapılan kontroller neticesinde hem hasta hem sağlık personeli açısından vakit ve nakit kaybı, klinik olarak önemsiz kanserin tespiti ve gereksiz yere yan etkileri olan tedavilerin uygulanması ve PSA yüksekliğine bağlı yaşanan anksiyete sayılabilir [61].

İki büyük randomize kontrollü çalışmadan biri olan U.S Prostate, Lung, Colon and Ovary (PLCO) tarafından yapılan 10 merkezin katıldığı 76.693 erkekte PSA ve DRM ile taramanın kansere spesifik sağ kalıma etkisi araştırılmış, DRM'de tespit edilen nodülerite ve > 4 ng / ml PSA değeri prostat kanseri açısından şüpheli olarak değerlendirilerek hastalara teşhise yönelik ek tetkikler önerilmiştir. Dört yıl boyunca yıllık DRM ve 6 yıl boyunca yıllık PSA bakılarak 11,5 yıllık takip süresi sonunda tarama kolunda prostat kanseri oranları artmasına rağmen mortalitede azalma saptanmamıştır [75].

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) randomize çalışmasında ise 7 ülkeden toplam 162.243 erkek çalışmaya katılmıştır. Her 4 yılda bir olmak üzere PSA kolu ve kontrol kolu şeklinde randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda tarama kolunda % 20'lik rölatif olarak mortalitede azalma tespit edilmiştir [43]. ERSPC çalışmasına göre bir hastanın prostat kanserine bağlı mortalitesini engellemek için 1410 hastaya tarama yapılmalı ve yine bir mortaliteyi engellemek için 48 erkek tedavi edilmelidir [76]. ERSPC'nin merkezlerinden olan Gotenburg çalışmasında da 14 yıllık takip sonunda prostat kanserinden kaynaklanan ölümlerde % 44'lük azalma tespit edilmiştir [62]. ERSPC çalışmasının 2012 sonuçlarında 12 yıllık takibin sonunda taranan grupta kontrol koluna göre % 42 oranında daha az uzak metastaz geliştiği bildirilmiştir [77].

### **2.3.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA )**

PSA prostat bezinin asinus ve kanal yapılarını döşeyen epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteidir [78]. Kadınlarda immünohistokimyasal tekniklerle pankreas ve tükrük bezinde tespit edilse de esas olarak erkeklerde prostat bezinde yoğun halde bulunur; dolaşımında ise miktarı azdır [79]. Prostatı yapısal olarak etkileyen inflamasyon, BPH ve PCa gibi durumlarda dolaşıma geçer. Prostatik intraepitelyal neoplazi durumunda ise PSA yükselmez [80, 81]. PSA karaciğer tarafından metabolize edilir ve ortalama yarı ömrü 2-3 gündür.

Radikal prostatektomi sonrası miktarı yaklaşık 1 ay içinde tespit edilemez düzeye iner [82].

PSA'nın prostatik kanaldan sızarak prostatik stromaya oradan da kana geçtiği düşünülmektedir. Prostat kanser hücreleri, hem normal prostat epitelinden hem de BPH gelişmiş hücrelerden daha az oranda PSA ve PSA Messenger RNA salgılar ama prostat kanserinde daha yüksek PSA olmasının sebebi henüz net olarak ortaya konamamıştır [78, 83, 84]. DRM ve ejakulasyon gibi prostat manuplasyonları da PSA'da geçici yükselmelere neden olabilir. Transrektal iğne biyopsisi sonrası 1 aya kadar düşmeyen PSA düzeyleri bildirilmiştir [85].

PSA onkolojideki en önemli tümör belirteçidir. Yaygın kullanımı prostat kanseri teşhisini dramatik olarak arttırmış, erken teşhisi ve belki de prostat kanseri mortalitesindeki düşüşü sağlayan nedenlerin başında gelmiştir. Ancak total PSA ölçümlerindeki temel problem yalancı negatif sonuçlara sebep olması yanında daha da önemlisi yalancı pozitif sonuçlara neden olan düşük özgüllüğüdür. Bu son durum ise gereksiz teşhis, yüksek sayıda biyopsi, önemli oranda ekonomik ve psikolojik bedellere neden olmaktadır. Bu durumun önüne geçebilmek için “PSA türevleri ” denilen ‘yaşa özel PSA’, ‘ PSA dansitesi’, ‘ PSA velositesi’, ‘serbest PSA yüzdesi’ ve ‘kompleks PSA’ tanımlamalarına gidilmiştir [86].

### **2.3.2. Yaşa Özel PSA**

Yaşla beraber prostatın büyümesine kanser olsun ya da olmasın PSA artışı eşlik eder. Bu durum yaşa özel PSA değerlerinin tanımlanmasını getirmiştir. Yaşam beklentisi fazla olan dolayısıyla hastalık progresyonu, metastaz ve prostat kanseri nedeniyle daha fazla mortalite riski olan nisbeten genç erkeklerde hastalık atlanmazken yaşlılarda gereksiz biyopsilerden ve gereksiz tanı konulmasından kaçınılmış olur [11]. 1991’de ise Catalone 4 ng/ml’lik cut-off değerinin prostat kanseri taramasında kullanılabilir olduğunu

göstermiştir [87]. Oesterling [88]'in yapmış olduğu çalışmada 60-69 yaş arasında 4-4.5 ng /ml cut-off değeri kullanıldığında %15 kadar daha az biyopsi yapıldığı buna karşılık kanserlerin % 3'nün gözden kaçtığı tespit edilmiştir. Ancak tanı olarak atlanan bu kanserlerin % 95'ini klinik olarak önemsiz kanserler olarak bildirilmiştir. Bu cut-off değeri 70-79 yaş arasında ise % 44 oranında biyopsinin önlenmesi % 47 oranında prostat kanserine tanı konulamamasına mal olmuştur.

**Tablo 2.3.1.1. Prostat Kanseri Olmayan Erkeklerde PSA için Yaşa Özel Üst Limitler (Gunderson Tepper, Clinical Radiation Oncology Third Edition, 2011: 51;p.1041 [89])**

Araştırmacı	Hasta Sayısı	40-49 yaş Arası PSA (üst limit )	50-59 yaş	60-69 yaş	70 yaş ve üstü
Anderson	1716	1,5	2,5	4,5	7,5
Dalkin	728		3,5	5,4	6,3
DeAntoni	77.890	2.4	3,8	5,6	6,9
Morgan	1.693	2	4	4,5	5,5
Questerling	471	2,5	3,5	4,5	6,5
El-Galley	2.657		3,5	5	7
Questerling	286	2	3	4	5

PSA: Prostat Spesifik Antijen

Prostat kanseri taramasının doğruluğunu arttırmak için, PSA'nın kanserli dokunun hacmine, tümör diferensiyasyonuna ve bening prostat doku hacmine göre değiştiği bilgisi baz alınarak yardımcı ek tanımlar yapılmıştır [89]

### 2.3.3. PSA Dansitesi

PSA dansitesi (PSAD), kanserli hücrelerin bening prostat dokusuna göre hücre başına daha az PSA ürettiği bilgisinden hareketle tanımlanmıştır. Serum PSA konsantrasyonunun, transrektal ultrason (TRUS) 'la ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanır [8]. Benson [90], prostat kanserinde BPH'ne göre daha yüksek ortalama PSA dansitesi tespit etmiştir. Yine bir başka çalışmada, PSA'sı 4.1 - 10 ng/ml olan 595 hastada PSA değerleriyle biyopside kanser çıkma olasılığı arasında bir ilişki bulamazken PSA dansitesi ve biyopside kanser olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir [91]. Brawer [92], PSAD'nin PSA 4-10 ng/ml arasındayken malign-bening ayrımı yapmada etkili olduğunu bildirmiştir. Catalone ise PSA'sı 4,6-9,9 olan DRM bulguları doğal grupta PSAD için 0,15 cut-off değeri kullanıldığında kanserlerin yarısının atlandığını ve bu grupta PSAD ile değil PSA değerine göre biyopsiye karar verilmesi gerektiğini bildirmiştir. PSAD'si, ölçümünde pratik olmayan ve tekrarlanan ölçümlerde %15'den fazla farklılıklar olabilen TRUS kullanılması nedeniyle, bir tarama metodu olarak düşünülmemelidir [93].

### 2.3.4. Serbest PSA (sPSA )

Normal şartlar altında PSA bir ön enzim olarak prostat bezi epiteli tarafından üretilir, lümene salınır ve burada peptitlerinden ayrılarak aktif PSA'ya dönüşür. Aktif PSA proteolizisle tekrar inaktif PSA'ya dönebilir ve küçük bir kısmı dolaşıma geçip serbest PSA şeklinde dolanabilir. Alternatif olarak aktif PSA dolaşıma geçer ve hızla proteaz inhibitörleri olan alfa-1 antikimotripsine ve alfa-2 makroglobüline bağlanabilir. Bağlı haldeki enzim olan kompleks PSA inaktiftir [94, 95]

Prostat kanseri hücreleri bazal membrandan yoksundur, bu durum bazal membranın ve normal lümen yapısının bozulmasına neden olur. Sonuç olarak salınan ön PSA'lar direkt olarak dolaşıma geçer ve proteolitik yıkımdan kurtulmuş olur. Bu durum prostat kanserli hücre başına PSA üretiminin normale

veya BPH'ya göre düşük olmasına rağmen niye PSA'nın yükseldiğini açıklar. Normal prostatlı bir erkekte serumdaki serbest PSA, majör olarak proteolizisle inaktive edilmiş proteinleri yansıtır. Prostat kanserinde bazal membran yokluğu sebebiyle protelizis atlandığı için, bu işlemde kaçan ön-PSA'lar serbest PSA oluşturamayacaktır ve normal prostata ya da BPH'ya göre sPSA'lar düşük olacaktır [96].

Serbest PSA Yüzdesi ( $sPSA / Total PSA \times 100$ ), PSA 4,1-10 ng / ml olgularda PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için kullanılmıştır. Catalone 1998'de PSA'sı 2.6 - 4 ng/ ml arasında, DRM bulguları doğal olan 50 yaş ve üzeri erkeklerin 332 (% 36)'sine biyopsi uygulamış ve % 22'sinde kanser tespit etmiştir. Tüm tespit edilen kanserlerin klinik lokalize, cerrahi evrelendirilen hastaların ise % 81 (42 / 52)'nin prostata sınırlı olduğunu bildirmiştir. Cerrahi evrelendirilen grubun % 17'sinin düşük hacimli ve düşük gradli, klinik olarak önemsiz olduğunu bildirmiştir. Prostat biyopsi kararında % 27 ve altında serbest / total PSA cut-off değeri kullanıldığında kanserlerin % 90'nının saptanabileceği ve ayrıca % 18 oranında benign biyopsilerin önlenebileceğini ve PSA 2,6-4 ng/ml arasında ihmal edilemeyecek bir prostat kanserinin olduğunu ve bunların da büyük kısmının klinik olarak önemli olabileceğini bildirmiştir [97].

Catalone [98] yapmış olduğu diğer bir çalışmada f-PSA yüzdesi < % 10 olgularda kanser saptama olasılığını % 56 bulurken; sPSA yüzdesi > % 25 olanlarda kanser olasılığını yalnızca % 8 olarak bulmuştur ve son gruptaki kanserlerin daha yaşlı grupta ve daha düşük hacim ve gradde olduğunu saptamıştır. Serbest PSA yüzdesi için kesin bir cut-off değeri yoktur. Cut-off değerinin yüksek olması sensitiviteyi artırır yani daha az sıklıkla prostat kanseri atlanır ama özgüllüğü de düşürmektedir yani daha fazla yalancı pozitiflik olur [99, 100].



PSA ile tespit edilen bir prostat kanserinde tümörün agresifliği konusunda total PSA bilgi vermediğinde ve yakın izlem ya da tedaviye karar verirken sPSA yüzdesi bilgi vermektedir. Partin çalışmasında sPSA yüzdesinin % 14'ün altında olduğu olguları daha agresif olarak tanımlamıştır [101].

Özellikle gri zonda PSA düzeyleri olan kişilerde PSA'ya göre prostat kanserine daha spesifik olan prostat kanser antijen 3 (PCA 3) tanımlanmıştır. Kodlanmayan mRNA segmentidir ve 9. Kromozomda lokalizedir. PSA'nın aksine BPH hacmi, yaş, inflamasyon, travma ve 5 alfa redüktaz kullanımıyla seviyeleri değişmez. Serbest PSA oranı % 10'nun üzerindeki olgularda biyopsi tekrarına karar vermede etkin olabilen bir idrar biyomarkırır [102, 103].

### **2.3.5. Kompleks PSA**

PSA dolaşıma girdiğinde büyük bir kısmı alfa 1 anti-kimotripsin gibi proteaz inhibitörlerine bağlanır ve kompleks PSA haline gelir [86]. Prostat kanserli hastalarda t-PSA'nın büyük kısmını bu form oluşturmaktadır [104]. Kompleks PSA hakkında, sPSA / t-PSA oranı ölçülerek fikir sahibi olunabilir. Hem ekonomik olması hem sPSA oranlarının değişkenliği nedeniyle indirekt yolla belirsizlik oluşması açısından direkt olarak kompleks PSA ölçümü daha avantajlıdır.

Prospektif bir çalışmada kompleks PSA'nın özgüllüğü t-PSA'ya göre daha yüksek bulunmuştur [105]. Bir başka çalışmada ise özgüllükler sırasıyla kompleks PSA için %26.7; s /t-PSA için % 15.6 ve t-PSA için % 21.8 bulunmuştur [106]. Tüm bunlara rağmen günümüzde prostat kanseri taramalarında kompleks PSA'ya rutin olarak bakılmamaktadır.

### **2.3.6. PSA Velositesi**

PSA'daki değişiklik hızının ölçülmesidir. Zamanla yükselmeye devam eden serum PSA'sı sabit kalan PSA'ya göre daha yüksek oranda prostat

kanserine işaret eder [107]. Carter'ın çalışmasında PSA velositesi için yıllık 0,75 ng / ml'lik cut-off değeri kullanıldığında prostat kanseri BPH'dan % 90 özgüllükle ayırt edilmiştir [108]. Aynı grubun çalışmasında PSA < 4 altındaki grupta yıllık PSA velosite  $\geq$  0,35 olanların daha düşük PSA velositesine sahip olanlara göre 15 yılın sonunda prostat kanserine bağlı ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [109].

Loeb'ün [110] çalışmasında ise prostat kanseri taramasına katılan 26.000 erkekte 22.019'unda PSA 4 ng / ml veya altında bulunmuş ve bunlardan 501'nde prostat kanseri tespit edilmiştir. Genel olarak PSA velositesi <0,4 ng/ml olan erkeklerin 223'ünde (% 2); 0,4'den büyük PSA velositesi olanların 278(%13)'de prostat kanseri tespit edilmiştir. PSA velositesinin 0,4 den fazla olmasının gerek yaş, gerekse ırk ve aile hikayesine göre prostat kanseri habercisi olması açısından daha kuvvetli belirteç olduğunu bildirmiştir. PSA'sı 4ng /ml ve altında olan erkeklerde biyopsi kararı vermede PSA velositesi açısından 0. 4 ng/ ml'lik eşik değerin anlamlı olduğunu bildirmiştir.

Bazı çalışmalar agresif prostat kanserini tespit etmede PSA velositesinin anlamlı olduğu bildirilirken [109]; çok değişkenli ve ROC analizlerde prostat kanseri taramasında PSA velositesinin sınırlı bir değere sahip olduğu işaret edilmiştir [111, 112].

#### **2.4. Prostat Kanseri Biyopsisi**

DRM'de prostatta sertlik, nodülarite, asimetri tespit edilmesi ve / veya PSA düzeylerinin yüksek olması patolojik tanı için prostattan biyopsi alınmasını gerektirir [10]. Parmakla muayene ederek biyopsi alınabilse de transrektal ultrason eşliğinde (TRUS ) biyopsi hem daha doğru sonuç vermesi hem daha kolay olması nedeniyle günümüzde en sık uygulanan yöntemdir [113].

## 2.5. Prostat Histolojisi

Prostat epiteli sekretuar, bazal ve nöroendokrin hücreler olmak üzere 3 ana hücre tipinden meydana gelir.

### 2.5.1. Sekretuar hücreler

Glanduler lümen boyunca bulunurlar. Prostatik asit fosfataz (PAP), PSA, vimentin, keratin, EMA (%80), CEA (%20) salgırlar (137).

### 2.5.2. Bazal hücreler

Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran hücrelerdir. Prostat epitelinin en yüksek proliferatif aktivitesine sahip hücrelerdir; prostat epitelinin 'rezervuar hücreleri' ya da 'kök hücreleri' olarak da tanımlanmışlardır [114]. Prostatta sentezlenen androjenlerin % 50'si adrenal bez kaynaklı dihidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA'nun sülfat türevlerinden sentezlenir. Bu inaktif hormonları aktif testesterona dönüştüren 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz ( $3\beta$  OHSD) ve 17-beta hidroksi steroid dehidrogenaz gibi enzimler esas olarak bazal hücrelerde bulunur [115, 116]. Bazal hücreler prostat epitelinin bütünlüğünün sağlanması ve sekretuar hücreleri gap-junctionlar aracılığıyla etkilemesi açısından çok önemlidir [117]. Prostat kanserinde bazal hücreler kaybolduğu için bazal hücrelerin selektif olarak 'yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinle (34  $\beta$ E12 antibody ) boyanması benign hadisenin maligniteden ayırımında kullanılmaktadır [117] . Bazal hücreler PSA, PAP ve S-100 (-)'tirler.

### 2.5.3. Nöroendokrin hücreler

Nadir bulunan hücrelerdir. Kromogranin A ve B salgırlar (137).

## 2.6. Prostat Patolojisi

### 2.6.1. Prostat İntraepitelyal Neoplazi (PİN )

Prostat bezi duktus ve asinuslarında büyük, düzensiz ve hiperkromatik çekirdeklere sahip neoplastik prostat epitel hücreleridir, bazal hücrelerin varlığıyla ve hücresel mimarinin normal olmasıyla adenokanserden ayırt edilirler [118]. İmmünohistokimyasal olarak ise yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerin (34Be12) gösterilmesiyle prostat kanserinden ayrılırlar [119, 120].

PİN'in düşük gradli (PIN -1) ve yüksek gradli (PIN-2 ve PIN-3) (YGPIN) tipleri vardır [7]. Sitolojik olarak atipinin varlığı ve nükleolün belirgin olması yüksek grade lehinedir.

PİN histojik bir bulgu olduğu için TURP, TRUB ya da radikal prostatektomi (RP) gibi yöntemler sonrası elde edilen örneklerin histopatolojik incelemesiyle tanı konur. DRM veya görüntüleme yöntemleri tanı koydurmaz (147).

Bazı çalışmalarda [121, 122] PİN'in t-PSA'yı arttırdığı bildirilse de birçok çalışmada ne t-PSA ne de sPSA ile PİN arasında bir ilişki gösterilebilmiştir [123, 124]. PİN ve prostat kanseri ilişkisi ilk kez Mac Neil tarafından bildirilmiştir [125]. YGPIN'nin de prostat kanseri gibi multifokal ve daha çok periferik zonda olması ve normal prostattan ziyade kanser içeren prostatta hakim olması [126], YGPIN'in prostat kanserine benzer şekilde artan yaşla beraber prevalansının artış göstermesi [127], RP spesmenlerinde % 80-90 oranında prostat kanserinin bitişiğinde bulunması [126] ve PİN'in prostat kanseri prekürsörü olması transgenik fare modellerinde [128] gösterilmiş olması gibi kanıtlar, YGPIN ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi açıklamaktır.

İlk biyopside YGPIN teşhisi sonrası bir sonraki biyopside prostat kanseri saptama olasılığı önceleri % 50-100 arasında değişirken son dönem yapılan çalışmalarda bu oran % 13-27 'lere gerilemiştir [129]. Bunun temel sebebi ise 6

kor biyopsi tekniği yerine 12-18 kor gibi giderek artan sayıda kor biyopsi alma alışkanlığı olmuştur. Böylece prostat kanseri varsa zaten ilk biyopside eskisine göre daha yüksek oranda tespit edilecektir. Dolayısıyla ilk biyopside yeterli kor yani 8'in üzerinde kor alındıysa ve YGPİN tespit edildiyse 1 yıl sonra biyopsi tekrarı; PSA yükselmesi olmadıkça veya bitişiginde atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP) olmadıkça gereksiz olabilir ve bu tip hastalarda biyopsi tekrarı 3 yıla kadar uzatılabilir [129]. PIN'le beraber ASAP varlığında ise tekrarlanan biyopsilerde %50 ve üzerinde prostat kanseri bildirilmiştir [130, 131] Dolayısıyla bu grupta 3-6 ay aralıklarla biyopsi tekrarı önerilmektedir [132].

### **2.6.2. Atipik Adenomatöz Hiperplazi ( Adenozis )**

Birbirine yakın çok sayıda küçük bezlerden oluşmuş, böylece prostat kanseriyle de karışabilen ama iyi sınırlı lobül yapısının, yama şeklinde dağılmış bazal hücrelerin ve bazal membranın varlığıyla prostat kanserinden ayırt edilebilen bir durumdur[133] . Adenozisin premalign bir lezyon olup olmadığıyla ilgili birçok çalışma [134, 135] kesin bir sonuç vermemiş olmasına rağmen, yapılan bir çalışmadaki adenozis vakalarının % 17.5'de bir prostat kanseri moleküler belirteci olan 'Alfa Metilaçil-CoA Rasemaz' overekspresyonu tespit edilmiş ve adenozislerin bir kısmının transizyonel zonda gelişen düşük gradlı prostat kanseri için önemli bir prekürsör olduğu belirtilmiştir [135].

### **2.6.3. Prostat Adenokarsinomu**

Prostat adenokarsinomu prostatın en sık görülen tümörüdür. Hemen hemen tüm T2 ve palpable T3 ve T1c tümörlerin % 85'i periferal zon yerleşimlidir [136, 137]. TUR ile tespit edilen T1a ve T1b tümörler ve T1c'lerin % 15'i büyük oranda transizyonel zon yerleşimlidir. Prostat adenokarsinomu vakalarının % 85'de multifokaldir [137]. Prostat kanserinde glanduler oluşum normale göre artmıştır, birbirlerine dik şekilde yerleşen bez yapıları düz kas yapısındaki bandlar tarafından ayrılmıştır ve gelişigüzel büyüme özelliği göstermektedir. Prostat kanseri farklılaşması azaldıkça bez yapısı kaybolur,

birbirleriyle birleşen, sınırları kaybolan, kribriform bez yapıları oluşur. Çekirdek ve çekirdekçik benign bez yapılarındakine göre daha belirgindir. Böbrek glomerüllerine benzer şekilde malign hücrelerin luminal çoğalması ve kresentrik boşluk tarafından çevrenmesiyle oluşan 'glomerülasyon', fibrokollojen nodüllerin oluşumu prostat kanseri bulgularındandır. Perinöral invazyon (PNİ) olması ise prostat kanseri için tanı koydurucudur [138]. Periferik zon yerleşimli kanserler prostat dışına perinöral boşluk yoluyla çıkma eğilimindedirler .

### 2.6.3.1. Gleason Derecelendirme Sistemi

İlk kez Dr.Donald Gleason tarafından 1966'da tümörün yapısal özelliği baz alınarak tanımlanmıştır ve normal prostat bez yapısına benzeme derecesi 5 skala altında toplanmıştır. Patern 1,2 ve 3 normal prostat bezine en fazla benzeyen tümörleri temsil ederken patern 4 ve 5 ise anormal prostat yapısını göstermektedir (Tablo 2.6.3.1) [139, 140].

Grade(Patern)	Özellikleri
1	Çok iyi diferensiyasyon, küçük, birbirine bitişik dizilmiş, iyi sınırlı, tek düze bezler
2	Şekil ve boyutları nisbeten farklı, birbirlerinden daha ayrık, daha atipik ve kribriform özellik barındırabilir
3	Patern 1 ve 2'ye göre daha düzensiz ve daha küçük bez yapıları, neoplastik olmayan prostat bezleri arasında infiltrasyon
4	Hipernefrozmaya benzeyen diffüz şekilde büyümüş büyük berrak hücreler
5	Çok kötü diferensiyasyon, bez yapısı olmayan solid kitleler

**Tablo 2.6.3.1** Orjinal Gleason Paternleri

Gleason Derecelendirmesi ilk kullanımından beri prostat kanseri prognozunda en önemli faktör olma özelliğini korumuş ve değişen tıbbi pratik uygulamalara uyum sağlamak için ufak değişikliklere uğramıştır [141-143]. En

sık birinci ve en sık ikinci paternler belirlenir ve Gleason Derecelerine göre 1-5 arası numaralandırılırlar. İki de prognostik açıdan önemli olduğu için ikisi toplanarak Gleason Skoru (GS) elde edilir. RP'lerde ikincil patern % 5'in altındaysa toplam skorlamada göz ardı edilir. Örneğin bir tümör % 95'in üzerinde Gleason patern 4 ve % 5'ten az Gleason patern 3 özellik teşkil ediyorsa Gleason Skor 4 + 4 şeklinde tanımlanır [144].

RP spesmenlerinde primer ve sekonder gradde daha yüksek gradde ama küçük bir patolojik odağın olması 'Tersiyer Patern' olarak tanımlanır. John Hopkins Üniversitesindeki çalışmada GS 5-6 olan olgularda tersiyer patern grade 4-5 odakların bulunması, tersiyer patern bulunmayan olgulara göre hem patolojik evreyi hem de progresyon oranını yükseltmiştir ve GS 7 olan olgularla prognostik açıdan benzer bulunmuştur. Yine benzer şekilde GS 7 olup da tersiyer patern olarak grade 5 odaklar bulunduran olgularda da prognoz GS 8 gibi seyretmiş ve bu durum başka çalışmalarda da gösterilmiştir [145-147].

Uluslar Arası Üroloji Patoloji Derneği (ISUP) 2005 yılında San Antonio'da Gleason Skorumasıyla ilgili tartışmalı konular üzerinde konsensus toplantısı düzenlemiş ve Modifiye Gleason Derecelendirmesi ortaya çıkmıştır. Yeni derecelendirmede hemen hemen çoğu kribriform özellik patern 4 olarak değerlendirilmiştir. Sadece yuvarlak, iyi sınırlı kribriform özellikteki bezler patern 3'e sokulmuştur. Böylece önceden en sık görülen Gleason patern 3 iken şu an patern 4 daha sıktır [144]. Orjinal ve Modifiye Gleason Sistemlerini karşılaştıran bir çalışmada GS -6 ; % 48'den % 22'ye gerilerken GS-7; %25'den % 68'e çıkmıştır [142].

Grade(Patern)	Özellikleri
1	Orta büyüklükte birbirine benzeyen,sınırları net ayrılan ama bitişik dizilimli olan, iyi sınırlı nodül oluşturan bez yapıları
2	Neredeyse sınırları net ayrılan ama nodül kenarında infiltrasyon olabilen,patern 1'den daha ayırık ve daha fazla boyut farkı olan bez yapıları
3	Patern 1 ve 2'ye göre daha küçük, daha farklı şekil ve boyutta bez yapılarından oluşmuş birimler, neoplastik olmayan prostat bezleri arasına infiltrasyon mevcuttur, kolaylıkla ayrılan kribriform tümör nodülleri mevcuttur.
4	Birleşmiş mikroasiner, sınırları net ayrılamayan ve lümen yapısını kaybetmiş bezler mevcuttur.Düzensiz sınırlı büyük kribriform bezler ve hipernefroma benzeri görünüm vardır.
5	Esas itibariyle bez yapısı yoktur. Solid şeritlerden ve tek hücrelerden oluşmuştur. Ortası nekroze etrafı papiller, kribriform veya solid kitlelerce sarılmış komedokarsinom mevcuttur.

**Tablo 2.6.3.2.** Modifiye Gleason Derecelendirmesi [144]

Gleason derecelendirmesi prostat kanserinin klinik davranışıyla yakından ilişkilidir; daha yüksek GS'u hastalığın prostat dışına yayılımı ve lokalize hastalıkta tedavi sonrası relaps açısından önemli bir göstergedir[148] . Bununla beraber Gleason Derecelendirmesinde patoloğlar arasında önemli oranda farklılıklar söz konusudur [149]. Prostattan elde edilen numunenin alınma şekli de grade açısından önemlidir. İğne biyopsisi prostat bezinin küçük bir kısmından örnekleme sağlar ve tümörün gerçek diferensiyasyonunu temsil etmeyebilir [8]. Johnstone ve arkadaşları iğne biyopsisini takiben uyguladıkları RP'de gerçek grade insidansını % 71 olarak bulmuşlar ve iğne biyopsisiyle %23 olguyu olduğundan daha düşük gradde ve % 6 olguyu ise gerçek gradinden daha yüksek olarak bulmuşlardır [150]. Bin otuz bir hastadan oluşmuş retrospektif bir çalışmada biyopsi ve RP spesmenleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. RP spesmeni GS < 7 olan olgularda biyopsi sonucu GS < 7 olan olgulara göre belirgin sağkalım avantajı tespit edilmişken biyopside GS >7



olgularda ise RP sonrası GS > 7 olgulara göre hastaliksız sağkalım daha iyi bulunmuştur[151].

#### **2.6.4. Diğer Histolojik Prostat Kanseri Alt Tipleri**

##### **1. Duktal Adenokarsinom**

Tüm prostat kanserlerinin %1'den azını oluşturan nadir bir alt tiptir [152, 153]. Papiller ve kribriform özellikte çok katlı silindirik epitelle döşeli malign bez yapılarından oluşmaktadırlar [152-154]. Duktal karsinomlar genelde yüksek gradde histolojiye sahip ve prostatik üretra kanalı etrafındaki büyük duktuslarda mekezi yerleşimlidirler [152, 155, 156]. Uterusun endometrial adenokarsinomuna histolojik olarak benzer şekilde prostatik verimontanumdan geliştiği düşünülmektedir [157]. Merkezi yerleşimli olması ve üretra içine doğru ekzofitik büyüme yapması nedeniyle genelde lokal obstrüktif semptomlar ve hematüriyle bulgu verirler [152, 155]. Prostatik stroma ve mesane boynuna invazyon ve lenf nodlarına, kemiklere ve akciğere metastaz yapma potansiyelleri nedeniyle agresif davranışlıdırlar [158, 159]. Bu tümör hormonal tedaviye orta derecede ve RT'ye daha hassastır. RP genelde tercih edilen tedavi olsa da birçok seride hastalar 4 yıl içinde kaybedilmiştir [158].

##### **2. Sarkomatoid Karsinom**

Hem epitelial hem de mezenkimal farklılaşma gösteren, gerçek bir sarkomdan zor ayırt edilen prostatın nadir görülen agresif neoplazmidir [160]. Vakaların yarısında asiner prostat kanserinin teşhis ve tedavisinden belirli bir süre sonra sarkomatoid karsinom gelişir [161-164]. Bu süre ortalama 3 yıldır [165, 166]. Bazı çalışmalarda 5 ve 7 yıllık sağkalımlar sırasıyla % 41 ve % 14 şeklinde; bazısında ise teşhisten sonraki 1 yıldaki aktuarial ölüm riski % 20 [161-163]'dir. Prognostik açıdan rabdomyosarkom ve rabdomyosarkom dışındakiler olarak ayırım yapılabilir ve yapılan bir çalışmada rabdomyosarkom

alt tipinde median sağkalım 142 ayken; rabdomyosarkom dışındakilerde median sağkalım 24 ay olarak tespit edilmiştir [167].

### **3. Nöroendokrin Tip**

Küçük veya karsinoid benzeri hücrelerden oluşan nadir alt tipidir. Tümör içinde Serotonin, Nöron Spesifik Enolaz, Kromogranin ve Kalsitonin gibi nöroendokrin hücre ürünleri mevcuttur. PSA ve Prostatik Asit Fosfatazın (PAP) varlığı ise bu nöroendokrin tümörün prostat kaynaklı olduğunu gösterir [10].

### **4. Küçük Hücreli Tip**

Prostat kanserinin en kötü prognozlu alt tipidir [168]. Vakaların yaklaşık olarak % 50'sinde küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom bir aradadır. Pür küçük hücreli olması ya da karışık tip olması prognostik açıdan farklı değildir, her iki tipde de prognoz çok kötüdür. Prostat adenokarsinomunun seyri esnasında küçük hücreli komponentin görülmesi hastalığın agresif terminal fazına işaret etmektedir [11]. Prostatın küçük hücreli karsinomuyla ilgili olarak literatürde 130 hastadan oluşan bir seride 2 yıllık sağkalım oranı % 3.6 iken 5 yıllık sağkalım % 1'den azdır [169].

### **5. Müsinöz Tip**

Ana kanallardan veya üretradan kaynaklanmayan, PAP ile pozitif boyanan alt tipler de bildirilmiştir. Saito 87 hastadan oluşan serisinde müsinöz kanserlerin yüksek grad prostat adenokarsinomunun değişik bir tipi olduğunu, benzer şekilde % 78 oranında PSA artışı ve aynı oranda endokrin tedaviye yanıt bildirmiştir. Ayrıca hastalardaki 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının % 50 ve % 25 olduğunu bildirmiştir.[170]

## **6. Adenoid Kistik Karsinom**

Klasik prostat adenokanserlerinin aksine adenoid kistik karsinom kanal ve asinustaki epitel hücrelerinden ziyade kök hücre konumundaki bazal hücrelerden gelişir [171, 172]. Genellikle serum PSA'sı normal ya da hafif yükselmiştir [173, 174]. Teşhisdeki en önemli kaynak TUR [175, 176]'dur. Genelde kliniği yavaş seyirlidir [177, 178]. Metastaz yaptığında ise öncelikli olarak kemiğe değil karaciğer ve akciğere yapar [175]. Günümüzde tedavideki en temel yaklaşım cerrahidir [172].

## **7. Primer Lenfoma**

Prostat kanserlerinin % 0.1'ni oluşturur [179-181]. PSA % 20 olguda artmaktadır. En sık tipi Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomadır [180]. Bosttwich 62 hastalık serisinde hastaların % 47'sinin lenfomadan öldüğünü, % 73'de hastalığın 1-59 ay arasında prostat dışına yayıldığını bildirmiştir. Kemoterapi, cerrahi ya da RT'nin, primer ya da sekonder prostat lenfoması olmasının ve farklı lenfoma alt tipleri olmasının sağkalımı değiştirmedini belirtmektedir [182]. Erken evrede KT ve RT, daha ileri evrede ise Rituksimab ve KT birlikte uygulanabilmektedir [183].

### **2.7. Prostat Kanserinde Radyolojik Görüntüleme**

Tanısal görüntüleme çalışmaları tedavi öncesi değerlendirme ve en uygun tedavi şekline karar vermede çok önemli bir basamaktır. Yeni gelişen teknolojiyle beraber tümörün lokalizasyonu, gerçek uzanımı ve hatta biyolojik aktivitesi hakkında daha doğru bilgiler elde edilebilir [10].

## **Transrektal Ultrasonografi ( TRUS )**

TRUS'da yetişkin bir kişide prostat simetrik ve üçgen şeklinde, ekojenik kapsülü olan nisbeten homojen bir yapı şeklinde görülür. TRUS prostat bezinin değerlendirilmesinde, transrektal iğne biyopsi rehberliğinde ve prostat brakiterapisi esnasında kullanılmaktadır [10].

Ayrıca prostat hacmini değerlendirmede dolayısıyla PSA dansite hesabında da kullanılmaktadır. TRUS daha çok periferik zon yerleşimli kanserlerin ayırımında güvenilirdir [10]. Prostat kapsül bütünlüğünü, erken dönemdeki kapsül dışına yayılımı ya da seminal vezikül invazyonunu değerlendirmedeki güçlüğü TRUS'un negatif yönleridir. Prospektif, çok merkezli bir çalışmada lokalize prostat kanseri olan erkeklerde cerrahi öncesi yapılan TRUS'un ekstrakapsüler uzanımı ya da seminal vezikül invazyonunu tespit etme başarısı DRM'den daha iyi bulunmamıştır [184].

## **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT esas olarak RT tedavi planlaması, prostat bez boyutlarının tespiti ve pelvik nodal metastazların değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Prostat içi hastalık, kapsül dışına uzanım veya seminal vezikül invazyonunu tespit etmek için gerekli yumuşak doku çözünürlüğüne sahip değildir . Retrospektif bir çalışmada operasyon öncesi BT ile değerlendirilen 173 hastada, PSA < 25 olan hiçbir hastada BT ile bir anormallik tespit edilmezken PSA > 25 olan 33 hastanın 9'da nodal metastaz tespit edilmiş ancak sadece 3'de (% 9) operasyonda nodal yayılım bulunmuştur. Araştırmacılar PSA 25'in altındayken rutin olarak BT'nin doğrulama amaçlı kullanılmayacağı hatta PSA > 25 olduğunda bile BT'nin metastatik lenf nodunu tespit etme sensitivitesini %30-35 'lerde buldukları çıkarımını yapmışlardır [10].

## **Kemik Sintigrafisi**

Osseöz kemik metastazların değerlendirmesinde standarttır. Kemik sintigrafisi düşük riskli ( PSA  $\leq$  10 ng/ml ve GS 2-6) prostat kanserinde gereksiz ve önerilmemektedir. PSA < 10 iken kemik sintigrafisinde hastalık tespit etme insidansı % 1; 10 < PSA < 50 iken % 10 ve PSA > 50 iken bu insidans %50'lere çıkmaktadır [10].

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG ile hem prostat bezinin zonal anatomisi hem de tümörün lokalizasyon, hacim ve uzanımını daha iyi gösterilir [185]. Aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde T1 ve T2 ağırlıklı spin-eko MR görüntüleriyle prostat ve tümör en detaylı şekilde incelenebilir. T1 ağırlıklı kesitte prostat bezi homojen görüldüğü için zonal anatomi en iyi T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerde değerlendirilir. Biyopsi sonrası gelişen prostat içi kanama T2 kesitlerde tümörle karışabilir, dolayısıyla hemoraji ayrımı T1 kesitlerde yapılmalıdır. Vas deferens ve seminal veziküller T2 ağırlıklı hem aksiyel hem de koronal kesitlerde ayırt edilebilirken, nörovasküler yapıların invazyonuna aksiyel, penis kökünün tutulumuna ise T2 koronal kesitlerde en iyi karar verilir [10]. Prostat görüntülemesinde organa sınırlı ve kapsülü aşmış hastalık tanımlamasında MRG en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir [186-188].

## **Manyetik Rezonans Spektroskopisi Görüntülemesi (MRSG)**

MRSG ile güçlü bir manyetik alan kullanılarak hücre sitoplazması ve hücre dışı boşluktaki farklı metabolitlerin birbirlerine göre konsantrasyon farklılıklarını ortaya koyarak metabolik bilgi elde edilir. Mesela prostat kanseri normal prostat hücreleri ve benign prostat hiperplazisine göre daha düşük oranda sitrat, daha yüksek oranda ise kolin ve kreatinin barındırır [189].

## 2.8. Prostat Kanseri Evrelemesi

Günümüzde prostat kanseri evrelemesinde en son 2010'da güncellenen American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından benimsenmiş Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır [190]. Klinik (cTNM) ve patolojik(pTNM) olmak üzere iki tip evrelendirme yapılmaktadır. Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır; ancak patolojik evrelemedirde T1 kategorisi yoktur, pT2'den başlar. Patolojik evrelendirme için genellikle radikal prostatektomi yapmak gerekir. Ancak pozitif rektum biyopsisi pT4 için, pozitif periprostatik yumuşak doku veya seminal vezikül biyopsisi pT3 için yeterlidir.

### **AJCC 2010 TNM Evreleme Sistemi [190]**

#### **Klinik Primer Tümör ( cT)**

**Tx:** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0:** Primer tümör yok

**T1:** Tümör klinik olarak palpe edilemez ya da görüntüleme tetkikiyle saptanamaz

**T1a:** Tümör rezeke edilen dokunun raslantısal olarak %5'den azında mevcut

**T1b:** Tümör rezeke edilen dokunun raslantısal olarak %5'den fazlasında mevcut

**T1c:** İğne biyopsisiyle saptanan tümör(PSA yüksekliği nedeniyle alınan biyoside)

**T2:** Tümör prostata sınırlıdır \*

**T2a:** Tümör bir lobun yarısında ya da daha azında mevcut

**T2b:** Tümör bir lobun yarısından fazlasında mevcut

**T2c:** Her iki lobda da tümör mevcut

**T3:** Prostat kapsülü boyunca uzanan tümör mevcuttur \*\*

**T3a:** Prostat kapsülü dışına çıkan tümör

**T3b:** Seminal vezikül invazyonu yapan tümör

**T4:** Tümör seminal vezikül dışındaki mesane, levator adalesi ve pelvik duvar gibi çevre yapılara invazyon yapmıştır

\* İğne biyopsisiyle bir ya da her iki lobda bulunan ancak DRM'de veya görüntülemeye saptanamayan tümör T1c'dir.

\*\* Prostat apeksine ya da prostat kapsülünü aşmadan kapsül içine invazyon yapmış tümör T3 değil T2'dir.

### **Patolojik T(pT) \***

**pT2:** Organa sınırlı hastalık

**pT2a:** Tek taraflı bir lobun yarısını ya da azını tutan tümör

**pT2b:** Tek taraflı bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör

**pT2c:** İki taraflı hastalık

**pT3:** Prostat dışına yayılım mevcut

**pT3a:** Prostat dışına yayılım ya da mesane boyununun minimal invazyonu mevcut

**pT3b:** Seminal vezikül invazyonu mevcut

**pT4:** Mesane ve/ veya rektum invazyonu

\* Patolojik T1 sınıflaması yoktur

### **Bölgesel Lenf Nodu (N)**

#### **Klinik**

**Nx:** LN değerlendirilememekte

**N0:** Bölgesel LN tutulumu yok

**N1:** Bölgesel LN tutulumu mevcut

## **Patolojik**

**pNx:** Bölgesel LN örnekleme yok

**pN0:** Bölgesel LN tutulumu yok

**pN1:** Bölgesel LN metastazı mevcut

## **Uzak Metastaz ( M )**

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz var

**M1a:** Bölgesel lenfatik alan dışındaki LN'da tutulum

**M1b:** Kemik metastazı

**M1c:** Kemik metastazı varlığında ya da kemik metastazı olmadan diğer bölgelere metastaz

## **2.9. Prostat Kanserinde Prognostik Risk Faktörleri ve Risk Grupları**

### **2.9.1. Prognostik Faktörler**

#### **Yaş**

Prostat kanserinin biyolojik davranışında hastanın yaşının önemi hususunda birçok tartışma söz konusudur. Bazı serilerde [191-194] daha genç yaşta gelişen PCa ile daha agresif tümör tipi ve daha yüksek mortalite arasında doğrusal ilişki tespit edilirken başka serilerde [195, 196] ise daha genç hastalardaki sonuçlar daha yaşlı hastalara göre benzer hatta daha iyi bulunmuştur. Yirmi yedi binden daha fazla hastadan oluşmuş PSA'lı dönemdeki 34 çalışmanın metaanalizinde yaş ve tedavi sonuçları arasında herhangi bir prognostik ilişki tespit edilememiştir [197] ve araştırmacı PSA taramasıyla



teşhisdeki daha az gecikme nedeniyle yaşın prognoz üzerine olan etkisinin bertaraf edildiğini bildirmiştir.

Yaş prognozdan ziyade tedavi yaklaşımını etkilemektedir. 1992-1994 yılları arasında tedavi edilmiş 260.000 prostat kanser hastasında 50-64 yaş arası hastaların %48'de radikal prostatektomi (RP) , %17'de ise ERT uygulanırken; 75 yaş ve üstü hastalardaki RP oranı % 6, ERT oranı ise % 35'dir [198].

### **Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

Tedavi öncesi serum PSA değeri hastalığın prostatın kapsülü dışına yayılımı (KDU) ve seminal vezikül invazyonu (SVİ) açısından anlamlıdır. PSA 4-10 ng/ml arasındayken organa sınırlı hastalık oranı %53-67 iken; PSA 10-20 ng/ml arasındayken ise bu oran % 31-56'lara inmektedir [199-201]. D'Amico ve arkadaşları 347 RP spesmen incelemelerinde PSA ≤ 4 ng/ml olan olguların hiçbirinde seminal vezikül invazyonu tespit edilmezken; 4 < PSA ≤ 10 arasındakilerin % 6'nda; PSA 10-20 arasındakilerin % 11'de; PSA 20-40 arasındaki olguların % 36'sında ve PSA'sı 40 ng/ml üzerindeki olguların %42'sinde SVİ tespit edilmiştir [202]. Roach, RP analizlerini baz alarak yaptığı çalışmada cerrahi öncesi KDU, SVİ ve Lenf Nodu(LN) (+)'ni öngörme açısından Gleason Skoru ve PSA'yı kullanarak formüller önermiştir [203]. Bunlar,

$$KDU (+) : \frac{3}{2} PSA + (GS-3) \times 10$$

$$SVİ (+) : PSA + (GS-6) \times 10$$

$$LN (+) : \frac{2}{3} PSA + (GS-6) \times 10$$

## **PSA Dansitesi (PSAD)**

PSAD serum PSA'sının TRUS ile ölçülen prostat hacmine oranıdır ve prostat kanserli hastalarda BPH'lı hastalara göre daha fazladır [204]. Bir tarama metodu olarak kullanılmamakla birlikte düşük riskli hastalarda aktif izlem kriterleri olan güncellenmiş Epstein Kriterleri arasında bulunmakta ve aktif izlem için PSAD'nin 0,15 altında olması koşulu bulunmaktadır [205, 206].

## **Gleason Skoru (GS)**

GS prostat kanseri için en yaygın kullanılan derecelendirme sistemidir. GS hem tekli hem de çoklu analizlerde, prognoz için hemen her zaman anlamlı olarak bulunmuştur [207]. Prognoz tayininde RP sonrasındaki GS, biyopsiyle elde edilen GS'na göre daha sağlıklı sonuçlar vermektedir [208]. Bunun nedeni ise biyopsiyle spesmenin bütünü hakkında daha az bilgi elde edilmesi ve biyopsi GS'nun RP'ye göre daha düşük çıkmasıdır [144, 209]. Birçok çalışmada RP GS'nun biyopsiyle elde edilen GS'na göre % 30-40 oranında daha yüksek çıktığı bildirilmektedir [210, 211]. RP GS'ları progresyonu belirlemede en kuvvetli prognostik faktördür [210]. Organa sınırlı bile olsa GS yüksek tümörler göreceli olarak daha düşük yaşam beklentilerine sahiptir [212].

## **Prostat Dışına Uzanım**

Prostat dışına yayılım pT3'e karşılık gelmekte ve kendi içinde T3a, kapsül dışına uzanım (KDU) ve T3b, seminal vezikül invazyonu (SVİ) olarak ayrılmaktadır [190]. Periferik yerleşimli adenokarsinomlar perinöral boşluk invazyonu yoluyla prostat dışına çıkma eğilimindedir [213]. Bu yerleşimle paralel olarak da KDU sıklıkla prostatın posterolateralinde gerçekleşir [214]. Hastalığın rekürrens paterni her iki durumda da farklılıklar gösterebilir. KDU durumunda özellikle de cerrahi sınır pozitifliğinde lokal kontrol ana sorun haline gelirken, SVİ'da rekürrens şekli cerrahi sınır durumundan bağımsız olarak uzak metastazdır [215]. Tedavi öncesi PSA, pozitif kor biyopsi yüzdesi ve belki de

daha önemlisi Gleason Skoru hastalığın kapsül dışına yayılımını açısından prediktif değere sahiptir [216].

Radikal prostatektomi sonrası seminal vezikül invazyonunun varlığı kötü prognozla ilişkilidir [217-220]. PSA'lı dönemde prostat kanserinin daha erken teşhisi neticesinde SVİ oranı %10'dan daha fazla azalmasına rağmen RP spesmenlerinde hala % 6 oranında görülmeye devam etmektedir [221]. SVİ okült mikrometastatik hastalık, PSA relaps ve sonunda hastalık progresyonuyla ilişkilidir [222]. Yaklaşık 300 SVİ olan hastanın içinde olduğu büyük bir çalışmada [223], 15 yılın sonunda hastaların % 60'dan fazlasında PSA relaps gelişmiştir. SVİ olanlarda adjuvan RT (ART) ile kötü cevap bildiren çalışmaların [224, 225] yanında; Southwest Oncology Group (SWOG) 8794'de adjuvan RT'nin hem metastazsız sağkalımı hem de genel sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir [226]. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911 ve faz 3 ARO 96-09/ AUO 09-95 çalışmalarında ise ART ile sağkalım avantajı tespit edilememiştir [227, 228]. Buna rağmen bazı çalışmalarda SVİ olanlarda uygulanan kurtarma RT'si ile PSA relaps oranlarında %10-38 arasında değişen iyileşmeler bildirilmiştir [229-233].

### **Perinöral İnvazyon (PNİ)**

PNİ prostat kanserinin prostat parankiminden prostat çevresindeki dokulara yayılım mekanizmalarından en önemli olanlarından [213]. Lokalize prostat kanserinde biyopside tespit edilen PNİ'nun prognostik değeri ve risk sınıflaması içine dahil edilip edilmemesi tartışmalıdır [234]. PSA öncesi dönemde 302 cT2 hasta grubuna biyopsi sonrası RP uygulanmış ve biyopside PNİ (+) olanların %91.8'de KDU var iken PNİ (-)'lerin % 62, 6'sında KDU (+) olarak bulunmuştur [235]. Başka bir çalışmada ise tek bir cerrah tarafından 1256 hastaya RP uygulanmış, %15'de PNİ (+) olarak tespit edilmiş ve çoklu değişken analizlerinde PNİ'nun KDU ve SVİ'nu öngörme açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir (p< 0,001). Biyokimyasal progresyon PNİ (+) ve (-) hastalarda sırasıyla %10,5 ve % 3.5 oranında gelişmiştir (Düzeltilmemiş Hazard Oranı

3.12,  $p < 0.001$ ). Bununla beraber çoklu değişken analizlerde PNI, biyokimyasal progresyon açısından bağımsız bir gösterge olarak bulunmamıştır. Ayrıca PNI (+) hastalarda iki taraflı sinir koruyucu cerrahi uygulama onkolojik sonuçları etkilememiştir [236]. Sandler ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise biyopside PNI (+) olması pT3 hastalık ve cerrahi sınır (+)'liğindeki riski 2 kat arttırmış ve RP GS'nun biyopsiye göre daha yüksek çıkması açısından istatistiksel anlamlı bir gösterge olabileceği bildirilmiştir [234]. Ayrıca düşük riskli ama PNI(+) hastaların orta riskli grup gibi ele alınabileceği ve uygulanacak RT dozunun arttırılabileceği çıkarımını da yapmışlardır.

### **Pozitif Kor Biyopsi Yüzdesi (PKY)**

PKY, PSA, Gleason Skoru ve klinik T evresi gibi çok yaygın kullanılan risk sınıflamalarındaki parametreler yanında günümüzde prognostik değeri ve kullanımı giderek artan bir göstergedir [237-239]. Pozitif kor yüzdesi; biyopsi esnasında kanserli kor sayısının toplam alınan kor sayısına oranının yüzde çarpılmasıyla elde edilir [240]. KDU, SVİ ve LNI riskleri yanında RP sonrası tümör yükü hakkında da önemli bilgiler verir. Pozitif kor yüzdesinin RP veya EPRT sonrası biyokimyasal relaps riski, klinik relaps riski ve hastalığa spesifik sağkalımla bağlantılı olduğu gösterilmiştir [241, 242]. Yapılan bir çalışmada tek değişkenli analizlerde hastalığa spesifik sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur [243]. Aynı çalışmada yüksek risk grubunda, PKY % 50'nin üzerinde olan hastalarda sonuçlar % 50'nin altındaki gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde kötü çıkmıştır (Absolü risk % 23). Orta risk grubunda aynı şartlarda negatif bir trend söz konusuyken düşük risk grubunda da PKY %50'nin üzerinde olanlarda sonuçlar daha kötü çıkmıştır. Bu çalışmada PKY % 50'nin üzerindeki hastalara daha yüksek doz RT (> 72 Gy) ve androjen süpresyonu uygulanmasıyla hastalıksız sağkalım açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Başka bir çalışmada ise PKY'nin kansere spesifik sağkalım, biyokimyasal relapsız sağkalım ve metastazsız sağkalım açısından anlamlı olduğu; alınan kor biyopsilerden 2/3'den fazlasının (+) olması durumunda biyokimyasal relaps

riskinin 2.1 kat, metastazın 1.7 kat ve PCa'ne bağlı ölümlerin de 2.1 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [244].

### **2.9.2 Prostat Kanserinde Risk Grupları ve Nomogramlar**

Prostat kanserinin tedavisinde öncelikle yapılması gereken hastalığın risk analizinin yapılmasıdır. Kanserin prostatta sınırlı kalma ihtimali ya da lenf nodlarına metastaz yapma riskleri, tedaviden sonra progresyon ya da metastaz yapma ihtimali, başarısız bir radikal prostatektomi sonrası adjuvan RT ile tedavi şansı gibi durumların en başta ortaya konması gerekir. Prostat kanseri DRM ile klinik TNM evresinin belirlenmesi, biyopsiyle Gleason skorunun ve serum PSA'sının ortaya konması ile en iyi şekilde tanımlanır. İşte tedavi öncesi PSA, biyopsi GS'u, klinik T evresi ve kor biyopsi yüzdeleri kullanılarak bazı risk modelleri oluşturulmuştur [245]. Bu risk sınıflamaları tedavi kararını vermede, farklı merkezlerin tedavi sonuçlarını kıyaslamada ve PSA relapssız sağkalım gibi sonuçları sınıflamada kullanılmaktadır [246].

Klinik T evresi, tedavi öncesi PSA ve biyopsi GS'nun kullanılarak organa sınırlı hastalık, KDU, SVİ ve LNİ olasılığının hesaplandığı ilk nomogramlar Partin tablolarıdır [247]. Nomogramlar tedavi yaklaşımları olarak aktif izlem [248], RP [249, 250], sinir koruyucu cerrahi [251-253], RP uygulanacaksa pelvik lenf nodu diseksiyonu ekleme [254], Brakiterapi [255, 256] ve EPRT [257] kararlarını vermede yardımcı olurlar. Ayrıca başarısız bir RP sonrası adjuvan ya da kurtarıcı RT'nin başarısını değerlendirmede de nomogramlar kullanılabilir [258]. Ancak hiçbirinin prediktif doğruluğu mükemmel değildir. Bazıları [259, 260] metastazın öngörüsünde; bazıları [250, 261] ise kansere spesifik sağkalım tahmininde daha doğru şekilde kullanılır.

### 2.9.3 Prostat Kanserinde Tedavi

Lokalize prostat kanserinde ( T1-T3a N0 M0)'nin tedavisinde cerrahi, RT veya her ikisi birlikte kullanılabilir. Hormonal tedavi ise lokal ileri evre hastalıkta önemli yere sahiptir [262].

Tedavi risk gruplarına göre yapılır [263]:

#### ❖ Klinik Lokalize Hastalık

##### 1. Çok Düşük Risk : T1c ve GS $\leq$ 6 ve PSA < 10, PSA dansitesi < 0,15

< 3 (+) kor biyopsi ve herbirinde < % 50 kanser yükü

- Yaşam beklentisi (YB) 20 yılın altındaysa: Aktif izlem
- Yaşam beklentisi 20 yılın üzerindeyse: Düşük riskli hastalardaki yaklaşım

##### 2. Düşük Risk: T1-T2a, GS $\leq$ 6, PSA < 10

- YB < 10 yıl: Aktif izlem
- YB  $\geq$  10 yıl: ▶ Aktif izlem
  - ▶ RT ( 3 BKRT/ YART/ IGRT/ BRT)
  - ▶ RP+/ LND \*

\* Cerrahi sonrası SVİ, CS(+)'liği, KDU gibi kötü prognostik faktörler varlığında ART ya da takip

##### 3. Orta Risk: T2b- T2c, GS: 7, PSA 10 - 20

- YB < 10 yıl : ▶ Aktif izlem
  - ▶ RT+/- Neoadjuvan / Eşzamanlı/Adjuvan TAB (4-6 ay)
  - ▶ RT +/- BRT
- YB  $\geq$  10 yıl : ▶ RP+ LND( LN tutulum riski > % 2 ) +/- RT(SVİ, CS+, KDU, Düşmeyen PSA)

► RT+/- Neoadjuvan / Eşzamanlı/Adjuvan TAB

(4-6 ay)

**4. Yüksek Risk: T3a veya GS 8-10 veya PSA > 20**

- RT + Uzun dönem TAB (2-3 yıl)
- RP + LND \*\*

\* \* Cerrahi sonrası SVİ, CS(+)'liği, KDU gibi kötü prognostik faktörler varlığında ART ya da takip

❖ **Lokal İleri Hastalık**

**5. Çok Yüksek Risk: ► T3b-T4**

- RT + Uzun dönem TAB (2-3 yıl)
- RP + LND +/- Kötü risk durumunda ART
  - T<sub>herhangisi</sub>, N 1
- TAB
- RT + Uzun dönem TAB ( 2-3 yıl)
  - T<sub>herhangi</sub>, N<sub>herhangi</sub>, M 1
- TAB

**2.9.3.1 Aktif İzlem**

Aktif izlem progresyon açısından düşük riskli kabul edilen klinik lokalize ve düşük Gleason skorlu prostat kanserli erkeklerde, esas tedavinin progresyonu işaret eden faktörlerin saptanmasına kadar ertelendiği bir seçenektir [262, 263]

**2.9.3.2 Radikal Prostatektomi**

Radikal prostatektomi prostat kanserinin tedavisinde ilk kez 1905 yılında Young tarafından gerçekleştirilmiş ve 1947'de Millin tarafından retropubik prostatektomi (RRP) yaklaşımı tariflenmiştir [264]. Schaeffer'a göre prostata lokalize kanserin en iyi tedavi yöntemi cerrahi olarak tamamen çıkarılmasıdır [265]. RRP ve RT'yi mukayese eden bir Japon çalışmasında T2b ve T3N0M0

hastalar RP ve LND veya EBRT (60-70 Gy) kollarına randomize edilmiş, her iki kola 8 hafta öncesinde hormonal blokaj uygulanmış ve her iki tedavi sonrası hormonal tedaviye devam edilmiştir [266]. On yılın sonunda PSA relapsız sağkalım, kansere spesifik sağkalım ve genel sağkalım açısından kollar arası fark bulunamamıştır.

Retropubik ve perineal olmak üzere iki RP yaklaşımı vardır. Perineal yaklaşımda gerek sinir koruma gerekse LND teknik olarak yapılamamaktadır; dolayısıyla retropubik RP(RRP) daha fazla tercih edilir. RRP'de öncelikli olarak LND yapılır, frozenda tümörle invaze LN yoksa işleme devam edilir [267]. RP esnasında prostat, çevresindeki kapsül, seminal veziküller, ampulla ve vas deferens çıkarılır. Apekte geride hiçbir prostatik doku bırakmadan prostatomembranöz bileşkedeki üretra eksize edilir.

Kimlere sinir koruyucu cerrahi yapılması gerektiğiyle ilgili öneriler ve nomogramlar geliştirilmiştir [252]. PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan, T1c hastalarda sinir korunmasını önerenlerin yanında biyopside perinöral invazyonu olanlarda, aynı tarafta belli bir sayıda pozitif koru olanlarda veya korularda belli bir tümör yüzdesinin üzerinde olanlarda sinir korunmaması gerektiğini savunanlar da vardır. Basit gündelik pratikte uygulanan, 65 yaşından genç, erektil sorunu olmayan T1c hastalarda belli bir tarafta 3'den fazla pozitif kor yok ise ve herhangi bir pozitif kor % 30'dan fazla tümör içermiyorsa bu hastaların o tarafları sinir koruma için adaydır. Eğer palpe edilen apikal bir tümör varsa veya Partin tablolarına göre yüksek ihtimalle kapsül penetrasyonu olacağı tahmin ediliyorsa hasta sinir koruma için uygun bir aday değildir. Ancak son karar ameliyat sırasında sinirin diseke olma kolaylığına göre verilmelidir. Sinir korumanın gereksiz yere cerrahi sınır pozitifliğini arttırabileceğini bildiren yayınlar da vardır [268-270]. [271]



PSA'nın tarama amaçlı kullanılması nedeniyle teşhis esnasında lokalize hastalık oranları artarken bölgesel LN tutulum oranları giderek azalmaktadır [271, 272]. RP ile beraber LND'na karar vermede klinik T evresi, PSA ve biyopsi GS'u yardımcı olur. Düşük riskli hastalıkta LND yapılmazken orta ve yüksek riskte yapılır [263].

Sınırlı ve genişletilmiş LND'da üst sınırdaki common iliak arterin ayrıldığı nokta; altta femoral kanal ve yanlarda pelvik yan duvarlar arasındaki tüm lenfatik ve fibroadipoz doku çıkarılırken farklı olarak sınır LND'da arka diseksiyon sınırı obturatuvar sinire kadarken genişletilmiş LND'da obturatuvar damarları ve internal iliak venleri de içine alır [17, 273].

Heindreich ve arkadaşları yaş, GS, PSA ve klinik evre açısından fark olmayan standart ve genişletilmiş LND'nu yapılmış iki grubu incelediklerinde genişletilmiş LND'da daha fazla çıkarılmış LN (28 vs 11;  $P < 0.01$ ), daha yüksek oranda pozitif LN (%26 vs %12;  $P < 0,03$ ), daha uzun operasyon süresi (179 vs 125 dakika;  $P < 0,01$ ) bulunmuştur. Genişletilmiş LND grubunda tüm metastazların %42'si standart diseksiyon alanının dışında tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında yüksek riskli hastalarda genişletilmiş LND önerilmiştir [274]. Daha fazla LN'nun çıkarılması daha yüksek oranda metastatik LN'nun saptanması ve daha doğru bir evreleme demektir [272, 275, 276]. Daha geniş LND ile mikroskopik sağkalım avantajı bildiren çalışmalar mevcuttur [277-279].

RP sonrası komplikasyon oranları literatürde değişkendir ve cerrahın tecrübesine bağlı olduğu gösterilmiştir [280]. Catalona 1870 RP uyguladıkları hastanın komplikasyon oranlarını bildirmiştir. Tromboembolik olay oranı % 2 ve anastomoz darlığı % 4 olarak bildirilmiştir. İdrar tutamama hastanın yaşına göre değişmiştir. İnatçı idrar kaçırma 50'li, 60'lı ve 70'li yaşlarda sırasıyla %3, % 8 ve %13 olarak bildirilmiştir. Cinsel yönden güçsüzlük iki taraflı ve tek taraflı sinir koruma prosedürüne göre değişmiştir (% 53 ve % 32). Ayrıca iki taraflı sinir koruma 70 yaşın altındaki hastalarda ereksiyon problemini azaltırken (%71 vs % 48;  $P < 0,001$ ); daha yaşlı hastalarda bir fark yaratmamıştır [82, 281].

### 2.9.3.2.1 Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Relaps

PSA'nın yarı ömrü 2-3 gündür. RP sonrası yaklaşık 1 ay içinde serumda ölçülemez düzeye iner [82]. PSA'nın RP sonrası 0,1 ng/ml altına düşmesi ölçülemez düzey ve kür olarak kabul edilmektedir [282]. Ancak lokalize hastalıkta RP sonrası PSA'nın tespit edilebilir düzeyde olması her zaman klinik relapsı göstermez. Ölçülebilir düzeyde PSA tespit edilen bazı hastalarda rezeksiyon sınırında özellikle apeks ya da mesane boynunda benign prostat dokusu kalmış olabilir veya cerrahi yatak ya da uzak bölgelerde dormant prostat kanseri odakları olabilir [283]. Ancak rezidüel benign dokuların PSA'yı 0.2 ng/ml üzerine çıkarmadığı gösterilmiştir [284]. Neticede cerrahi sonrası PSA'nın yüksek kalması, rezidüel hastalığa işaret eder. Bununla beraber RP sonrası PSA'nın ölçülemez düzeylere inmesi hastalığın tamamen ortadan kaldırıldığı anlamına gelmemektedir. RP sonrası hastaların % 40'da PSA relapsı gelişmekte ve çoğunlukla bu relapslar ilk 5 yılda olmaktadır [285]. Freedland ve arkadaşları RP sonrası PSA'nın > 0,2 ng/ml olması durumunda 3 yılda hastaların tamamında PSA yükselmesi olduğunu göstermiş ve eşik değerin 0,2 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiğini vurgulamıştır [284]. European Consensus Grup da RP sonrası PSA relapsı için eşik değerin 0,2 ng/ml olması gerektiğini aksi taktirde PSA 0,4 ng/ml düzeyine geldiğinde progresyon riskinin çok arttığını belirtmişlerdir [286].

Amerikan Üroloji Cemiyeti (AUA) RP geçiren hastalarda bakılan PSA'nın > 0,2 ng/ml olması durumunda doğrulama amaçlı ikinci kez bakılan PSA'nın da > 0,2 ng/ml olması durumunu PSA relapsı olarak tanımlamaktadır [287].

#### 2.9.4 Eksternal Pelvik Radyoterapi (EPRT)

Birçok retrospektif ve prospektif çalışmada prostat kanserinde RT'nin etkinliği gösterilmiştir [288-290]. Stanford Üniversitesinde 1950'li yıllarda Bagshaw ve arkadaşlarının lineer akselatörle prostat kanseri tedavisine başlamaları bir dönüm noktası olmuştur [290]. Literatürde RT ve RP'nin randomize olarak karşılaştırıldığı tek araştırma olan, Paulson ve arkadaşlarının serisinde hastalısız sağkalım olasılığı RP kolunda daha iyi bulunmuştur [291]. Gruplar arası hasta dağılımının iyi olmaması, önemli kısmının planlanan RT'lerini tamamlayamamaları ve istatistiksel analizdeki tartışmalı noktalar bu seriye dayanarak tartışma yapmayı güçleştirmektedir. Kemik metastazlarının beklenenden sık görülmesi evrelendirmenin sağlıklı yapılmadığını düşündürmektedir. 1995 sonrasında sonradan bu faktörler göz önünde alınarak yapılan analizde iki tedavinin sonuçlarının aynı olduğu bildirilmektedir [292-294]. Bu konuda Martinez ve arkadaşları tarafından düşük riskli (PSA  $\leq$  10 ng/ml, GS < 7), T1-T2 evreli 382 hastada yapılan iki tedavi şeklini karşılaştıran uzun izlem süreli çalışmada RP ve RT sonuçları arasında fark bulunmamıştır [294].

Prostata lokalize hastalarda RT'nin amacı çevre yapılara en az zararı verirken prostat kanserini yok edecek dozlarla tedaviyi yapmaktır [295]. RT planlanırken hem tümörün hem de kritik yapıların hacim ve anatomik dağılımları göz önünde bulundurulmalıdır. Prostat bezi orta hatta rektum ve mesaneye yakın olduğu için yan etkiler de barsak, rektum ve mesaneyle ilişkilidir [296]. Prostat kanserinin bez içinde çok odaklı tabiatı gereği tüm prostat bezi ışınlanmalıdır. Bunun dışındaki tedavi alanları hastalığın SVİ ve LNİ yapma riskleri öngörülerek kişiye göre düzenlenir [297, 298]. Daha yüksek klinik evre, PSA ve GS daha yüksek lenf nodu tutulum riski demektir.

#### 2.9.4.1 Konvansiyonel EPRT

Klinik lokalize prostat kanserli hastaların mevcut uzun dönemli RT sonuçlarının verileri daha çok 1970'li yıllarda tedavi edilmiş hastalardan elde edilmiştir. O dönemlerde RT için tedavi alanları DRM ve düz grafilerle tanımlanan anatomik sınırlar baz alınarak yapılmaktaydı. Günümüzde BT eşliğinde simülasyon veya prostatın şekil ve lokalizasyonunun tanımlandığı MRG, Yoğunluk Ayarlı RT (YART) ve Görüntü Kılavuzluğunda RT (GKRT) düşünüldüğünde önceki teknikler yetersiz ve standart dışıdır. Önceki konvansiyonel RT ile 6 x 6 cm ve 8 x 8 cm'lik tedavi alanları T1 ve T2a tümörlerde yeterli olsa da 8 x 8 cm olan bir alanın BT kullanılarak rekonstrükte edilmesiyle lokal ileri evre bir hastalıkta özellikle de SVİ varlığında yetersiz kaldığı gösterilmiştir [10, 299].

Geçmişte daha çok dört alan pelvis box tekniği ile pelvis ve prostata 45 Gy sonrası sadece prostata ek doz ile 70 Gy'e çıkılmıştır. Pelvis box alanın üst sınırı lumbal 5-sakral 1 (L5-S1) , alt sınırı tuberositas ishiadikumun altından, yan sınırları yan kemik pelvisten 1.5 - 2 cm dışı; yan alanların ön sınırı simfizis pubisten ve arka sınırı ise S2-S3'den; LN(+) hastalarda ise üst sınır common iliak LN'larını kapsayacak şekilde L4-L5 arasından geçirilerek; ön alanda femur ve iliak kanatlar, yan alanda ise ince barsaklar ve sakrumun yumuşak doku komponenti ve rektum kurşun bloklarla korunarak tedavi alanları oluşturulmuştur. Kullanılan az sayıdaki alan sayısı düşük enerjili fotonlar seçildiğinde, cilt altındaki dozun dolayısıyla cilt altı fibrozun ve diğer yan etkilerin artmasına neden olmaktadır. İki boyutlu planlama sistemlerinin yardımıyla doz dağılımını birkaç kesitte görmek ve değerlendirmek mümkündür. Konvansiyonel planlama sistemleri volümetrik verileri işleyemedikleri için doz dağılımında inceleme yapılan kesitler dışında düzensizlikler tespit edilemez, bu da tümöre planlanandan daha düşük doz ve kritik yapılara daha yüksek doz verilmesine neden olabilir [7].

#### **2.9.4.2 Konformal Radyoterapi (KRT) :**

1980'lerden itibaren üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) giderek artan şekilde kendisine kullanım alanı bulmuştur. Hastanın tedavi pozisyonunda elde edilen BT bazlı, üç boyutlu yüksek çözünürlüklü görüntülerle prostatın ve çevre kritik organların daha doğru şekilde lokalizasyonu mümkündür [10].

#### **2.9.4.3 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)**

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ise daha düzgün doz dağılımları oluşturabilen, yoğunluk ayarlı ışın demetleriyle konkav izodoz profilleri oluşturulabilen gelişmiş bir konformal RT tekniğidir. YART her biri farklı yoğunlukta bilgisayarla kontrol edilebilen ışın demetlerini kullanırken, 3BKRT'de ise ışın demetlerinde tek tip yoğunlukta doz vardır. YART, hedef hacim ve kritik organlar için amaçlanan ve sınırlandırılan maksimum-minimum dozların ve hacimlerin radyasyon onkoloğu tarafından reçetelendirildiği, doz-hacim kriterlerinin baz alındığı ters planlama sistemidir. En önemli avantajı kritik organlar korunurken doz artışının sağlanabilmesidir [300]. YART ile diğer RT metotlarıyla uygulanan aynı dozların reçetelendirilmesi PSA kontrol oranlarında değişiklik yapmazken yan etkileri azaltır. Vora'nın çalışmasında prostat ve seminal veziküllerin tedavi edildiği 145 YART ve 271 3BKRT hastalarında sırasıyla 76,5 ve 68,4 Gy dozlar uygulanmıştır. Sekiz Gy'lik farka rağmen rektum ve mesaneyle ilgili erken ya da geç yan etkiler arasında fark yokken 5 yıllık PSA relapsız sağkalım açısından YART lehine bir avantaj tespit edilmiştir [301]. YART'ın en önemli özelliklerinden biri de pelvik LN'larının tedavisindeki dozimetrik avantajı ve LN'larını kapsamasının 3BKRT'den daha iyi olmasıdır [302].

#### 2.9.4.4 Radyoterapide Doz Arttırımı

Geleneksel olarak konvansiyonel dozlar kullanarak lokal prostatik hastalığı tam olarak ortadan kaldırmanın mümkün olmadığı açıktır [10]. M.D. Anderson'da konvansiyonel EPRT kullanarak yapılan çalışmada PSA 10 ng/ml olan grupta dahi zamanla PSA relapssız sağkalım oranlarında devamlı bir azalma izlenmiş ve özellikle düşük doz alanlarda eğrilerde plato oluşmamıştır [303]. Yapılan randomize doz arttırımı çalışmaları Tablo 2.6.4' de özetlenmiştir.

**Tablo 2.6.4 Prostata Lokalize Hastalarda Randomize Doz Arttırımı Çalışmaları**

MERKEZ	HASTA ÖZELLİKLERİ	TEDAVİ-DOZLAR	PSA RELAPSSIZ SAĞ KALIM	EK ÇIKARIMLAR
<b>MD Anderson (Pollack)[294]</b>	T1-T3 ,	70 Gy( Kon.RT) vs 78 Gy (Kon.RT+3BKRT boost)	Sırasıyla % 64 vs % 70 (p:0,03)	Doz artışı özellikle PSA > 10 olanlarda anlamlı (p:0,01) PSA<10 da DEĞİL!!
<b>Zietman[303]</b>	T1b-T2b, v PSA <15	70,2 Gy vs 79,2 Gy, Foton-proton kombinasyonu,	% 61 vs % 80 (Biyokimyasal relapsta % 49 azalma)	Hem düşük hem de orta risk grubunda avantaj var
<b>Peeters[304]</b>	T1-T4	68 G y vs 78Gy	% 54 vs % 64( P:0.02)	Orta ve yüksek risk grubunda avantaj varken düşük riklilerde yok.
<b>Zeleftsky [305]</b>		<75.6 Gy vs > 75,6 Gy	% 80 vs % 92 (p.0,03)	

Kon. RT: Konvansiyonel Radyoterapi, Gy: Gray,

3BKRT: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, PSA: Prostat Spesifik Antijen

Günümüze kadar yapılan doz artırımını çalışmalarında nisbeten kısa takip süreleri de olsa genel sağkalım avantajı gösterilememiştir [306]. Doz artışıyla beraber belirgin erken yan etkiler artmazken geç yan etkiler artmaktadır. Dearneley'in çalışmasında 843 T1-3b ve PSA < 50 ng/ml hasta 3-6 aylık neoadjuvan total androjen blokajı (TAB) sonrası 64 Gy vs 74 Gy kollarına randomize edilmiştir [307]. Yüksek doz RT uygulanan kolda geç rektal  $\geq$  Grade 2 (%24 vs%33) ve geç genitoüriner toksisiteler (GÜS) (8 % vs % 11) daha fazla saptanmıştır.

Zeleftsky [308] yüksek doz konformal RT'nin uzun dönemli sonuçlarını yayınlamıştır. Beş yıllık grade 2 rektal kanama oranları 64. 8 - 70. 2 Gy'de % 6 iken 75. 6 Gy'de % 17'lere çıkmıştır. Grade 3 rektal toksisite gelişimi açısından 64. 8 - 81 Gy arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çok değişkenli analizlerde geç gastrointestinal sistem toksisitesinin (GİS) öngörülmesinde  $\geq$  75, 6 Gy (P < 0.001), diyabetin varlığı (P< 0,01) ve tedavi boyunca erken dönem yan etkilerinin varlığını (P < 0.02) anlamlı bulunmuştur. Geç dönem genito-üriner sistem yan etkiler açısından da 75,6 Gy'in üzerindeki dozlar (P= 0. 0008) ve akut yan etkilerin RT esnasında da olması (P<0,001) prediktif olarak bulunmuştur.

Peeters'in ise 68 -78 Gy arasındaki 3BKRT çalışmasında lazerle koagülasyon tedavisi gerektiren Grade 3 rektal kanama yüksek doz kolunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur [309]. Geç GİS yan etkileri açısından daha önceden abdominal cerrahi hikayesinin olmasını ve tedavi esnasında akut GİS şikayetlerinin olmasını; geç GÜS komplikasyonları açısından ise tedavi öncesi üriner şikayetlerinin olmasını, neoadjuvan TAB kullanımı ve daha önceden prostata TUR yapılmasını prediktif olarak bulmuşlardır.

#### **2.9.4.5 Radyoterapi ve Hormonal Tedavinin Beraber Kullanılması**

İyi prognostik risk gruplarında yüksek tümör kontrolü ve yüksek sağkalım oranları gözlenirken prostat kanserlerinin %15-20'sinde teşhis esnasında kötü risk özellikleri söz konusudur [310]. Yüksek risk grubu denilince PSA'nın 20

ng/ml üzerinde olması, GS 8-10, T3-T4 evreli hastalar ve ayrıca tümör içeren yüksek sayıda kor biyopsili ya da her bir kor biyopsideki yüksek tümör yükü olan hastalar akla gelmelidir [311, 312]. Bu gruptaki temel tedavi RT ile birlikte TAB veya seçilmiş vakalarda RP ve sonrasında gerekirse adjuvan RT'dir [263]. Klinik prostata lokalize kanserde tek başına RT sonrası 5 yıl içinde hastaların yaklaşık olarak 1/3 'de rekürrens gelişmektedir [313]. Rekürrensleri azaltmak içinse RT'de doz yükseltme ve radyasyon etkisini optimize eden TAB kullanma gibi ek girişimler denenmektedir [314].

Lokal ileri ve metastatik prostat kanseri olan hastalarda tedavi yaklaşımında TAB çok önemli role sahiptir. Lokal tedavi yapılmaksızın hemen veya gecikmiş şekilde uygulanan TAB genel sağkalım ve prostat kanserine spesifik sağkalım açısından sınırlı bir yarar sağlamaktadır [315]. Tam aksine yüksek riskli lokal hastalık ya da lokal ileri evre hastalıkta RT'ye adjuvan olarak TAB eklenmesi hem genel sağkalımda hem de prostat kanserine spesifik sağkalımda önemli yarar sağlamaktadır. Benzer oranda bir yarar RP sonrası LN(+) grupta da görülmüştür [316].

Klinik prostata lokalize hastalarda RT ile kombine kullanılan TAB ile prostat hacmi küçültülerek teknik bir avantaj elde edilir ve tedaviye bağlı yan etkiler azaltılmaktadır [317]. Langenhuijsen prostat hacmindeki en fazla azalmanın TAB'ın 3. ayından sonra başladığı ve 6. ayda en fazla azalmanın olduğunu göstermiştir [318]. RT öncesinde ve RT süresince TAB uygulama kanser hücrelerinin repopülasyonunu inhibe edip prostat içi lokal kontrol oranlarını artırır. Ayrıca adjuvan TAB ile uzak mikrometastazlar ortadan kaldırılır ve uzak nüks oranları azaltılır [317]. Bazı çalışmalarda lokal prostat kanserinin sebat etmesinin uzak metastazları arttırdığı gösterilmiştir [319, 320]. Bu çalışmalar lokal başarısızlığın azaltılarak neoadjuvan TAB'ın ikinci dalga metastazları azalttığı ve sonuç olarak genel sağkalımı arttırdığını gösterilmiştir. Neoadjuvan TAB ve RT arasında sadece additif değil ayrıca apoptotik hücre ölümünü arttıran sinerjistik etkileşimler de vardır. Radyasyon, KT gibi dış etkenler ve hormonal durum ve büyüme faktörleri gibi iç faktörler p53



ekspresyonunu indükleyerek ve bcl-2 ekspresyonunu inhibe ederek apoptosiste rol oynar. Hipoksi ise tümör hücrelerinin, radyasyonun indüklediği ve ölüme sebep olduğu hasara karşı olan hassasiyetlerini azaltır. Movsas ve arkadaşları kişiye özel Eppendorf mikroelektrotlarla erken evre PCa'li hastalarda  $P_{O_2}$  ölçümleri elde etmişler ve prostat kanserlerinin çoğunda ciddi hipoksiye rastlamışlardır [321, 322]. Dahası düşük  $pO_2$  ile erken biyokimyasal rekürrens arasında bağlantı bulmuşlardır [323].

Hipoksinin vasküler endotelial faktörü (VEGF) üzerinden anjiogenezi arttırdığı gösterilmiştir [324, 325]. 2001 yılında Jain R. antianjiogenik tedavinin tümör damarlanmasında normalleşmeye neden olduğu ve dolayısıyla oksijenlenme ve kanlamayı arttırdığını bildirmişlerdir [326].

Hormon çekilmesinin, VEGF ekspresyonunu ve hormona bağımlı prostat kanserinde damarlanmayı inhibe ettiği; dolayısıyla anti-VEGF tedaviyi taklit ettiği gösterilmiştir [327, 328]. Zietman ise androjene duyarlı mürin adenokarsinom Shionogi SC-115 modelini kullanarak radyasyonun orşiektomiyle kombine şekilde tek başına radyasyona göre tümör kontrolünü arttırdığını göstermiştir. RT'den 12 saat önce neoadjuvan androjen blokajı amacıyla yapılan orşiektominin, RT'nin birinci günü ya da RT'den 12 gün sonra adjuvan TAB amaçlı yapılan orşiektomiyle kıyaslandığında % 50'lik tümör kontrolü için gerekli dozu ( $TCD_{50}$ ) belirgin olarak azalttığını göstermiştir [329].

Sonuç olarak tüm bu çalışmalar neoadjuvan hormon blokajının tümörün damarlanması ve oksijenizasyonunu arttırarak tümörün radyasyona olan hassasiyetini arttırdığını ve böylece lokal tümör kontrolünü daha da iyileştirdiğini göstermektedir [314].

**RTOG 86-10**'da büyük hacimli T2 veya T3-4 tümürlü ve/ veya LN (+) olan 456 hastaya tek başına RT ya da RT öncesi 2 ay ve RT esnasında 2 ay olmak üzere 4 ay goserelin ve flutamid verilmiştir. RT pelvik alanlara 44-46 Gy ve sonrasında prostata 20-25 Gy ek doz şeklinde uygulanmıştır. Kombine kolda

lokal kontrol, uzak metastazsız, hastaliksız ve kansere özgü sağkalımlar daha iyi bulunmuştur ve uzun dönem takipteki güncel sonuçlarında da bu fark devam etmektedir [330]. Bu yarar özellikle GS 2-6 olan grupta ortaya çıkmış; GS 7 ve üzerinde anlamlı lokal bölgesel kontrol veya sağkalım avantajı görülmemiştir. Bununla beraber hastaların %40'da muhtemel subklinik metastatik hastalığa işaret eden yükselmiş alkalin fosfataz seviyelerinin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [330, 331].

**Crook** ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli randomize **Kanada** çalışmasında PSA veya GS'na bakılmaksızın 3 veya 8 aylık Neoadjuvan HT (NHT) sonrası prostat ve seminal veziküllere 66-67 Gy ya da pelvik LN tutulum riski %10-15'in üzerinde olanlarda LN'larını tedavi etmeye yönelik 45-46 Gy pelvik RT sonrasında prostata lokalize toplam doz 66 Gy - 67 Gy RT uygulanmıştır. Radyoterapi NHT'nin tamamlanması sonrası 2 hafta içinde başlamış ve RT esnasında eş zamanlı HT verilmemiştir. Risk gruplarına göre bakıldığında hastaların % 26'sı düşük, % 43'ü orta ve % 31'i yüksek riskli gruptadadır. HT olarak aylık Goserelin asetat ve günde üç doz flutamid 250 mg, 3 veya 8 ay olacak şekilde randomize edilmiştir. İki kol arasında yüksek risk grubu haricinde PSA relaps, genel sağkalım ve prostat kanserine spesifik sağkalım açısından fark bulunmamıştır [332, 333]. Kanada çalışmasının güncel sonuçlarında NAHT uygulanıp RT öncesinde PSA  $\leq$  0,1 ng/ml olan hastalar, PSA  $>$  0,1 ng/ml olan hastalara göre PSA kontrol oranları açısından anlamlı yüksek bulunmuştur [334]. Ayrıca 3 ay NAHT alıp da RT öncesi PSA  $\leq$  0.1 ng/ml olan hastaların, 8 ay NAHT alan ve PSA  $\leq$  0,1 ng/ml olan hastalardan PSA relapsız sağkalım açısından farkı bulunmamıştır ve PSA'nın 0.1 ng/ml'nin altına düşürülmesi durumunda elde edilen en fazla yarar da yüksek riskli hastalarda görülmüştür.

PSA öncesi dönemde yapılan **RTOG 85-31** yüksek riskli ve definitif RT uygulanan prostat kanserli hastalarda, adjuvan HT'nin etkinliğini araştırmak için tasarlanmıştır. Klinik T3, T1-T2 N(+) veya RP sonrası pT3 olup cerrahi sınırları (+) ve / veya SVI(+) olgular tek başına RT veya RT ve adjuvan goserelin

kollarına randomize edilmiştir. HT tek başına RT kolunda klinik relaps durumunda verilirken kombine kolda ise RT'nin son haftasında başlanıp ömür boyu verilmiştir. RT şeması RTOG 86-10'a benzerdir. Kombine kolda hastalığa spesifik sağkalım ve genel sağkalım belirgin olarak iyileşmiştir. Sağkalımdaki artış özellikle GS 7-10'da görülmüştür [335-337]. Alt grup analizlerinde LN (+) hastalarda 5 yıllık genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha iyi bulunmuştur [334]. Ayrıca güncellenmiş sonuçlarında GS 2- 6 olanlarda genel sağkalım ve GS 2-7 olanlarda PSA relapssız sağkalım açısından kombine kolda bir yarar saptanamamıştır.

**European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22863'da** LN (-), T3-4 veya T1-2 ve Grade 3 prostat 415 olgu iki kola ayrılmıştır. Bir kola sadece RT ve diğer kola RT'nin ilk günü başlayacak şekilde eş zamanlı ve uzun dönemli (3 yıl) goserelin verilmiştir [338, 339]. RT pelvik alanlara 50 Gy sonrasında prostata lokalize 20 Gy olarak uygulanmıştır. Kombine kolda ayrıca goserelinden bir hafta önce siproteron asetat başlanıp bir ay süresince kullanılmıştır. Yüksek metastaz potansiyeli olan prostat kanserli hastalarda RT süresince ve sonrasında uygulanan 3 yıllık HT ile 10 yıllık hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sonuçları anlamlı olarak artmıştır. EORTC 22863'ün sonuçları RTOG 85-31'den de iyi çıkmıştır. Bundaki temel sebep ise RTOG çalışmasında daha ileri evreli ve LN(+) olguların da dahil edilmesidir [7].

**RTOG 92-02'de** klinik T2c-4, PSA < 150 ng/ml olan ayrıca aralarında LN(+) olan 1554 olgu 2 ay NAHT ve RT esnasında da devam eden HT sonrası gözlem ve 24 aylık goserelin kollarına ayrılmıştır. RT 44-46 Gy pelvis sonrası prostata lokalize 20-25 Gy şelindedir. On yıllık takip sonunda 2 yıllık AHT kolunda uzak metastazsız sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım artmış ancak genel sağkalımda artış olmamıştır. Alt grup analizlerinde ise Gleason 8-10 grubunda uzun dönemli HT ile genel sağkalımın arttığı gösterilmiştir [340, 341].

**RTOG 94-13** çalışması ise hormonal tedavi zamanlamasının ve RT alan büyüklüğünün etkisini araştıran bir çalışmadır [342]. T2c-4, GS ≥ 6 veya

herhangi bir T evresinde tümörü olup da LN tutulum riski %15'den yüksek olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların büyük kısmı T2c ve üzeri evreli, PSA < 30 ve GS 7 -10 hastalardan yani orta ve yüksek risk gruplarından oluşmuştur. Bir kolda pelvise 50,4 Gy ve prostata 19,8 Gy ek doz, diğer kolda prostat ve seminal veziküllere 70,2 Gy verilecek şekilde hastalar randomize edilmiştir. Ayrıca olgulara RT'den 2 ay önce veya hemen bitiminde başlayan 4 aylık goserelin ve flutamid tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın 6,6 yıllık takibi sonunda PFS ve OS açısından pelvik RT ve sadece prostat RT arasında fark bulunmamıştır. Ancak HT ile RT alanları arasında bir etkileşim bulunmuştur. Tüm pelvis RT'si alan grup içinde neoadjuvan HT alanlarda adjuvan HT alan hastalarla kıyaslandığında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından (+) bir trend saptanmıştır [343].

Lokal ileri evre prostat kanserinde RT ile kombine HT'nin sonuçlarını analiz eden randomize çalışmaların bir metaanalizinde hormonal tedavi süresi ne kadar uzunsa o oranda biyokimyasal, lokal kontrol artmakta ve uzak metastazlar azalmakta ve daha uzun kansere spesifik sağkalım açısından bir trend oluşmaktadır [344].

### **2.9.5 Adjuvan Radyoterapi (ART)**

Radikal prostatektomi prostat kanserli hastalarda yüksek lokal kontrol sağlar [345]. RP ile en iyi sonuçlar organa sınırlı hastalıkta elde edilmektedir. Bununla beraber hastalık kapsül dışına çıktığında kontrol oranları düşmektedir [346, 347]. ART ile ilgili tartışma CS(+) ve/ veya KDU (+) olan hastalardaki lokal başarısızlık riskinin artmış olmasıdır. Yine de bu hastalarda lokal rekürrens kaçınılmaz son değildir. Epstein ve arkadaşları klinik lokalize hastalığı olan 617 erkeğe RP uygulamışlar ve KDU'a rağmen 10 yıllık progresyonsuz sağkalımı kapsül dışına uzanımın miktarına göre % 58.4 - % 67,7 arasında bulmuşlardır. CS(+) olanlarda da 10 yıllık progresyonsuz sağkalım % 55 olarak bildirilmiştir [348].

Adjuvan RT; radikal prostatektomi sonrası CS (+) / SVİ (+) / KDU(+) olan, rezidü veya rekürren hastalığı gösterilemeyen ama rezidü hastalık için yüksek riskli kabul edilen ve tespit edilemez PSA düzeyine sahip olan hastalarda uygulanan RT [349]'dir. Prostat yatağına uygulanan ART ile potansiyel olarak geride kalan hastalık ortadan kaldırılabilir. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler RP sonrası kötü patolojik sonuçları olan hastalara uygulanan ART'nin, rekürrens durumunda kurtarıcı RT'nin eklendiği tek başına RP ile kıyaslandığında PSA relaps oranlarını düşürdüğünü göstermektedir [228, 350]. Daha uzun takip süresi olan SWOG'da metastazsız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. Buna rağmen ART uygulama bazı nedenlerden dolayı tartışmalıdır [349]. Bunlar,

1. RP sonrası ART'nin uygulandığı randomize çalışmalarda metastazsız sağkalım, kansere spesifik sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı farklar homojen olarak gösterilememiştir.
2. Yüksek riskli hasta olmasına rağmen takip edilmiş olsa PSA relaps gelişmeyecek hastalarda gereksiz ART uygulama ve yan etkilerine maruz kalınmasıdır.
3. Uzak metastaz açısından çok yüksek riskli olan ve RT esnasında zaten mikrometastazları olan hastalarda prostata yönelik gereksiz lokal tedavi uygulanmasıdır.
4. RT; üretral darlık, idrar kaçırma ve ereksiyon problemleri gibi zaten cerrahi sonrası olabilen komplikasyonların şiddetini daha da arttırabilir.
5. Dikkatli takip ve erken dönemde uygulanan RT de adjuvan RT kadar etkin olabilir.

### 2.9.6 PSA Relaps

Solid malignitesi olan hastalarda tedavinin etkinliğinin en önemli ölçüsü kansere özgü ölümdür. Prostat kanserinde ise tedavi başarısızlığını gösteren, tedaviye cevabı test etmeye yarayan serolojik bir marker olan PSA vardır [351]. Kabaca RP sonrası serumda tespit edilebilir PSA veya RT sonrası yükselen PSA, PSA relaps olarak tanımlanır ve prostat kanseri rekürrensının bir kanıtı olarak kabul edilir [352, 353]. Lokalize prostat kanserinin tedavisini takiben PSA relapsının tanımı tartışmalıdır. Tedavinin şekline bağlı olarak PSA düzeyleri değişebilir. RP sonrası kaynağı olan prostat çıkarıldığı için PSA'nın 6 hafta içinde tespit edilemez düzeye inmesi beklenir. Dolayısıyla tespit edilebilir PSA geride kalan prostat dokusunu ve çoğunlukla da gerideki prostat kanserini işaret eder [354]. RT ise prostat epitelini tam olarak ortadan kaldıramadığı için RT sonrası tespit edilemez bir değer değil; RT'den 2-3 yıl sonra oluşan nadir değer söz konusudur. Benzer şekilde geride kalan fonksiyonel, PSA üretme potansiyeli olan epitelin varlığı nedeniyle RT'den sonra başarısızlığı tanımlamada PSA düzeyi ve zamanlamayla ilgili tartışmalar mevcuttur [355, 356]. En sık kullanılmış PSA relaps tanımı American Society for Radiation Oncology (ASTRO)'nun tanımıdır [352]. Buna göre RT sonrası PSA nadire ulaşıldıktan sonra peşpeşe 3 kontrolde PSA yükselmesinin olması gerekir ve relaps tarihi nadir değere ulaşılan tarihle bu üç yükselen PSA'dan ilkinin arasındaki tarihtir. ASTRO tarafından 2005 yılında tekrar tanımlanan ve bugün de PSA relaps tanımı olarak kabul edilen Phoenix kriterinde ise kişinin TAB kullanıp kullanmamasına bakılmaksızın ERT sonrası 9 ay beklenecek oluşan nadir PSA + 2 ng/ml olarak kabul edilir ve bu durumun gerçekleştiği tarih PSA relaps tarihi olarak kabul edilir [357].

### 2.9.7 PSA Sıçraması (PSA Bounce)

Serum PSA'sı RT'den sonra tipik olarak düşer ve tedaviden sonraki ortanca 12-18. aylarda aniden ama geçici olarak yükselir ve sonra düşer [358].

Rekürren hastalık olmadan da olabilen bu durum tedavi başarısızlığı olarak düşünülmemeli veya herhangi bir ek tedavi gerekliliği bulunmamaktadır.

PSA sıçraması düşük doz rate brakiterapi (LDR) [359] veya yüksek doz rate brakiterapi (HDR) [360] ve ERT [361, 362] sonrası gözlenebilir. Sıklığı yapılan PSA sıçraması tanımına göre değişmektedir [359, 361]. PSA sıçramasının klinik önemi açık değildir. Bazı çalışmalarda PSA sıçramasının olması iyi prognoza [363, 364]; bazılarında ise kötü prognoza işaret etmektedir [365, 366]. RT ile birlikte hormonal tedavi sonrası PSA sıçramasını izleyen Akyol ve arkadaşları ilk kez PSA sıçraması ve hormonal tedavi süresi arasında bir ilişkiye göstermişlerdir [367]. Çalışmaya katılan tüm olgulara 12 haftalık TAB sonrası izomerkeze 73,6 Gy RT uygulanmış, yüksek riskli olanlarda (Evre  $\geq$  T3, GS  $\geq$  7 veya PSA  $>$  10 ng/ml) RT sonrasında hormonal tedaviye 24 hafta daha devam edilmiştir. Yaşlı veya uzun süreli androjen blokajı uygulanan hastalarda PSA sıçraması insidansında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Ayrıca testosteron kinetiği ile PSA sıçraması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. RT ve HT bitimi sonrasında testosteronun normal düzeyine yükselmesinin PSA sıçramasına neden olduğu ve PSA sıçraması ile PSA relaps arasında bir bağlantı olmadığı gözlenmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalında Haziran 1998 - 2011 tarihleri arasında tanı anında metastazı olmayan prostat kanseri tanısı ile başvuran ve kliniğimizde tedavi edilen 690 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hasta grupları 3 ay neoadjuvan total androjen blokajı (TAB) sonrası EBRT ve sonrasında 6 aylık TAB uygulanan (protokol 106) hastalar, adjuvan TAB'ın 6 aydan 2 yıla kadar uzadığı (protokol 114) daha çok yüksek riskli hastalardan oluşan grup; RP sonrasında PSA relapsı olan, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu ve kapsül dışına uzanımı olan ya da PSA'sı RP sonrası hiç nadir düzeylere inmeyip kurtarma RT'si uygulanan hastalar, sadece EBRT uygulananlar ve neoadjuvan ya da adjuvan TAB'ı toplam 9 ay ya da 2 yıl dışında uygulanmış veya protokol 106'ya uyup da kontrollerine düzenli devam etmemiş protokol dışı hastalardan oluşmaktadır. Hastaların tedavi yanıtları, lokal bölgesel kontrolleri, PSA relapssız sağkalım, uzak metastaz oranları, genel sağkalım oranları ve bu sağkalım oranlarının prognostik faktörlerle olan ilişkileri ve hastalarda gelişen yan etki profilleri analiz edilmiştir. Dış merkezde tanı alarak gelen hastaların şüpheli durumlarda dış merkez patoloji spesmenleri Hacettepe Üniversitesi Patoloji Bölümünce tekrar incelenmiş, klinik T evresi tayininde TRUS ya da prostat MRG kullanılmıştır.

#### 3.1 Olguların Genel Özellikleri

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı tablo 3.1'de belirtilmiştir. Prostat kanseri nedeniyle RT uygulanan 900 hasta değerlendirilmiş ve bunlardan uzak metastazı olanlar çıkarılıp çalışma kriterlerine uygun olan 690 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenler, histolojik tipi adenokarsinom, tanı anında metastazı olmayan ve küratif tedavisini tamamlamış hastalardır.

Tüm hastaların dosya bilgileri değerlendirilmiş ve kontrollerine gelmeyen hastalara dosyada bulunan adres ve telefon numaraları ile ulaşılmaya



çalışılmış, PSA relaps durumları ve yan etki profilleri telefonla öğrenilmiştir. Hastaların yaşlarına göre dağılımlarına bakıldığında 50 yaş ve altı sadece 6 (%0.9), 51- 69 yaş arası 401 (% 58.1) ve 70 yaş ve üzeri 283 (% 41) hasta mevcuttur. Hastaların yaş ortalaması 66.7 ve ortanca yaş 68 (41-87)'dir.

**Tablo 3.1. Hastaların yaşlarına göre dağılımı**

YAŞ	HASTA SAYISI	YÜZDE (%)
≤ 50	6	0.9
51-69	401	58.1
≥ 70	283	41
Ortanca	68	-
Aralık	41- 87	-

### 3.2. Tümör Özellikleri

Tümör özellikleri ve gruplara göre dağılımı Tablo 3.2' de belirtilmiştir. Bu hastalardan 100'de AJCC 2010 patolojik T evresiyle hastalığın yayılımı belirlenirken 8 hastada dosya bilgilerindeki eksiklikler nedeniyle T evresi belirlenememiştir. Geri kalan 582 hastanın 560'da T evresi klinik olarak belirlenmiş, 22 hastada ise benzer sebeplerden T evresi belirlenememiştir. Hastaların % 9.2 (63)'si T1 evrede, % 35 (242)' i T2a evrede, % 7.6 (52)' i T2b evrede, % 8.8 (56)'i T2c evrede, % 23.6 (163)'sı T3a, %11.4 (79)'ü T3b ve % 0.1 (5)'i T4 evrededir.

Hastaların N evrelerine bakıldığında; 54 (% 7.8) hasta patolojik N0, 7 (%1) hasta patolojik N1, 24 (% 3.5) hasta klinik N1 (pelvik LN+), 3 (% 0.4) hasta M1a (Paraaortik LN+) ve 572 (% 83) hasta klinik N0 olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 30 (% 4.3) hastanın N veya T evreleri belirlenememiştir.

Gleason skorlarına göre dağılıma bakıldığında GS ≤ 6 olan 244 (% 35.4) hasta, GS 7 olan 178 (% 25.8) hasta, GS 8-10 olan 172 (% 24.9) hasta ve GS'u belirlenemeyen 96 (%13.9) hasta mevcuttur.

Hastalar PSA değerlerine göre sınıflandırıldığında PSA < 10 ng/ml olan 231 (% 33.5) hasta, PSA 10-20 ng/ml arasında 174 (% 25.2) hasta, PSA > 20 ng/ml olan ise 183 (% 26.5) hasta mevcuttur. Dosyada GS ile ilgili verilerine ulaşılamayan ise 102 (% 14.8) hasta bulunmaktadır.

Hastalar D'Amico sınıflamasına göre risk gruplarına ayrıldığında, düşük riskli grupta 104 (% 15) hasta, orta riskli grupta 123 (% 17.8) hasta ve yüksek riskli grupta 448 (% 65) hasta bulunmaktadır. On beş (% 2.2) hasta ise risk kriterlerini meydana getiren Gleason Skoru, PSA ve T evresi gibi verilere ulaşılamadığı için risk sınıflamasına dahil edilmemiştir.

Kurtarma RT'si uygulanan grupta RP ncesi biyopsi Gleason Skoru ile RP sonrası GS karşılaştırıldığında 108 hastadan sadece 56 (% 52) hastanın hem biyopsi hem de RP GS bilgilerine ulaşılabilmıştır. Otuz bir (% 55.3) hastada GS değişmezken 20 (% 35.7) hastanın GS yükselmiş ve 5 (% 9) hastanın ise dşmştr.

**Tablo 3.2. Tümör özellikler** AJCC: American Joint Committee on Cancer , GS: Gleason Skor , PSA: Prostat Spesifik Antijen

<b>2010 AJCC evresi</b>		
T1	63	% 9.2
T2a	242	% 35
T2b	52	% 7.6
T2c	56	% 8.8
T3a	163	% 23.6
T3b	79	% 11.4
T4	5	% 0.1
Bilinmeyen	30	% 4.3
<b>Patalojik Derecelendirme</b>		
- GS ≤ 6	244	% 35.4
- GS 7	178	% 25.8
- GS 8-10	172	% 24.9
- GS'u Bilinmeyen	96	% 13.9
<b>PSA Durumu</b>		
PSA< 10	231	% 33.5
PSA 10-20	174	% 25.2
PSA>20	183	% 26.5
Bilinmeyen	102	% 14.8
<b>Risk Grublaması</b>		
Düşük	104	% 15
Orta	123	%17.8
Yüksek	448	% 65
Bilinmeyen	15	% 2.2
<b>TOPLAM</b>	<b>690</b>	<b>%100</b>

### 3.3. Tedavi Özellikleri

Hastalarda gerek pelvik RT'ye ya da sadece prostat RT'sine gerekse TAB uygulamaya ve uygulama süresine karar vermede D'Amico risk

sınıflandırması (287) (Düşük riskli grup T1 T2a, PSA < 10 ng / ml, GS 2-6; Orta riskli hastalar T2b, PSA 10-20 ng/ml ve GS 7; Yüksek riskli grup ise T2c - T4, PSA > 20 ng/ml, GS 8-10), hastaların yaşları ve genel durumları göz önünde bulundurulmuştur. Retrospektif olarak değerlendirilen 690 hastadan 16 (% 2.4) hastaya yalnızca RT, 108 (% 15.6) hastaya cerrahi sonrası kurtarma RT'si, 566 hastaya RT'ye ek olarak neoadjuvan ve/veya adjuvan hormonoterapi uygulanmıştır. Ek hormonoterapi uygulanan bu son grup içinde 219 (% 31.7) hastaya 3 aylık total androjen blokajını takiben RT ve sonrasında 6 aylık adjuvan hormonoterapi uygulanmıştır (Protokol 106). Geri kalan 299 (% 43.3) hasta içinde ise nisbeten daha yüksek riskli hastalardan oluşması nedeniyle toplamda uygulanan hormonoterapi süresi 2 yıl ve üzerine kadar çıkanlar veya toplamda 9 ayın üzerinde 2 yılın altında olan hastalar yer almaktadır. Kırk sekiz hasta ise düşük, orta ve yüksek riskli hastalar olup düzenli takiplere gelmeyen, dış merkezde takiplerine devam eden veya daha uyumsuz hastalar olup hormonoterapi süreleri diğer gruplara nazaran daha belirsiz olan hastalardır.

Prostatın ön, arka ve yan sınırları BT'de iyi şekilde görülürken prostat apeksinin ürogenital diaframdan net olarak ayırt edilmesi zordur [368]. Prostat apeksini tanımlamak için similasyon esnasında ürografiye tercih edenler [369, 370] olduğu gibi apekse radyo-opak marker yerleştirenler de vardır [371, 372]. Birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir ve bu bilinmezliği bertaraf etmek için alt sınır çoğunlukla tuberositas ishiadikum olarak kabul edilir [373]. Biz ise prostata sınırlı düşük ve orta riskli hastalarımızı ve ayrıca yüksek riskli ya da prostat kapsülü dışına yayılım düşündüğümüz ama LN tutulumu tespit edilemeyen hastalarımızı baştan planlama BT ile prostat ve seminal veziküllere 3BKRT ile tedavi ettik. Yüksek riskli olup da klinik ya da patolojik LN (+) olan hastalarda ve kurtarma RT'si uygulanan hastalarda konvansiyonel olarak pelvis box tekniği ile 5040 cGy sonrası prostata ek doz uyguladık. Prostat apeksinin tayininde ürografi uygulamadık ya da apekse radyoopak markır yerleştirmedik. Gerek yapılan çalışmalar, gerekse bölümümüzün uzun yıllardır uyguladığı protokol gereği alt sınırı tüberositas ishiadika olarak kabul ettik. PTV'nin şekline uyumlu Beam's eye view'i kullanarak gerekli yerlerde multileaf kolimatörleri açıp

o bölgelerin ışın almasını sağlayıp, gereksiz ise kapatarak yan etkileri düşürmeye çalıştık. Hastalarımızda düşük ve orta riskli gruplarda çoğunlukla 3 ay TAB ve RT sonrasında adjuvan 6 ay TAB uygularken az sayıda da olsa bazı yüksek riskli gruplarda hastaların da tolerans durumlarını dikkate alarak TAB'nı 2 yıla kadar uzattık. Tedavi özellikleri ve her bir protoldeki risk gruplarına göre hasta dağılımları sırasıyla tablo 3.3. ve tablo 3.3.1'de gösterilmiştir.

### 3.3.1. Konformal RT'deki hacimler

**Gros Target Volüm (GTV) :**Tüm prostat hacmi ve seminal vezikül olarak kabul edilmiştir.

**Klinik Target Volüm (CTV):** Tüm prostat hacmi ve SV ayrıca yüksek riskli hastalarda özellikle LN şüphesi olanlarda eksternal iliak, internal iliak, presakral ve obturatuvar LN'ları da dahil edilebilmek için öncelikli olarak pelvis box tedavisini takiben prostat ve seminal veziküllere ek doz uygulanmıştır.

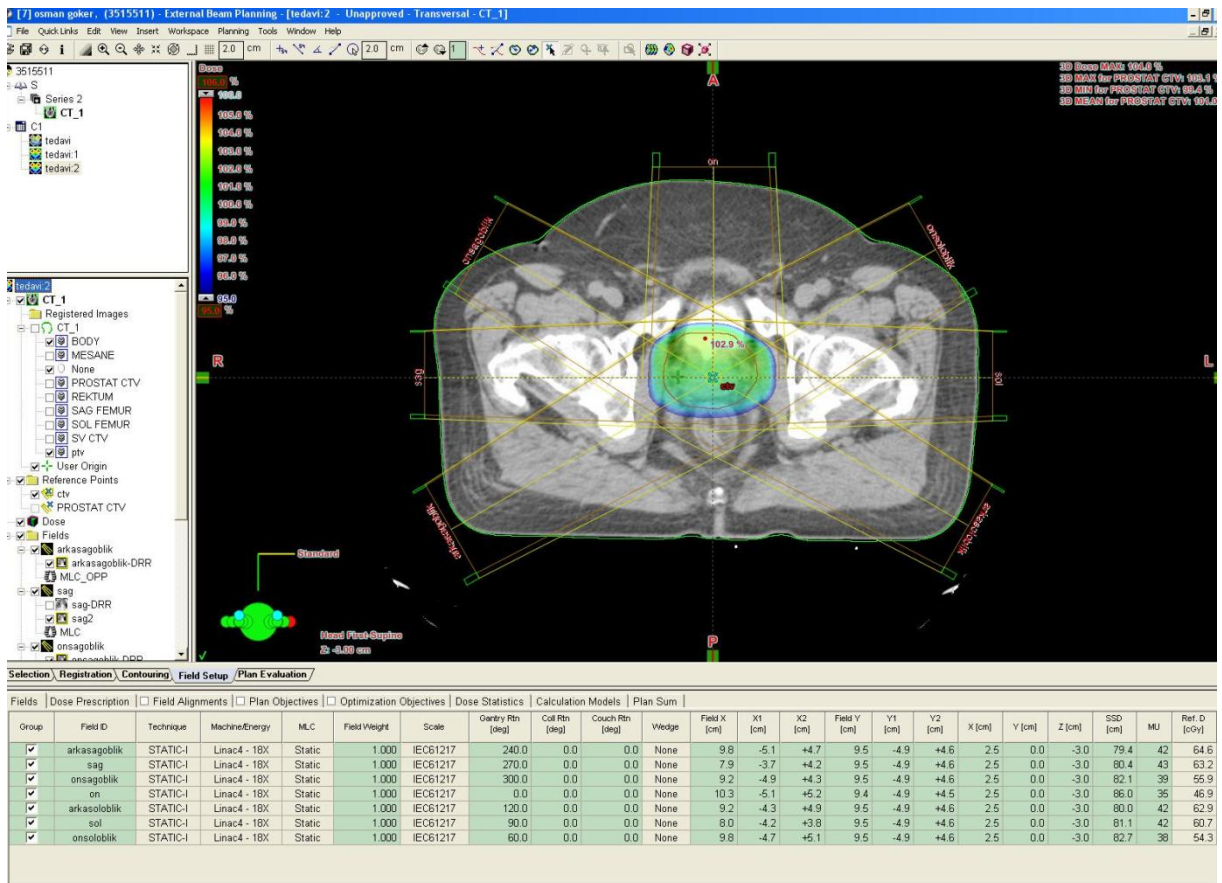
**Planlanan Target Volüm (PTV):** Günlük set-up ve organ hareketindeki belirsizlikler için posterior sınırdan 6 mm diğer sınırlardan 10 mm emniyet verilmiştir.

Günlük doz 200 cGy olacak şekilde toplam 35 fraksiyonda 7000 cGy %95'e normalize edilerek reçetelendirilmiştir. International Commission of Radiation Units and Measurement (ICRU) noktasında doz 73.6 Gy olarak ölçülmüştür. Pelvik LN metastazı olanlarda ve kurtarma RT'si uygulananlarda önce pelvis box tedavisiyle başlanmış ve üst sınır L5-S1, alt sınır tüber ishiadikum, yan alanlarda ise ön sınır simfisis pubis önü ve arka sınır S2-S3 arasından geçecek şekilde similasyon yapılmış, 5000 cGy sonrası prostat ve seminal veziküllere alan lokalize edilip doz 7000 cGy'e çıkmıştır. Kurtarma RT'si uygulananlarda ise pelvis box sonrası prostat yatağına lokalize olacak şekilde dozlar 6400-6600 cGy'e çıkmıştır. Tüm hastalarda dozlar minimum %95 ve maksimum % 107 sınırları arasında kalacak şekilde 7 alan 3BKRT tekniği ile planlar yapılmıştır. Herbir hasta için doz volum histogramları

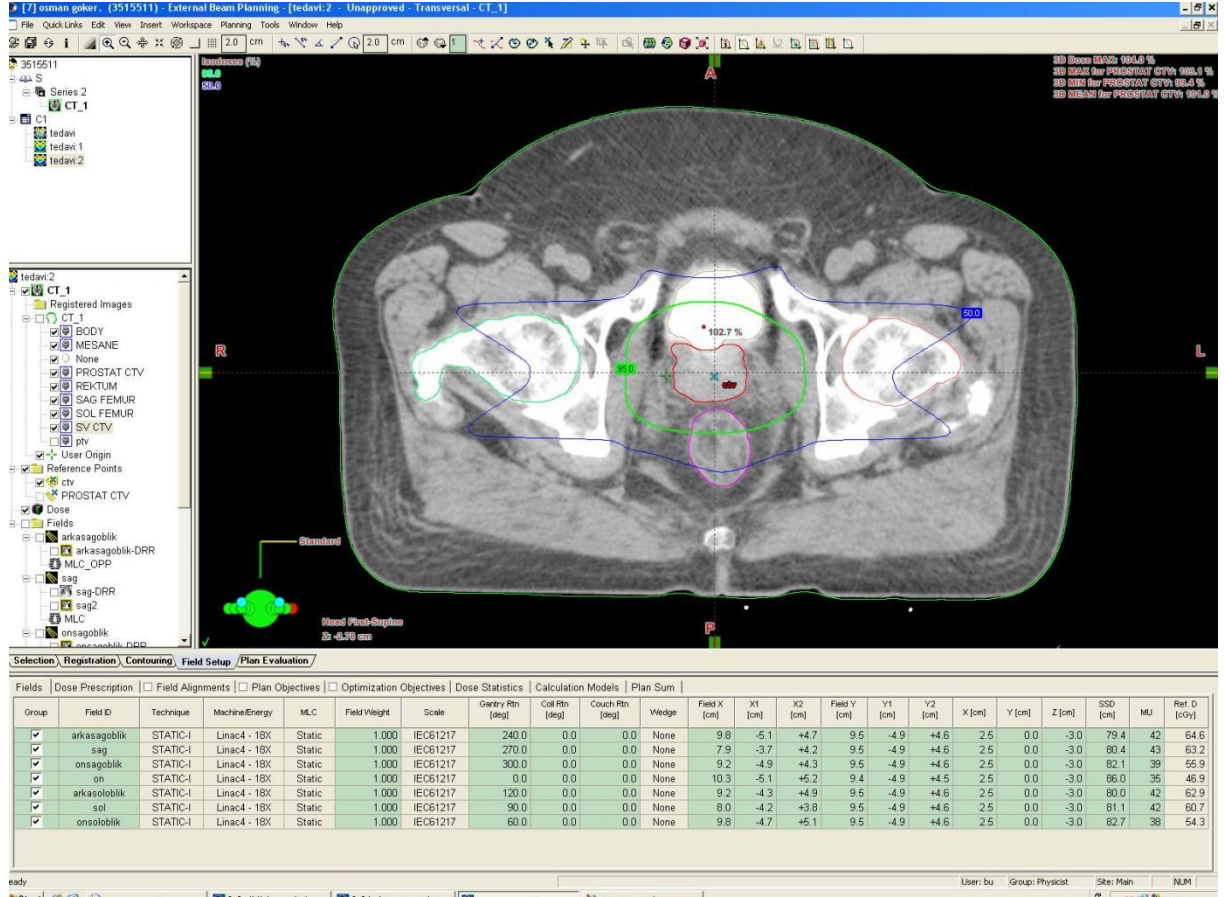
oluşturulmuş ve rektum, mesane ve femur başları için bölümümüzce belirlenen doz sınırlarının üzerine çıkması durumunda hem konturlama hem de plan tekrar gözden geçirilmiştir. Şekil 3.1- 3.3'de bölümümüzde tedavi edilmiş lokalize bir prostat kanseri hastasının 3BKRT tedavi planı gösterilmiştir.

### Kritik Organ Doz Sınırları:

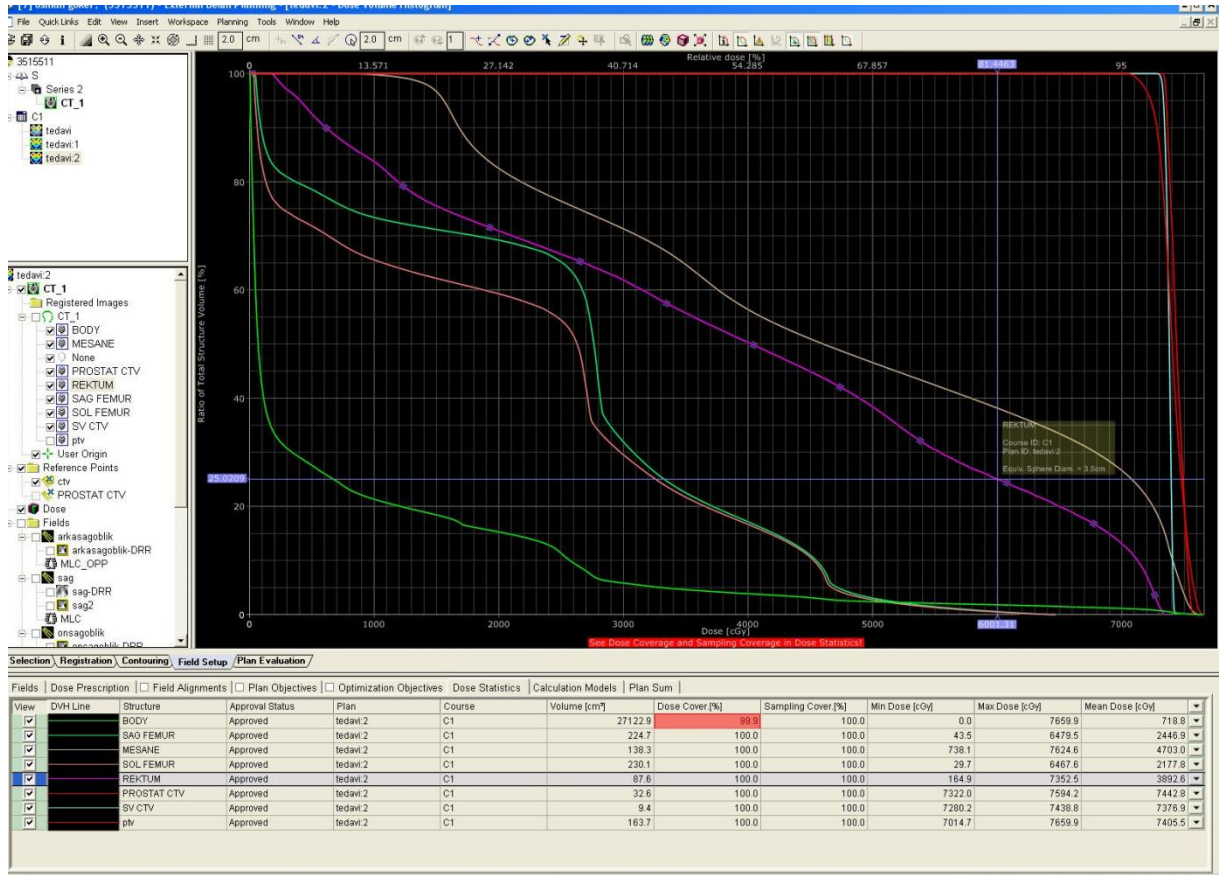
Rektum için 50 Gy, 60 Gy ve 70 Gy alan hacimler ( $V_{50}$ ,  $V_{60}$ ,  $V_{70}$ ) sırasıyla %60-65, % 45-50 ve % 25'dir. Tüm mesane dozu 65 Gy'in altında tutulurken parsiyel olarak aldığı doz 70 Gy'de sınırlandırılmıştır. Femur başları ise ortalama 50 Gy'in altında tutulmuştur.



Şekil 3.1. Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisinde orta riskli bir prostat kanseri hastasında 7 alandan oluşmuş bir 3BKRT planı.



Şekil 3.2. Aynı planda % 50'lik, % 95'lik izodoz dağılımları, maksimum doz ve lokalizasyonu görülmektedir.



Şekil 3.3. Hedef ve Kritik Organlar için Doz Volüm Histogramı. Kırmızı: PTV, Mor: Rektum, Sarı: Mesane, Açık Yeşil ve Pembe: Femur başları



**Tablo 3. 3. Tedavi özellikleri (N=690)**

<b>ÖZELLİKLERİ</b>	<b>SAYI (N)</b>	<b>YÜZDESİ (%)</b>
<b>Tedavi protokolü</b>		
- Tek başına RT	16	2.4
- Protokol 106	219	31.7
- Protokol 114	299	43.3
- Cerrahi Sonrası Kurtarma RT'si	96	13.9
- Cerrahi Sonrası PSA nadir Olmayanlar	12	1.7
- Protokol Dışı	48	7
<b>Toplam Hasta</b>	<b>690</b>	<b>100</b>
<b>Ortalama Tedavi Süresi (Gün)</b>	<b>51.8</b>	
<b>Aralık</b>	<b>(20-65)</b>	
<b>Doz Aralığı</b>	<b>50,4-70Gy</b>	

RT: Radyoterapi

**Tablo 3.3.1.** Tedavi Protokollerindeki Risk Grubu Bilinen Hastalardaki Dağılım

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Toplam	%
<b>Tek Başına RT</b>	5 (%31)	4 (%25)	7(% 44)	16	2.3
<b>Protokol 106</b>	31 (%14)	57(%26)	131(%60)	219	31.6
<b>Protokol 114</b>	52 (%17.5)	46 (%15.5)	199(%67)	297	43.1
<b>Postop. PSA Relaps</b>	10(%10.8)	9 (%9.7)	74(%79.5)	93	13.5
<b>Postop. PSA NADİR olmamış</b>	1 (%8.3)	1(%8.3)	10(% 83.4)	12	1.8
<b>Protokol Dışı</b>	5(%12.8)	7(%18)	27(%69.2)	39	5.7
<b>Toplam</b>	104	123	448	675	100

RT: Radyoterapi, PSA: Prostat spesifik antijen, Postop. :Postoperatif

### 3.4. Hasta İzlemi

Kliniğimizde hastaların kontrolleri RT bitiminden itibaren ilk 2 yılda her 3 ayda bir, 3 - 5 yıllarda 6 aylık ve 5. yıldan sonra bir yıllık aralarla yapılmıştır. Protokol gereğince, hastalar RT bitiminden sonra her kontrolde fizik muayeneye ek olarak tam kan sayımı, genel biyokimya, serbest ve total PSA ve testosteron ile takip edilmiş ve PSA relaps durumunda veya hasta şikayetlerine yönelik olarak lokal ve bölgesel rekürrensleri tespit etmek için daha ileri tetkiklerle takipleri yapılmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için Log-rank testi, çok değişkenli analizler için Cox regresyon analizi kullanılmıştır. İzlem süresi RT bitiş tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

Genel Sağkalım, RT bitiş tarihi ile hastanın herhangi bir nedenden ölüm tarihi veya son kontrol tarihi arasındaki süre; PSA relapsız sağkalım ise RT bitiş tarihi ile PSA relapsının geliştiği tarih arasındaki süre olarak hesaplanmıştır. Metastazsız sağkalımda ise RT bitiş tarihi ile metastazın saptandığı tarihye da metastaz gelişmediyse son kontrol tarihi baz alınmıştır. İstatistiksel analiz için 'SPSS 16.0 for Windows' (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için frekans tabloları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, Standart sapma, ortanca, minimum, maksimum) verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05 ten küçük olması durumu olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

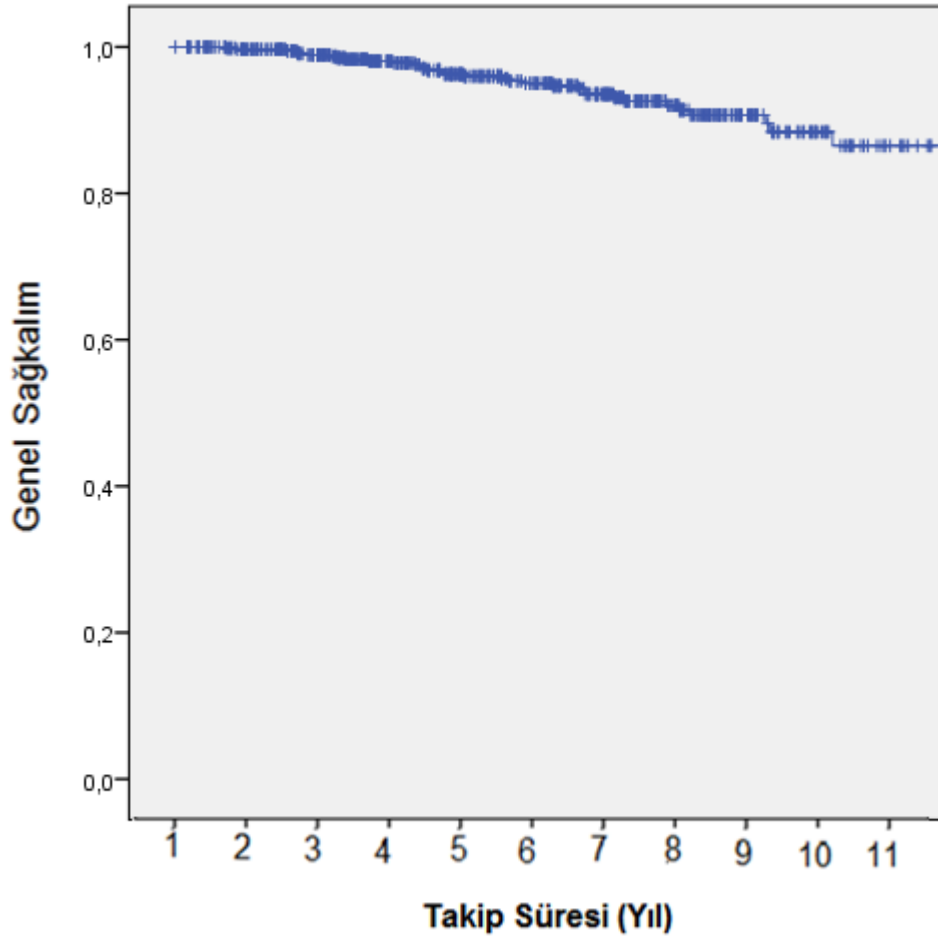
### 4.1. Genel Bulgular

Retrospektif olarak incelenen hastalardaki ortalama izlem süresi 4.3 yıl (1-165 ay), ortalama izlem süresi ise 4.7 yıldır. Hastaların 469 (% 68)'nda hiç PSA relaps gelişmezken, 136 (% 19.7) hastada PSA relapsı gelişmiştir. PSA relaps gelişen hastalardaki ortalama izlem ise 7.7 yıldır. Toplamda 45 (% 6.5) hastada uzak metastaz gelişirken bu hastalarda 15'i analizler esnasında hala sağdır. Toplam 15 hastada lokal relaps gelişmiştir. Sekiz (% 1.1) hastada sadece lokal relaps gelişirken, kalan 7 hastada aynı zamanda uzak metastaz da vardır. Toplam 83 hastanın ya takip dışı kalması, ya kontrollerine başka bir merkezlerde devam etmesi ya da başka nedenlerden erken dönemde kaybedilmesi nedeniyle PSA relaps durumları değerlendirilememiştir. Ancak bu hastalardan telefonla ulaşılanlar incelendiğinde 83 hastadan 31'inde analizler esnasında PSA relaps gelişmediği, 6'sının prostat kanseri dışı sebeplerden öldüğü, 4'nün hastalık nedeniyle kaybedildiği ve 2 hastanın da sağ ama hastalıklı olduğu öğrenilmiştir. Otuz dokuz hastaya ise hiç ulaşılammıştır.

### 4.2. Sağkalım

#### 4.2.1 Genel Sağkalım

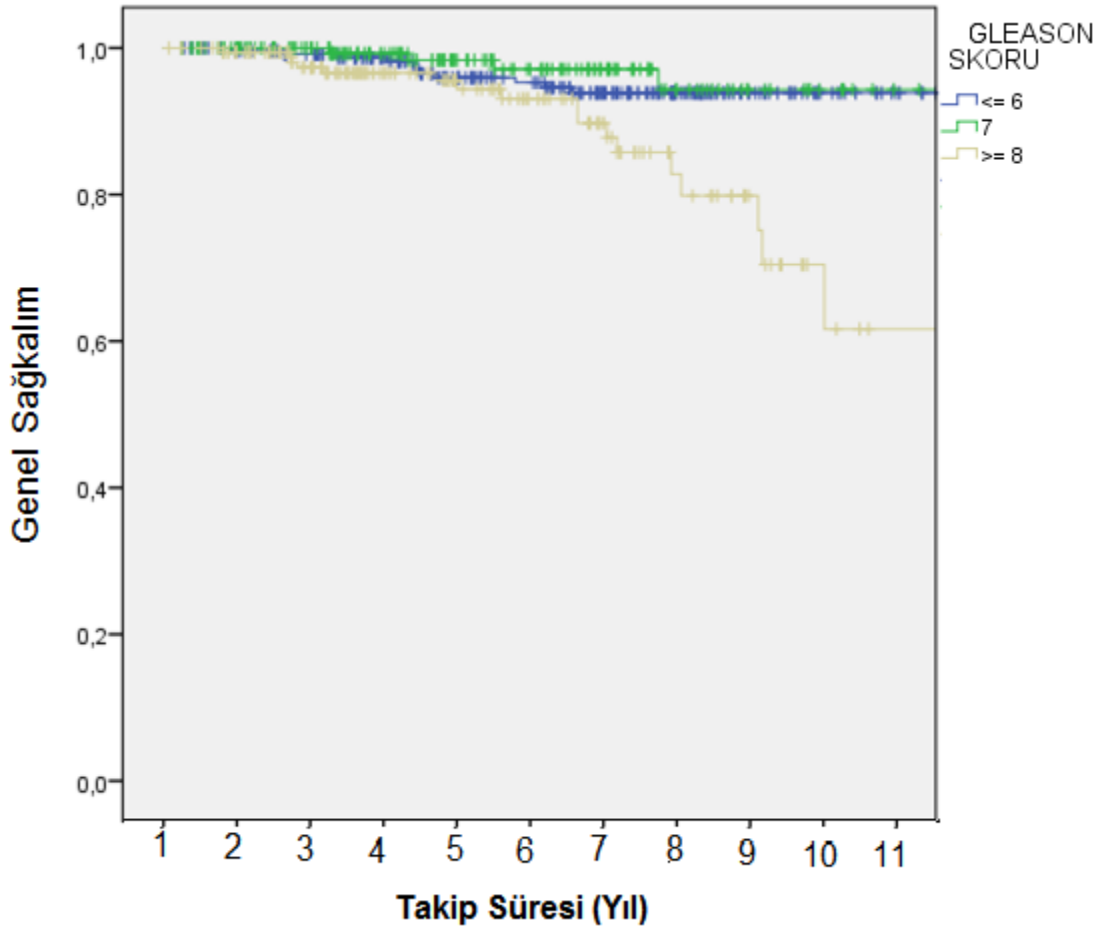
Çalışmaya dahil edilen 690 hastanın genel sağkalımı (GS) % 94.6 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 5 ve 10 yıllık GS'ları sırasıyla % 95 ve % 86.5 olarak bulunmuştur. Yıllara göre genel sağkalımlar şekil 4.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1** Genel Sağkalım

#### **4.2.2 Gleason Skoruna Göre Genel Sağkalım**

Gleason Skoruna göre genel sağkalıma bakıldığında GS 8 -10 olanların hem GS 7 ( $P= 0.002$ ) hem de  $GS \leq 6$  ( $P= 0.002$ ) olan hastalardan sağkalımları istatistiksel olarak anlamlı kötüdür. GS 7 ve GS 6 arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P= 0.44$ ).  $GS \leq 6$  olanlarda 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar % 95 ve % 94; GS 7 olanlarda % 97 ve % 94; GS 8-10 grubunda ise 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla % 93 ve % 61.5'dir. Yıllara göre genel sağkalımlar ve genel sağkalım anlamlılıkları sırasıyla şekil 4.2 ve tablo 4.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.2** Gleason Skoruna Göre Genel Sağkalım

**Tablo 4.1.** Gleason Skorlarına Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı

GLEASON SKORU	≤ 6	7	≥ 8
≤ 6	-	P= 0.44	P= 0.002
7	P= 0.44	-	P= 0.002
≥ 8	P= 0.002	P= 0.002	-

GS: Genel Sağkalım

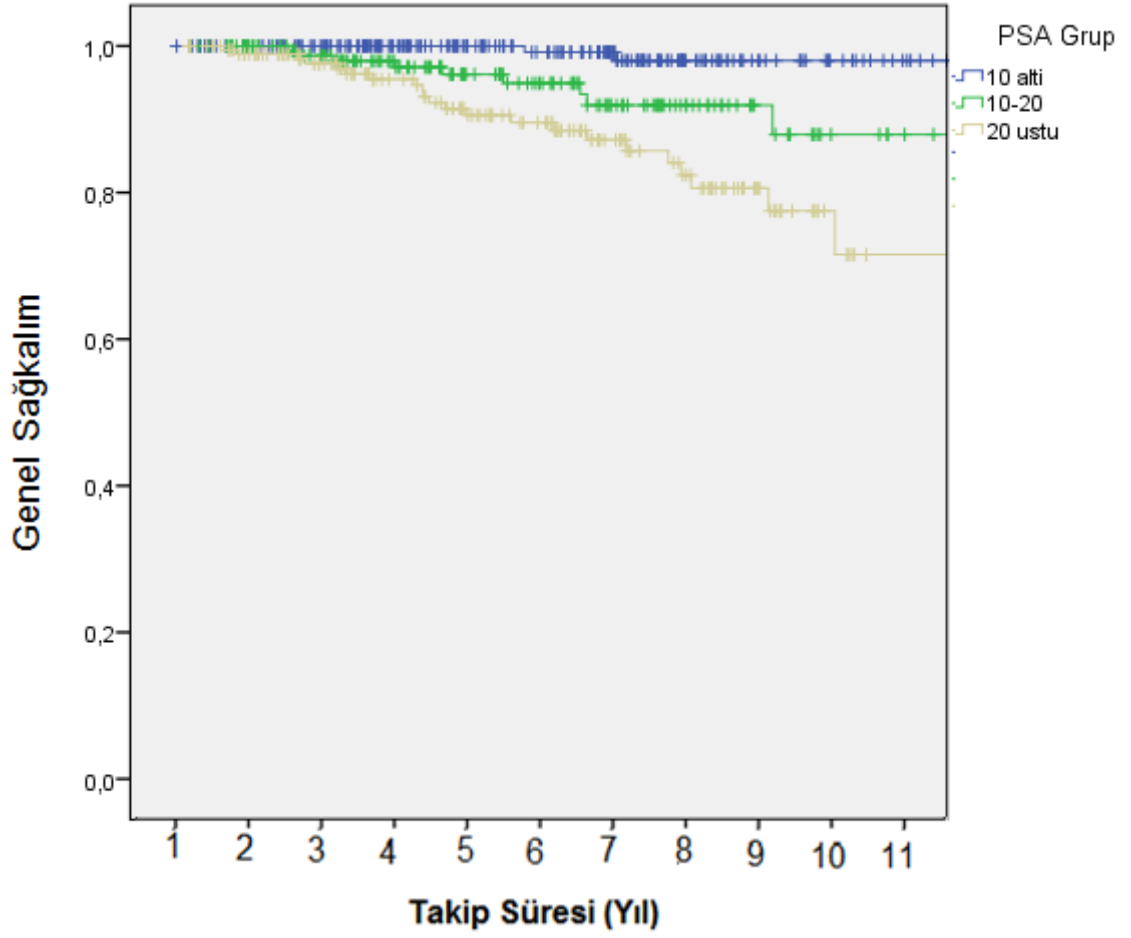
#### 4.2.3 Tanı Anı PSA 'ya Göre Genel Sağkalım

Tanı anı PSA değerlerine göre genel sağkalımlar PSA < 10 ng/ml'lar hem 10 < PSA ≤ 20 ng/ml olanlardan (p= 0.005) hem de PSA > 20 ng/ml olanlardan (P= 0.00) istatistiksel olarak anlamlı iyi çıkmıştır. PSA > 20 ng/ml olanlar ile 10<PSA≤ 20 ng/ml olan grup arasında ise fark oluşmamıştır (P= 0.07). Yıllara göre PSA'ya göre genel sağkalımlar tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Tanı Anı PSA'ya Göre Genel Sağkalımlar

<b>Tanı PSA</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>&lt; 10</b>	% 99	% 98
<b>10-20</b>	% 95	% 88
<b>&gt;20</b>	% 89.5	% 71.5

PSA: Prostat Spesifik Antijen



Şekil 4.3 Tanı Anı PSA Değerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 4.3 Tanı Anı PSA'ya Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı

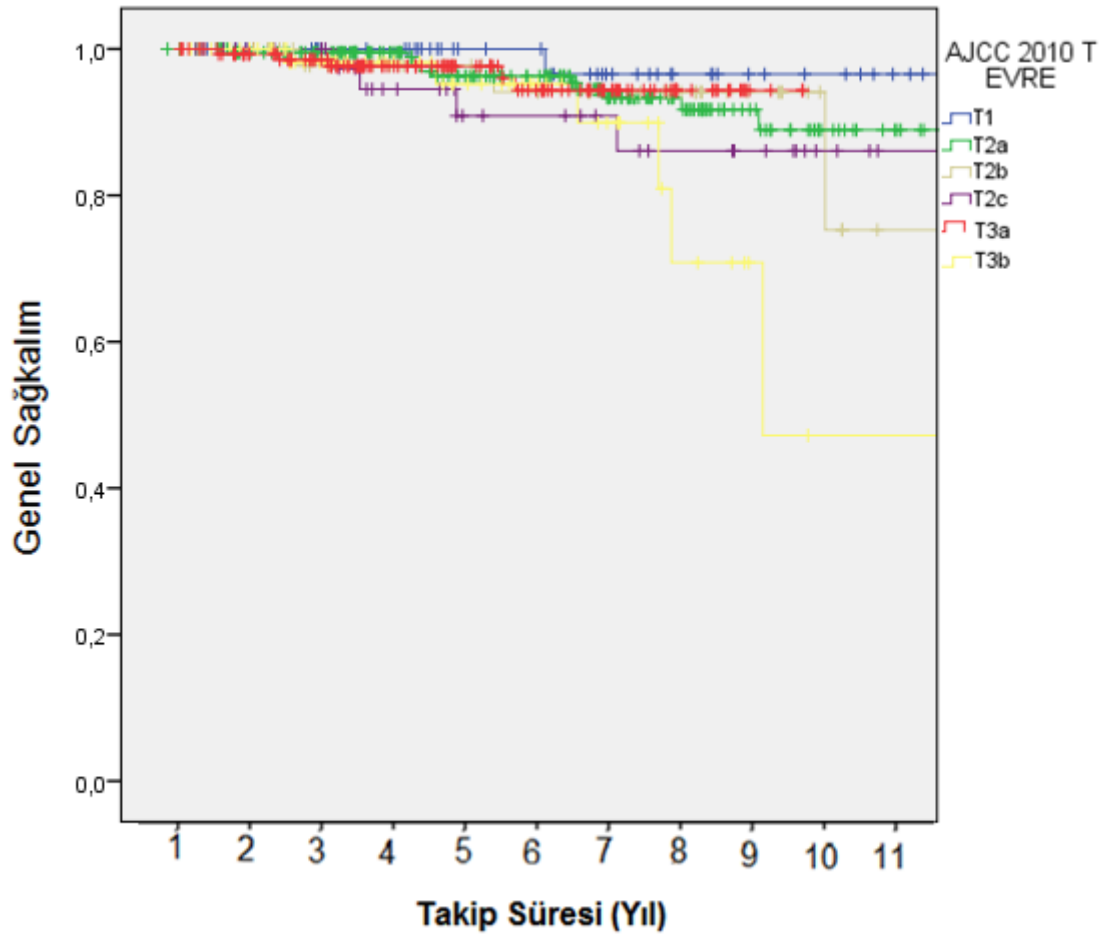
Tanı PSA	<10	10-20	>20
< 10	-	P= 0.005	P < 0.001
10-20	P= 0.005	-	P= 0.04
> 20	P < 0.001	P= 0.04	-

PSA: Prostat Spesifik Antijen



#### 4.2.4 T Evresine Göre Genel Sağkalım

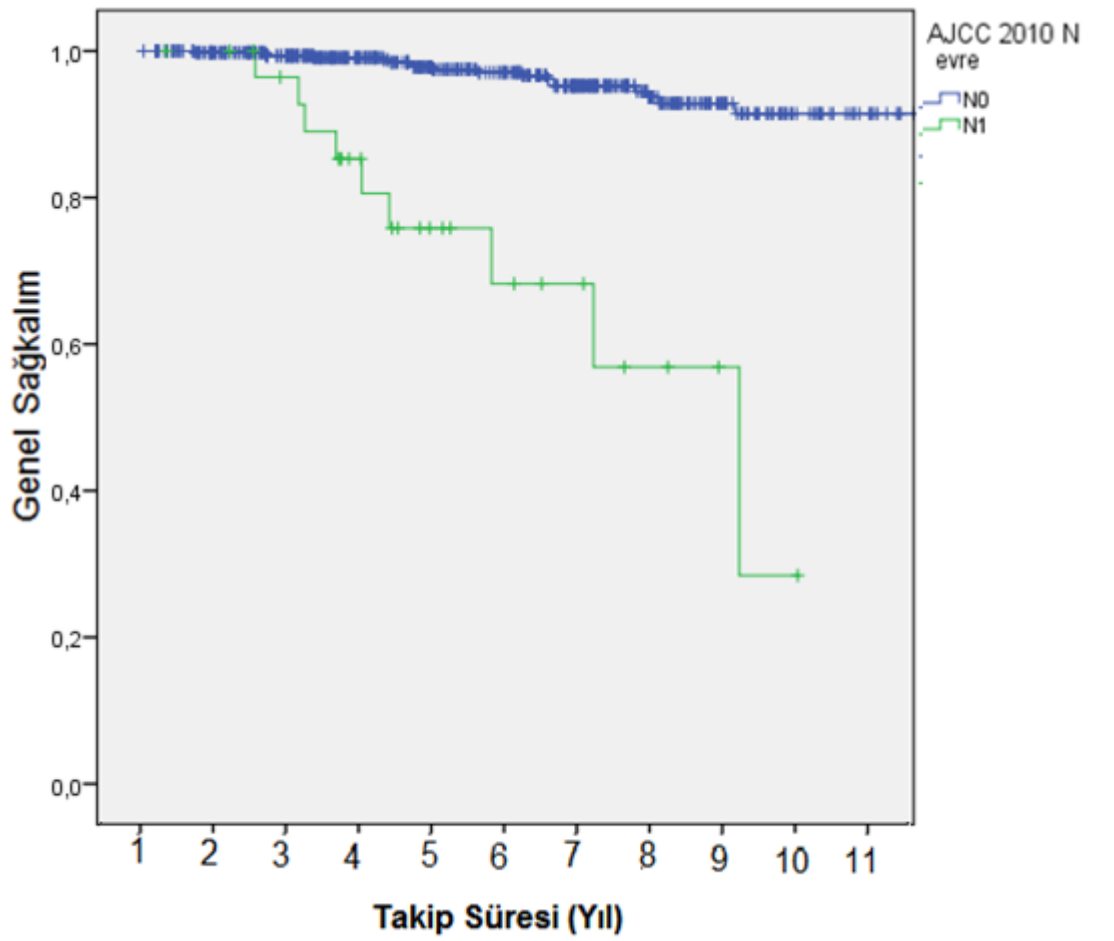
Tümörün yayılımını belirten T evresine göre sağkalım açısından bakıldığında T1 istatikselsel olarak T3b'den ( $P= 0.009$ ) ve T2a ise T3b'den daha iyi bulunmuştur ( $P<0.028$ ). T2 alt grupları arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. T3a ve T3b arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ( $P= 0.10$ ). T1 için 5 yıllık genel sağkalım % 100 iken T2a, T2b, T2c, T3a ve T3b için sırasıyla % 96.3, % 94, % 91, % 95 ve % 94.4 iken 10 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla % 96.6, % 89, % 75, % 86, % 94 ve % 47'dir. Şekil 4.4'de genel sağkalım gösterilmiştir.



Şekil 4.4 T Evresine Göre Genel Sağkalım

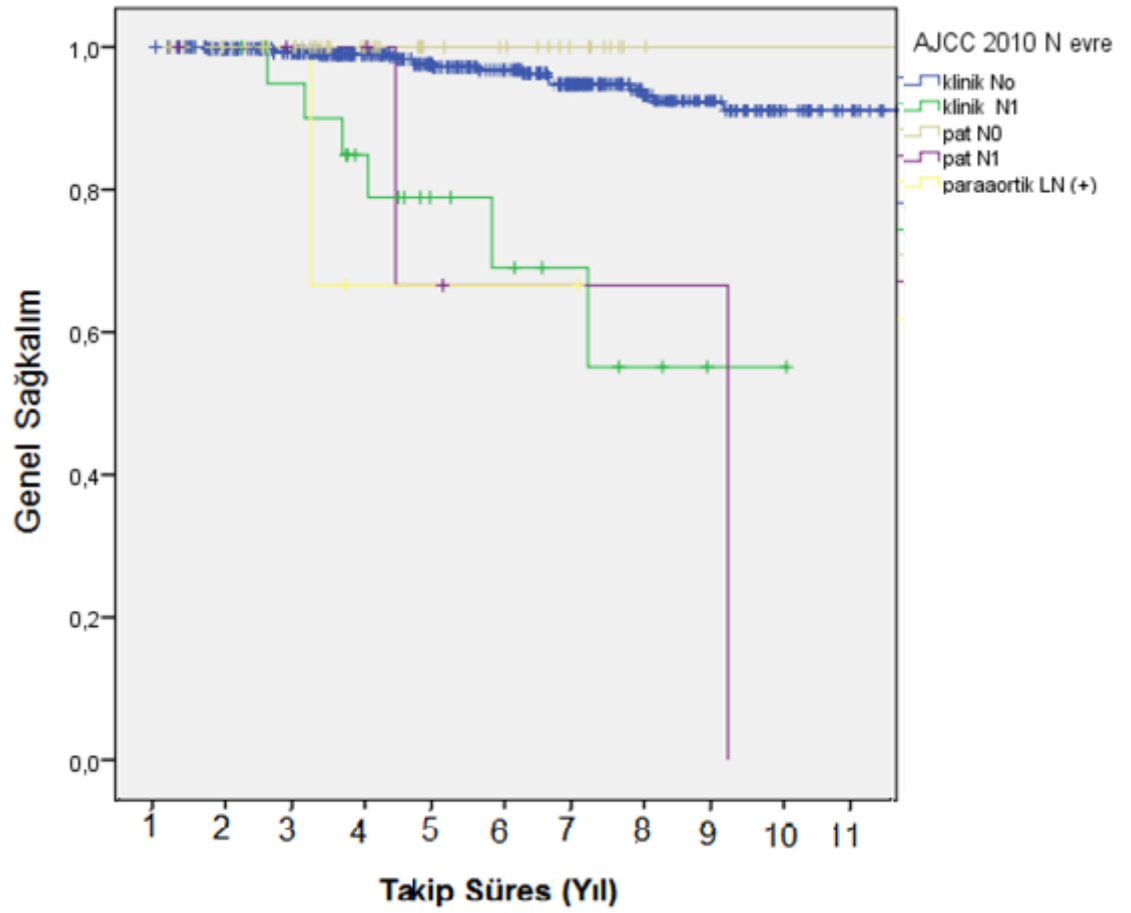
#### 4.2.5 N Evresine Göre Genel Sağkalım

Hem RP sonrası kurtarma RT'si uygulanan, patolojik N değerlendirmesi yapılan hastalar hem de radikal RT uygulanan LN durumu klinik olarak değerlendirilen hastalar, LN pozitif ya da LN negatif olarak sınıflandırılıp analizler yapılmıştır. LN negatif hastalarda genel sağkalım sonuçları istatistiksel anlamlı olacak şekilde iyi çıkmıştır ( $P < 0.001$ ). LN negatiflerdeki 5 ve 7 yıllık genel sağkalımlar % 97.3 ve % 91.4; LN pozitiflerde ise sırasıyla % 68 ve % 57 olarak bulunmuştur ve şekil 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5 LN negatif ya da LN pozitif Olarak Genel Sağkalım

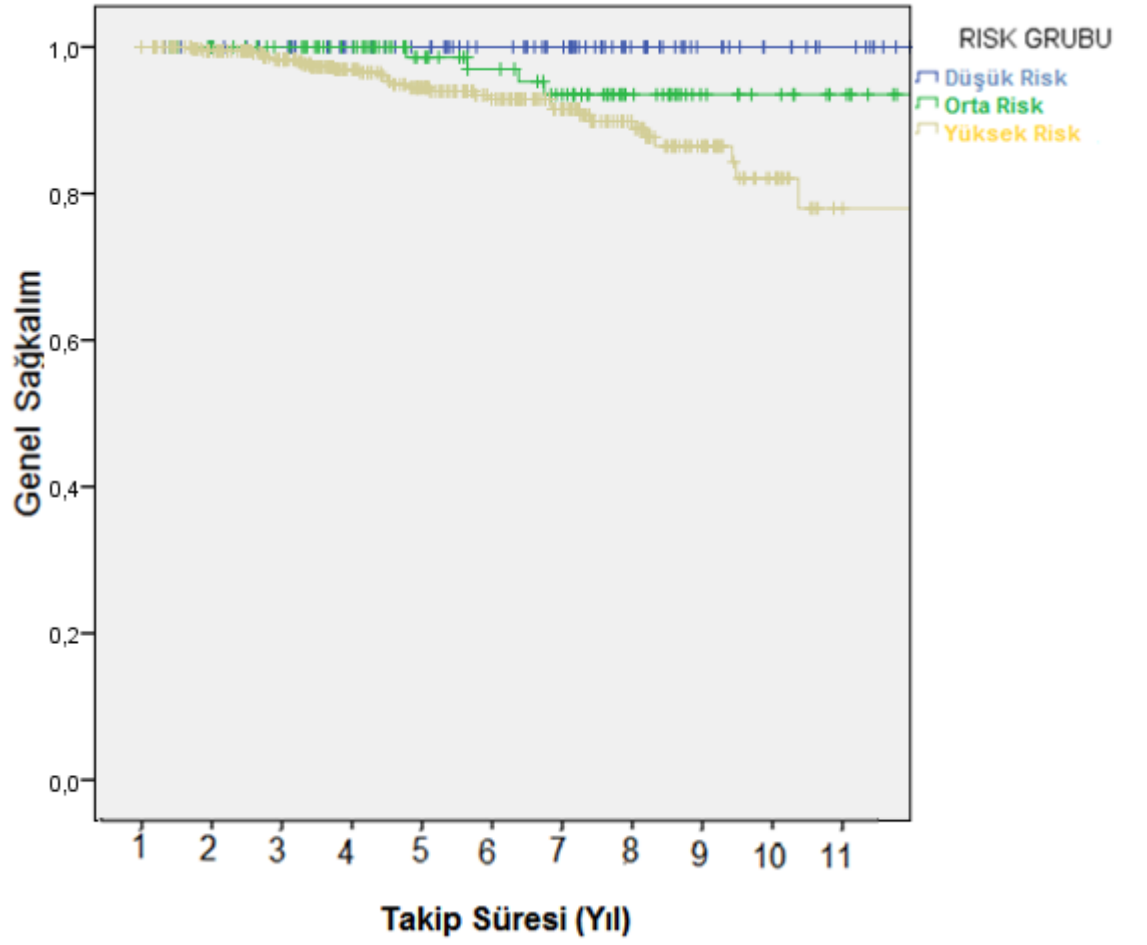
Tüm hastalar patolojik ya da klinik olarak ayrı ayrı incelenmiştir. Klinik N0 hastalardaki genel sağkalım klinik N1 ( $P < 0.001$ ), patolojik N1 ( $P < 0.001$ ) ve paraaortik LN(+) hastalardan iyidir ( $P=0.001$ ). Klinik N1 hastalar klinik N0 ( $P<0.001$ ) ve patolojik N0'lardan kötüdür ( $P < 0.001$ ). Patolojik N0'lar, klinik N1 ( $P=0.001$ ) ve patolojik N1'lerden iyidir ( $P < 0.001$ ) ve yıllara göre sağkalımlar şekil 4.6 da gösterilmiştir.



**Şekil 4.6** Klinik ve Patolojik N 'ye Göre Genel Sağkalım

#### 4.2.6 Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım

Düşük risk grubundaki genel sağkalım hem yüksek risk ( $P= 0.002$ ) grubuna göre hem de orta risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha iyi bulunmuştur ( $P= 0.04$ ). Orta ve yüksek risk grupları arasında ise istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte orta risk lehine trend söz konusudur ( $P= 0.059$ ). Yüksek risk grubundaki 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %93 ve % 78 iken orta risk grubundaki 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla % 97 ve % 93.5'dir. Düşük risk grubunda ise sırasıyla % 100 ve % 100'dür. Yıllara göre sağkalım ve sağkalım anlamlılığı sırasıyla şekil 4.7'de ve tablo 4.4'de gösterilmiştir.



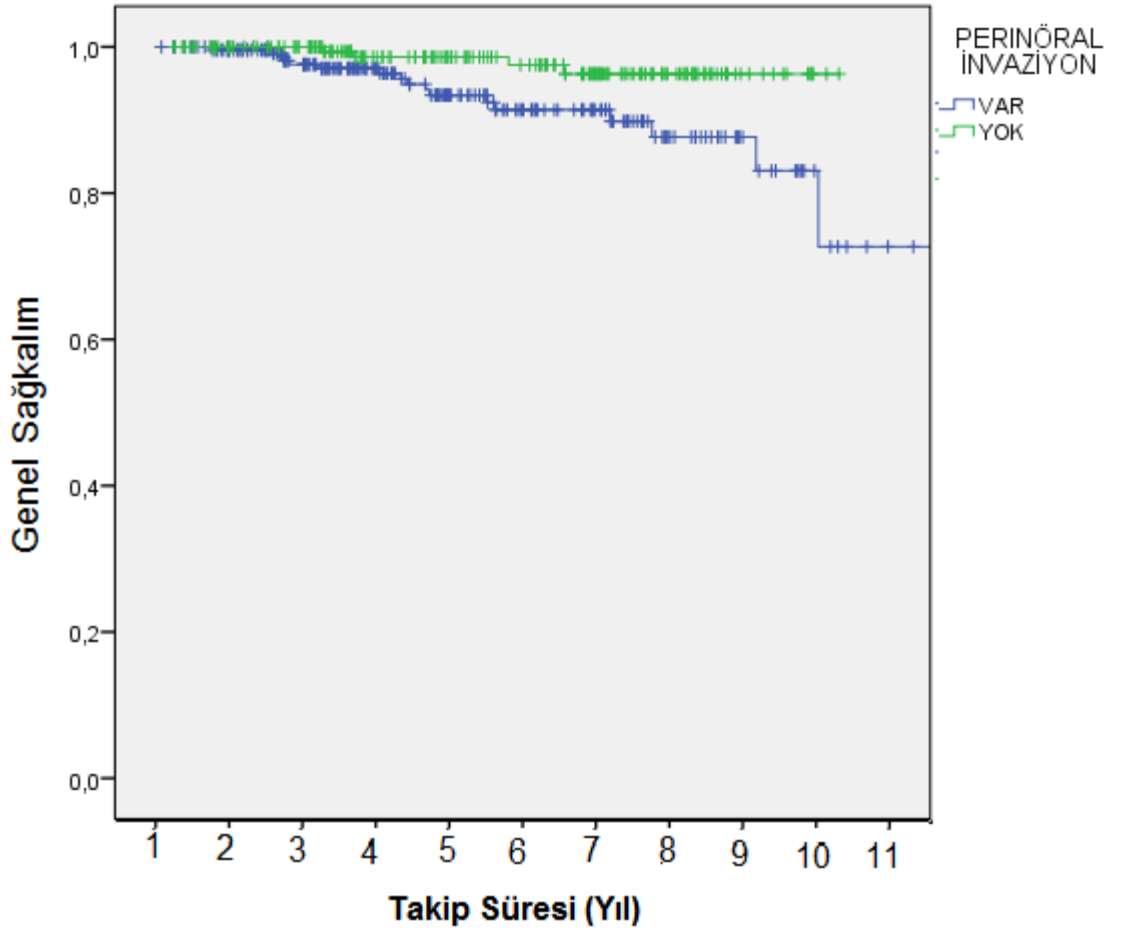
**Şekil 4.7** Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım

**Tablo 4.4** Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı

RİSK GRUBU	DÜŞÜK	ORTA	YÜKSEK
DÜŞÜK	-	P= 0.04	P= 0.002
ORTA	P= 0.04	-	P= 0.06
YÜKSEK	P= 0.002	P= 0.06	-

#### 4.2.7 Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Genel Sağkalım

Biyopside veya RRP sonrası patolojide toplamda 379 hastada perinöral invazyona (PNİ) bakılmış, 228 (% 60) hastada PNİ pozitifken iken, 151 hastada PNİ negatif olarak bulunmuştur. PNİ varlığı sağkalımı belirgin olarak kötü etkilemiştir (P= 0.01). PNİ pozitifliğinde 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla % 91.5, % 72.7 iken PNİ negatif hastalarda 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla % 97.5 ve % 96.3'dür ve şekil 4.8'de gösterilmiştir.

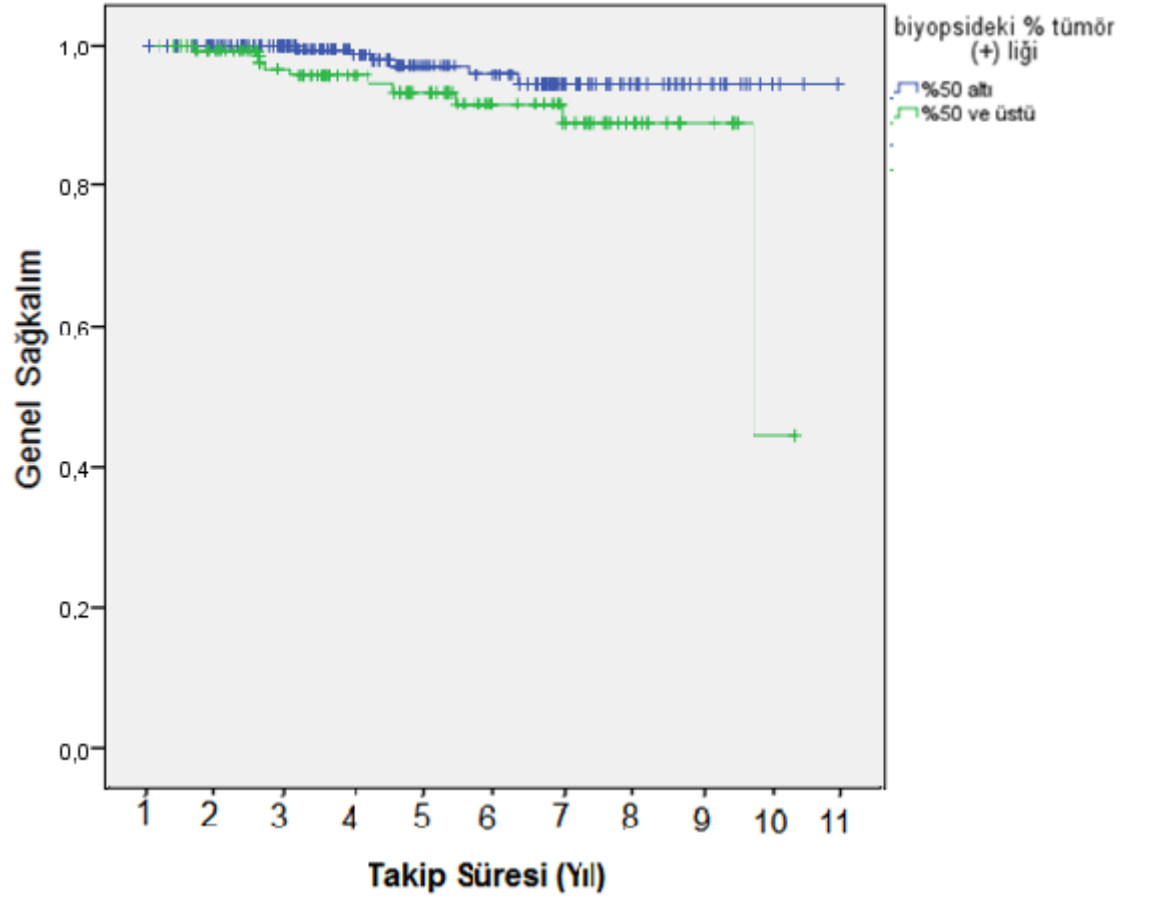


Şekil 4.8 Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Genel Sağkalım

Ayrıca radikal prostatektomi sonrası kurtarma RT'si uygulanan grupta ayrı ve diğer definitif RT uygulanan gruplar birleştirilerek ayrı olarak perinöral invazyon varlığının genel sağkalıma etkisine bakılmıştır. Kurtarma RT'si uygulanan grupta PNI varlığı sağkalımı kötü etkimezken (P= 0.71); definitif RT ve beraberinde Hormonoterapi uygulanan grupta biyopside PNI pozitif ise sağkalım daha kötü bulunmuştur (P= 0.01). Sırasıyla 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar PNI pozitif iken % 91 ve % 85 iken PNI yokluğunda sırasıyla % 100 ve % 96 olarak bulunmuştur.

#### **4.2.8 Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre Genel Sağkalım**

RP yapılmamış bir prostat kanseri hastasında biyopsiyle kanserli doku hacmini en yakın tahmin edebilmek adına alınan her bir kordaki tümör yüzdesi toplanarak, bu toplam yüzde, alınan kor biyopsi sayısına bölünerek toplam kor biyopsi yüzdesi elde edilmiştir. Toplam kor biyopsideki tümör yüzdesi için gerekli alt veriler 690 hastanın 326'sının patoloji raporunda mevcuttu. Bu hastalardan 201 (% 61.5)'nde toplam kordaki biyopsi yüzdesi % 50'nin üzerindeyken, 125 (% 38.5) hastada % 50'nin altında bulunmuştur. Genel sağkalım açısından kor biyopsideki tümör yüzdesinin % 50'nin üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı kötü bulunmuştur (P= 0.04). Kor biyopsideki tümör yüzdesinin % 50'nin altında olduğu grupta 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar %95.7 ve % 94 iken; % 50 üzerindeki grupta 5 ve 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla %91.4 ve % 44'dür ve şekil 4.9'da gösterilmiştir.

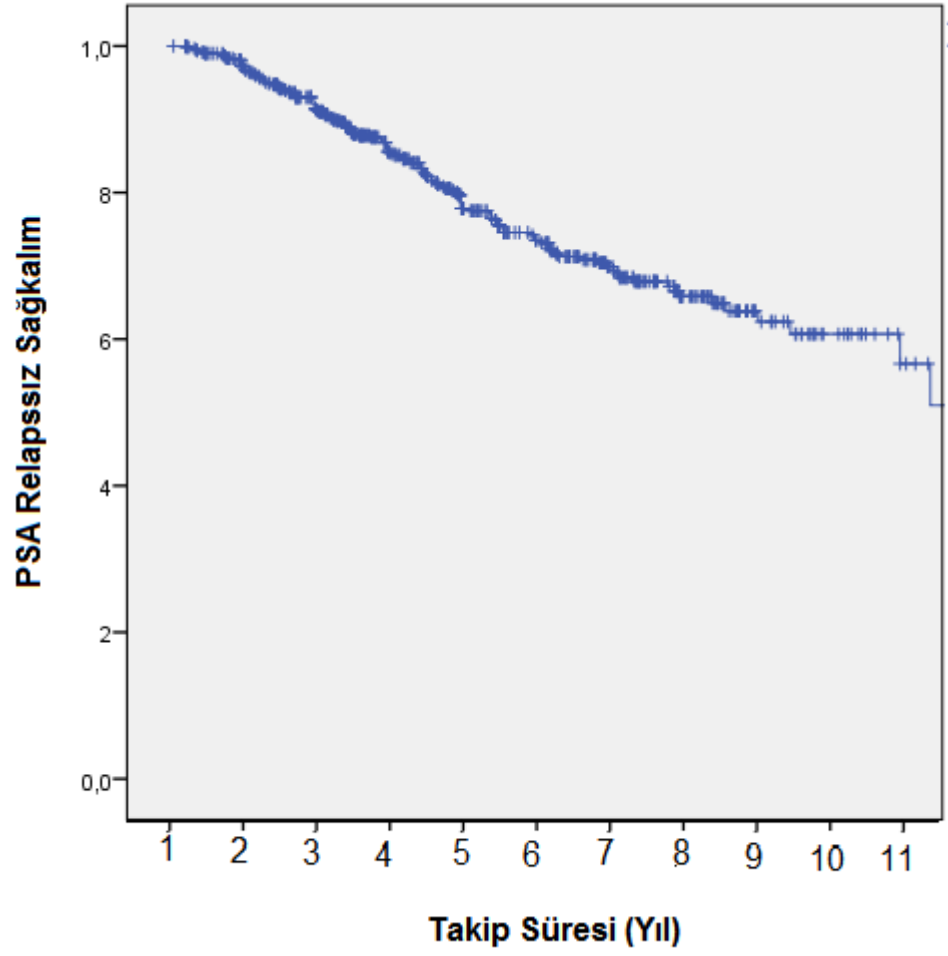


**Şekil 4.9** Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre Genel Sağkalım

#### 4.2.9 PSA Relapssız Sağkalım

Sırasıyla 5 ve 10 yıllık PSA relapssız sağkalımlara bakıldığında % 73.5 ve % 56.6 olarak hesaplanmıştır ve şekil 4.10'da takip süresine göre gösterilmiştir.





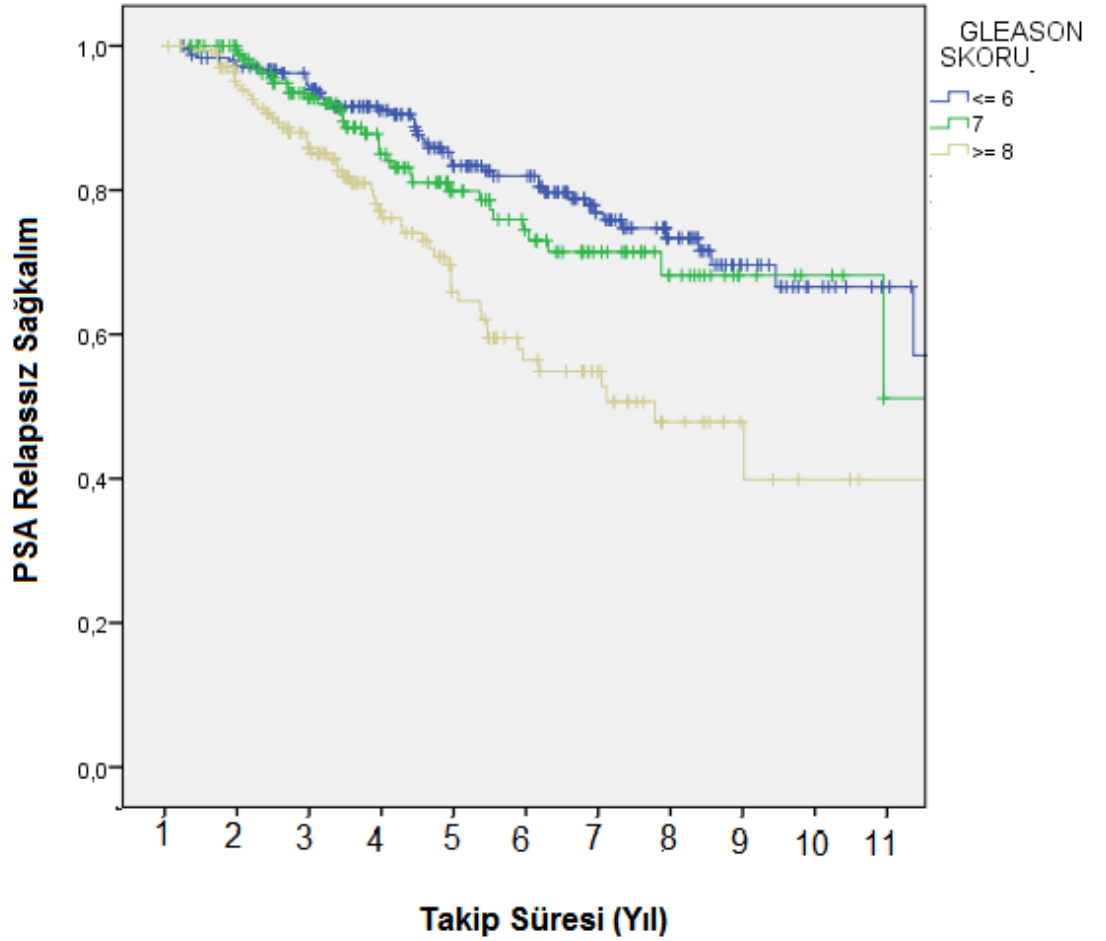
**Şekil 4.10** PSA Relapssız Sağkalım

#### **4.2.10 Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım**

Gleason Skoru 8-10 olan hastalara PSA relapsı açısından bakıldığında hem GS 7 ( $P= 0.003$ ) hem de GS 6 ve altındaki ( $P < 0.001$ ) gruplardan kötü bulunmuştur. Gleason Skoru 7 ile GS 6 ve altındaki grupta ise istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $P= 0.29$ ). Yıllara göre PSA relapssız sağkalım oranları ve sağkalım tablo 4.5 ve şekil 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5** Gruplardaki Yıllara Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları

Gleason Skor	5 yıl	10 yıl
$\leq 6$	% 82	% 66.6
7	% 74.5	% 51
8-10	% 56	% 40



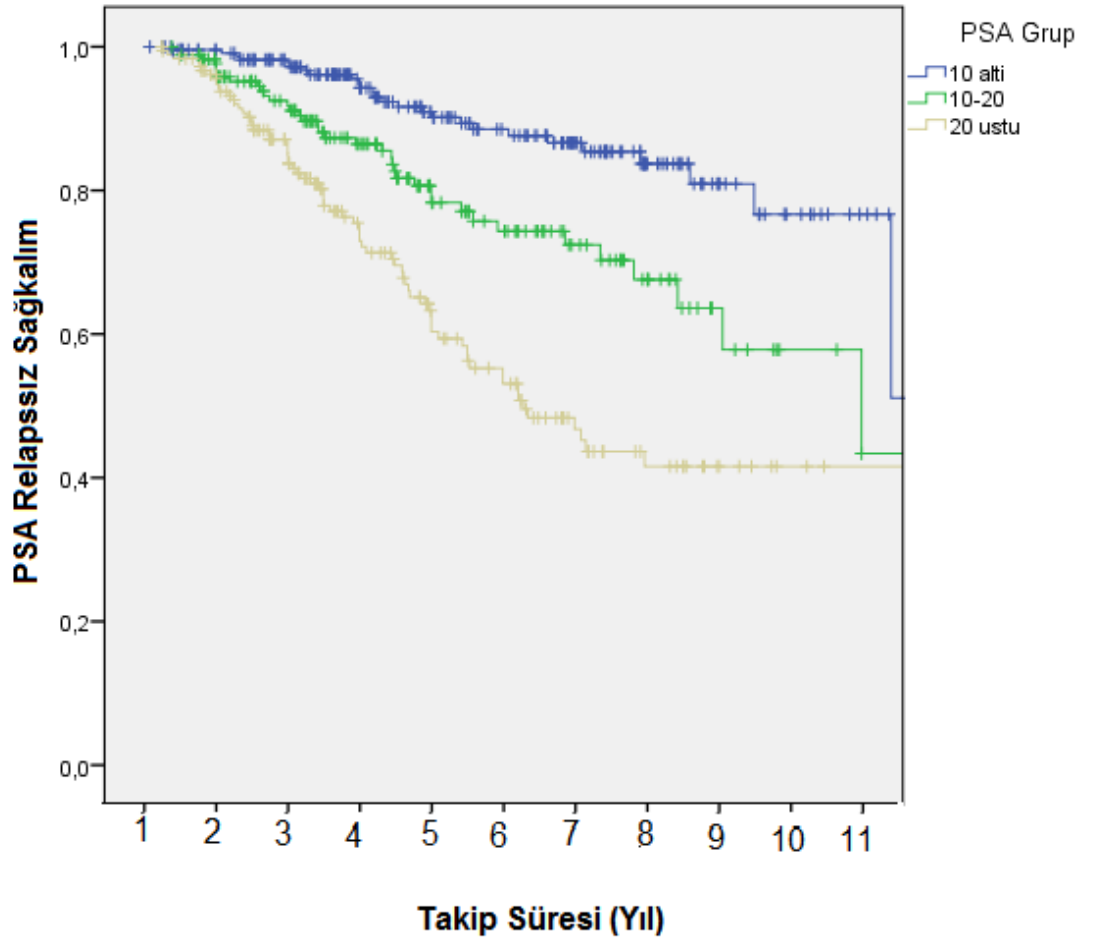
**Şekil 4.11** Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım

#### 4.2.11 PSA 'ya G6re PSA Relapssız Sağkalım

Hastalar PSA < 10 ng/ml, 10 ng/ml < PSA ≤ 20 ng/ml ve PSA > 20 ng/ml Şeklinde incelendiğinde her 63 grup arasında da PSA relapssız sağkalım oranları ile artan PSA arasında negatif ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. T6m gruplar arasındaki P değeri 0.001 olarak bulunmuştur. PSA relapssız sağkalım oranları ve sağkalım tablo 4.6 ve Şekil 4.13'de g6sterilmiŐtir.

**Tablo 4.6** PSA Relapssız Sağkalım Oranları

<b>PSA (ng/ml)</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>&lt; 10</b>	% 88.5	% 51
<b>10-20</b>	% 74	% 43
<b>&gt; 20</b>	% 53	% 41.6



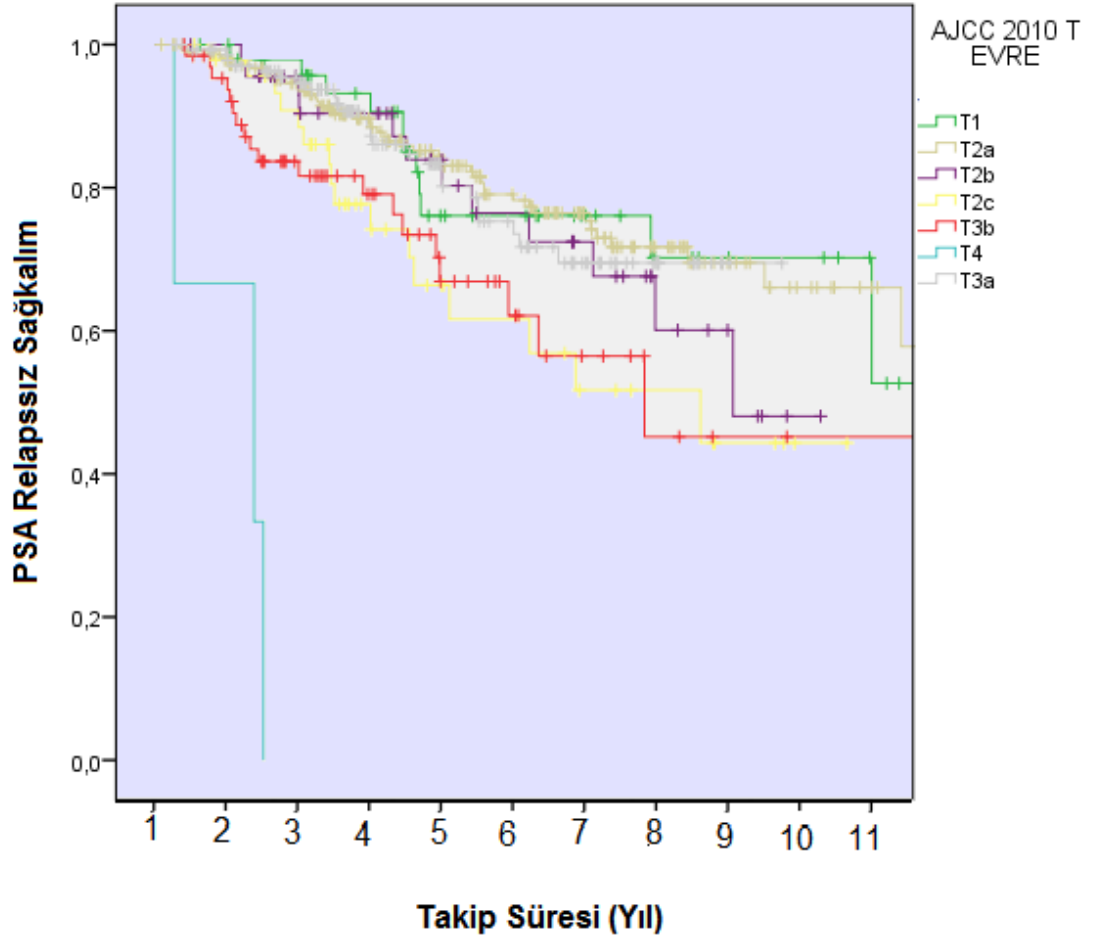
**Şekil 4.12** Tanı Anı PSA Düzeyine Göre PSA Relapsiz Sağkalım

#### 4.2.12 T Evresine Göre PSA Relapsiz Sağkalım

T evrelerine göre PSA relapsı açısından değerlendirildiğinde T evresi arttıkça PSA relaps oranı da artmıştır. T1'deki hastaların PSA kontrol oranları T2c (P= 0.04), ve T4'den (P= 0.04) ; T2a'dakiler T2c (P= 0.01), T3b (P= 0.007) ve T4'den (P < 0.001) iyi çıkmıştır. T2b hastalar; T4'den (P < 0.001); T2c olanlar ise T1(P= 0.04), T2a (P= 0.01), T3a (P= 0.03) ve T4'den (P < 0.001) anlamlı farklı çıkmıştır. T3a'lar, T3b (P= 0.02) ve T4'den (P < 0.001) farklı çıkmıştır. T3b hastalar T2a, T3a ve T4'den ve az sayıdaki T4 hastalar ise tüm gruplarından (P < 0.001) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.

**Tablo 4.7 T evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları**

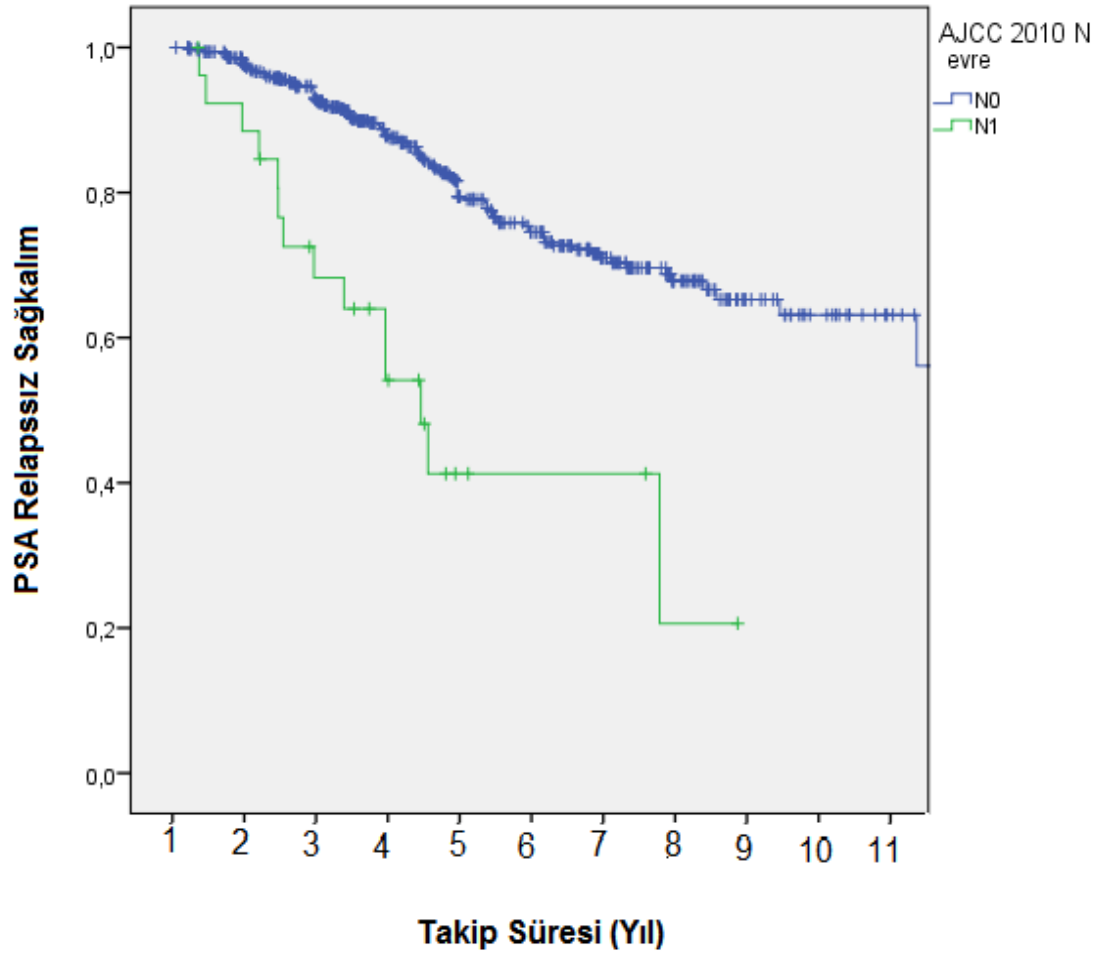
<b>T evresi</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>T 1</b>	% 76	% 53
<b>T2a</b>	% 78	% 58
<b>T2b</b>	% 76.5	% 48
<b>T2c</b>	% 61.6	-
<b>T3a</b>	% 73.5	-
<b>T3b</b>	% 62	-
<b>T4</b>	% 0	% 0



**Şekil 4.13** T Evresine Göre PSA Relapsız Sağkalım

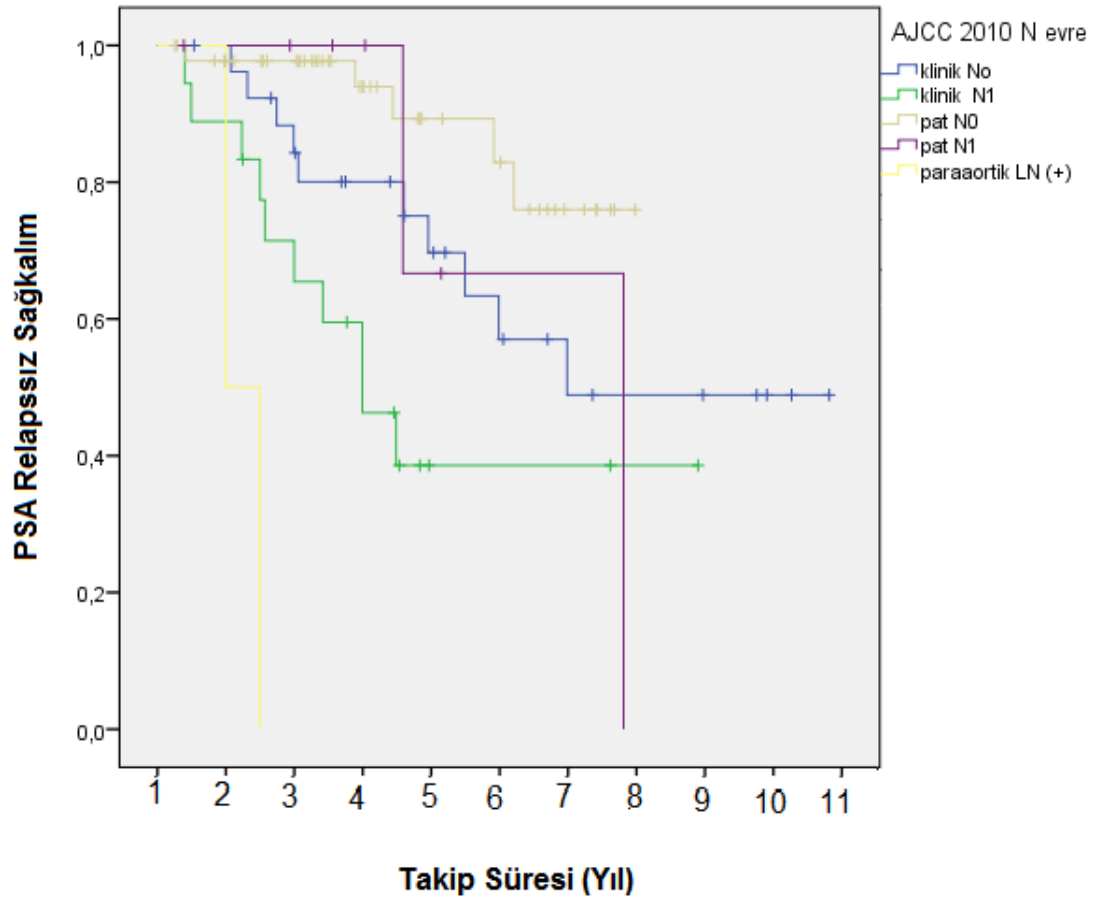
#### 4.2.13 N Evresine Göre PSA Relapsız Sağkalım

Hastalar klinik ya da patolojik N0 ayrımı yapılmaksızın LN negatif ve LN pozitif olarak ikiye ayrılarak analizler yapılmıştır. LN negatif hastalarda hem PSA relapsız sağkalım hem de genel sağkalım ( $P < 0.001$ ) sonuçları istatistiksel anlamlı olacak şekilde iyi çıkmıştır. LN pozitiflerde 5 yıllık PSA relapsız sağkalım % 41; LN negatiflerde ise 5 ve 7 yıllık PSA relapsız sağkalım oranları % 74.5 ve % 68'dir ve yıllara göre şekil 4.14'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.14** LN Durumuna Göre PSA Relapsiz Sağkalım

Ayrıca hastalarda klinik ve patolojik olarak lenf nodu değerlendirilmelerine göre analizler yapılmıştır. Bu hastalardan 458'i klinik N0, 18 hasta klinik N1, 5 hasta patolojik N0, 2 hasta patolojik N1 ve 2 hasta paraaortik LN pozitifdir. Klinik N0 hastaların biyokimyasal hastalısız sağkalım sonuçları hem klinik N1 ( $P < 0.001$ ) hem de paraaortik LN pozitif ( $P < 0.001$ ) hastalardan daha iyi çıkarırken; klinik N1 olgular patolojik N0 ( $P < 0.001$ ) ve patolojik N1 ( $P < 0.001$ ) olgulardan daha kötüdür. Paraaortik LN pozitif hastalardan ise daha iyidirler ( $P=0.01$ ). Patolojik N0'lar ise klinik N1 ve paraaortik LN pozitiflerden PSA relapsiz sağkalım açısından daha iyidirler ( $P < 0.001$ ) ve yıllara göre şekil 4.14.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.14.1** N Evresine Göre PSA Relapssız Sağkalım

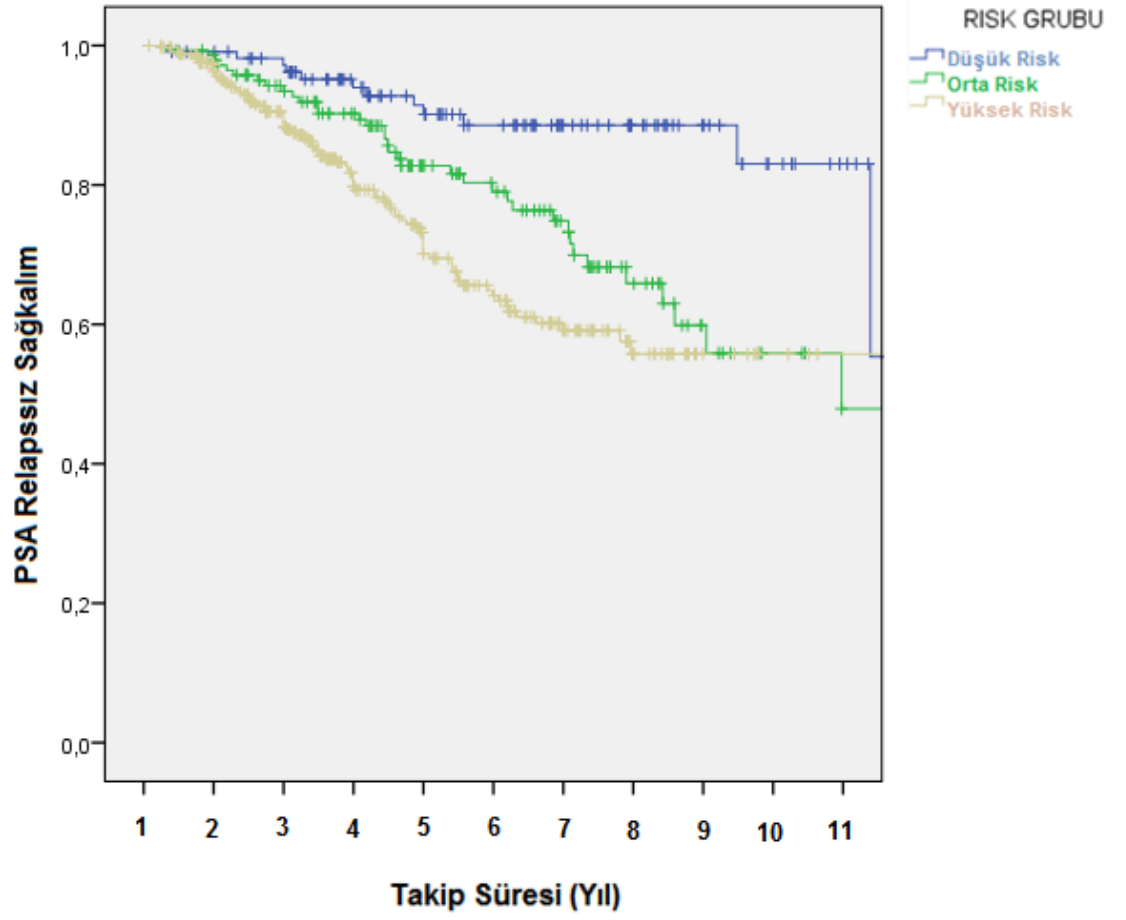
#### 4.2.14 Risk Gruplarına Göre PSA Relapssız Sağkalım

Düşük riskli grup, hem orta hem yüksek riskli gruptan PSA kontrolü açısından istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. Orta ve yüksek riskli gruplarda ise istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte PSA kontrolü açısından orta risk lehine trend söz konusudur. Özellikle hem sağkalım grafiği hem de sağkalım oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte 5 yıllık PSA relapssız sağkalımlar orta risk grubunda daha iyi iken 10. yıla doğru aralarındaki mesafe kaybolmuş ve hatta orta riskli hastaların relapssız sağkalımları da yüksek riskli grubun gerisine düşmüştür. Yıllara göre PSA relapssız sağkalım oranları, gruplar arası anlamlılık şekil 4.15 ve tablo 4.8'de ve tablo 4.9'da gösterilmiştir.



**Tablo 4.8** Risk Gruplarına Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları

<b>Risk Grubu</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>Düşük</b>	% 88.5	% 51
<b>Orta</b>	% 79	% 48
<b>Yüksek</b>	% 64	% 55.8



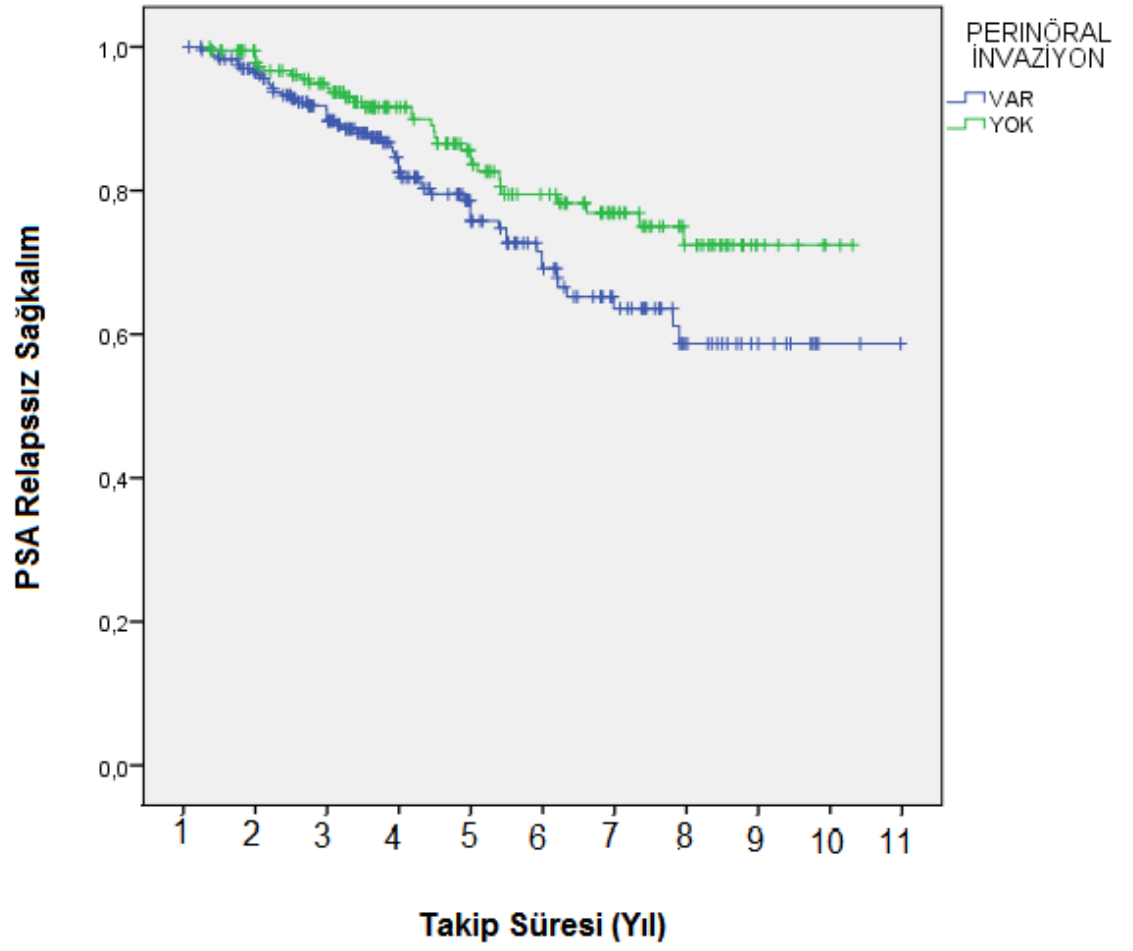
Şekil 4.15 Risk Gruplarına Göre PSA Relapsız Sağkalım

Tablo 4.9. Risk Gruplarına Göre PSA Relapsız Sağkalım Anlamlılığı

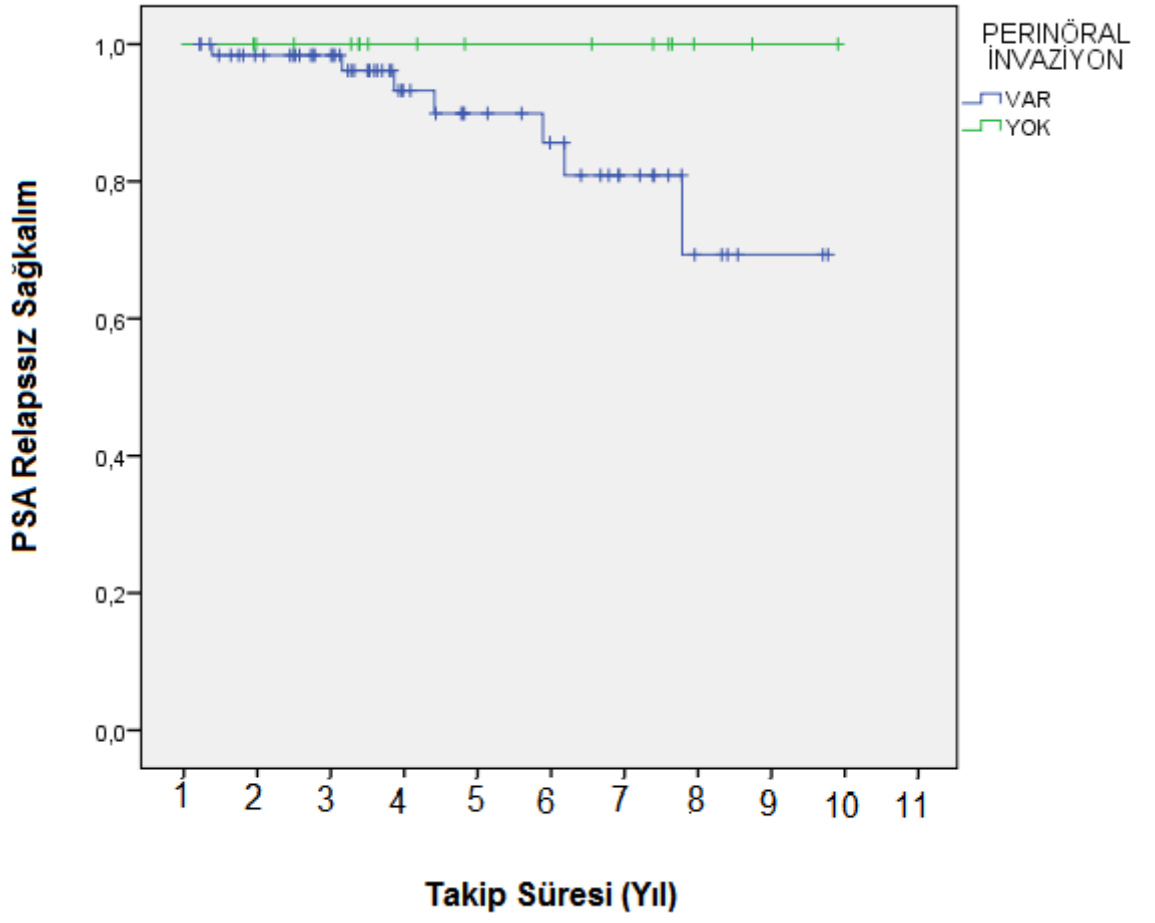
RİSK GRUBU	DÜŞÜK	ORTA	YÜKSEK
DÜŞÜK	-	P= 0.004	P < 0.001
ORTA	P= 0.004	-	P= 0.05
YÜKSEK	P < 0.001	P= 0.05	-

#### 4.2.15 Perinöral İnvazyon Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım

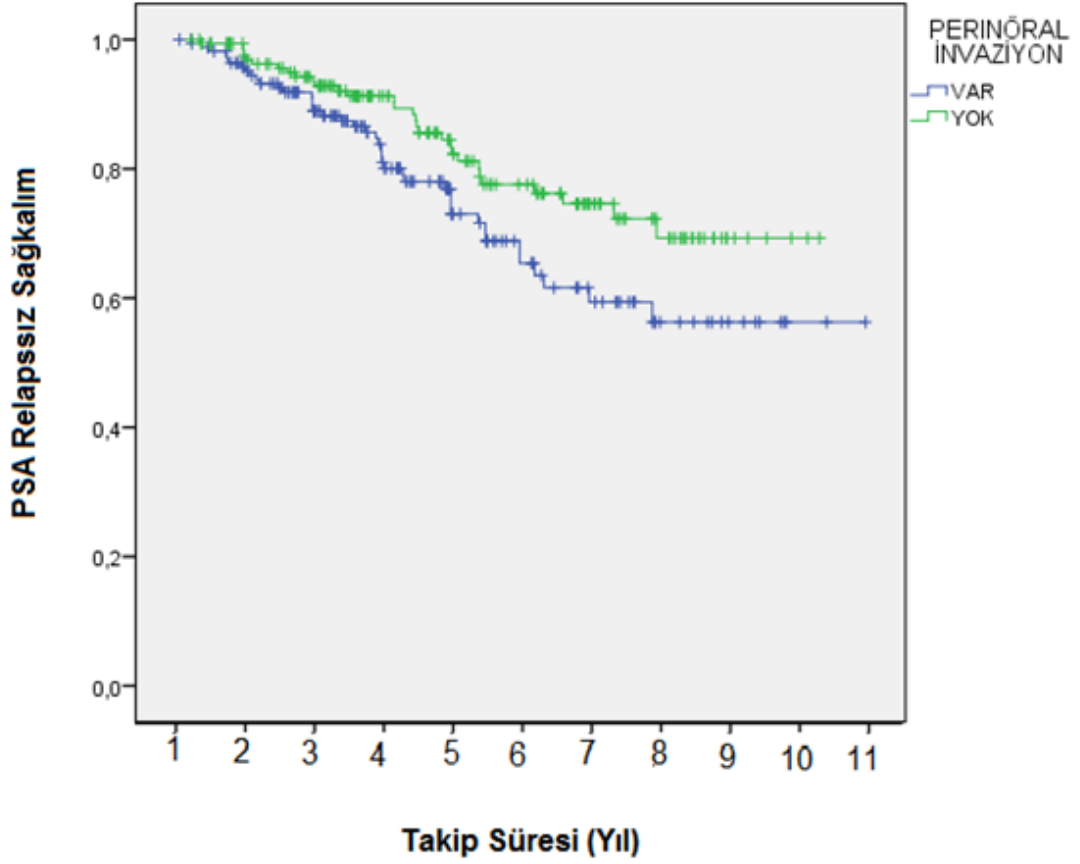
Perinöral invazyon varlığı PSA kontrol oranlarını istatistiksel olarak anlamlı ve kötü yönde etkilemiştir ( $P= 0.028$ ). PNİ pozitif hastalarda 5 ve 7 yıllık PSA relapssız sağkalım oranları % 69 ve % 58.7 iken PNİ negatif olanlarda sırasıyla % 79 ve % 72.4'dür ve şekil 4.16'da gösterilmiştir. Perinöral invazyonun PSA kontrolüne olan etkisine cerrahi sonrası kurtarma RT'si uygulanan grupta ayrı ve biyopsi ile tanı konulup RT ve Hormonoterapi alan grupta (Protokol 106 ve Protokol 114) ayrı bakılmıştır. Kurtarma RT'si kolunda cerrahi sonrası patolojide PNİ varlığı veya yokluğu ile PSA relapssız sağkalım arasında bir fark bulunamamıştır ( $P= 0.13$ ) ve şekil 4.16.1'de gösterilmiştir. Definitif RT uygulananlarda tanı esnasında patoloji raporunda PNİ pozitifliğinin olması PSA kontrol oranlarını düşürmüştür. Definitif RT ve Hormonoterapi alanlarda 5 ve 10 yıllık PSA relapssız sağkalımlara bakıldığında PNİ pozitiflerde % 65 ve % 56 iken PNİ negatiflerde % 77 ve % 69'dur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P= 0.038$ ) ve şekil 4.16.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.16** Perinöral İnvazyon Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım



**Şekil 4.16.1** Kurtarma RT'si Uygulananlarda PNİ Durumuna Göre PSA Relapsiz Sağkalim



**Şekil 4.16.2** Definitif RT Uygulanan Hastalarda PNI Durumuna Göre PSA Relapssız Sağkalım

#### 4.2.16. Pozitif Kor Biyopsi Yüzdesine Göre PSA Relapssız Sağkalım

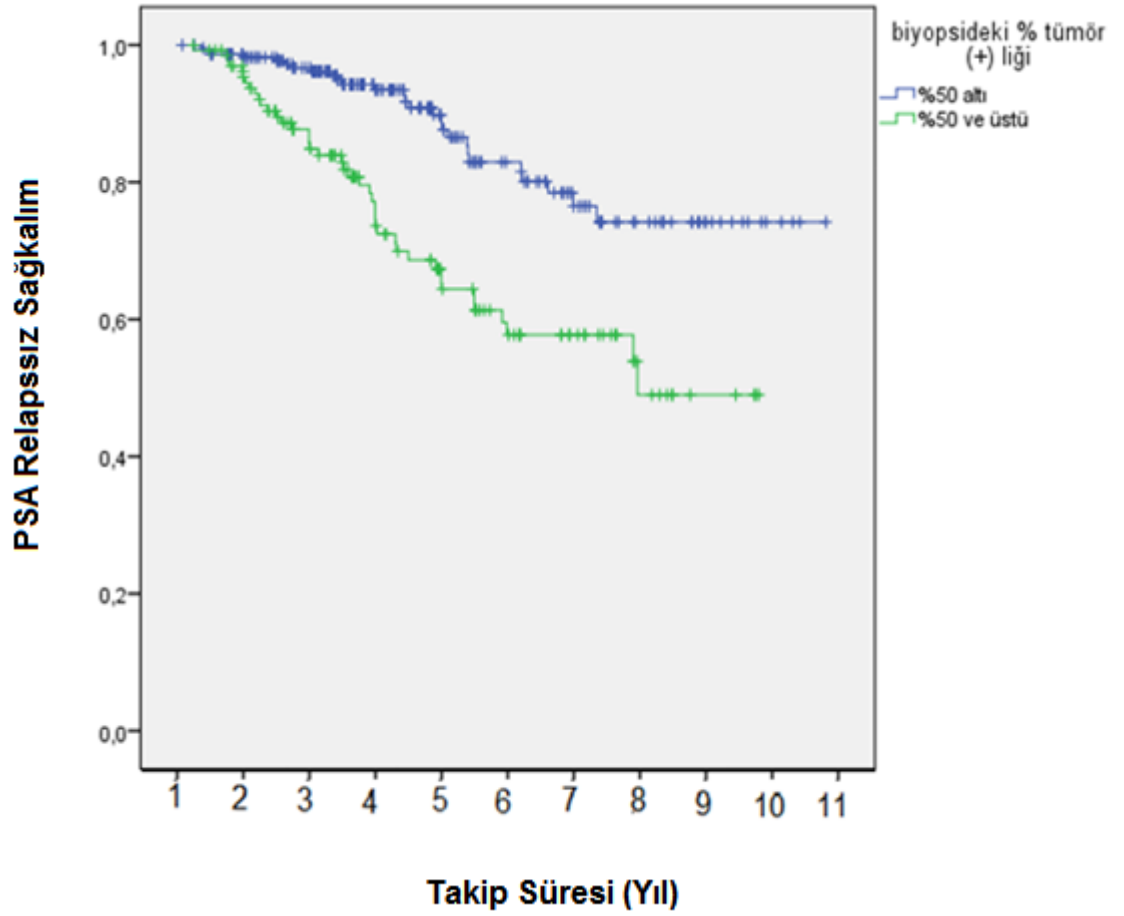
Çalışmadaki 690 hastanın 386'sının patoloji raporlarında alınan kor biyopsi sayısı ve pozitif kor biyopsi sayısına ait bilgilere ulaşılmıştır. Hastalardan alınan kor biyopsiler en az bir; en çok ise 23'dür. Yüz bir hastada tanı 10 kor biyopsiyle konulmuştur. Yetmiş dokuz hastada 12 kor, 36 hastada 8 kor, 33 hastada 11 kor, 31 hastada 6 kor, 29 hastada 9 kor biyopsi alınmıştır. On altı hastada 4 kor, 9 hastada 7 kor, 10 hastada 14 kor, 7 hastada 15 kor, 6 hastada 13 kor, 6 hastada 16 kor, 6 hastada 5 kor, 7 hastada 2 kor, 3 hastada 18 kor, 3 hastada 3 kor, 1'er hastada 1, 21, 22 ve 23'er korla tanılar konulmuştur.

Tümör pozitif kor biyopsi oranları incelendiğinde en az % 7.14 iken en çok % 100 olarak bulunmuştur. Tümör pozitif kor oranı [ $\frac{\text{Tümör pozitif kor}}{\text{toplam alınan kor}} \times 100$ ] 54 hastada % 100 iken 184 hastada % 50 ve üzerinde hesaplanmıştır.

Yapılan analizlerde pozitif kor biyopsi oranındaki her bir birim artış hem PSA relaps riskini (P= 0.039) hem de ölüm riskini (P= 0.00) % 2 oranında ve metastaz riskini ise % 2.5 oranında arttırmaktadır. Bir birim denildiğinde kor biyopsi oranının % 50'den % 51'e ya da % 20'den % 21'e gibi yüzdelerdeki artış akla gelmelidir.

#### **4.2.17 Toplam Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre PSA Relapsız Sağkalım**

Kor biyopsideki tümör yüzdesinin % 50'nin üzerinde olması PSA kontrol oranlarını belirgin olarak düşürmüştür (P < 0.001). Yüzde ellinin üzerinde ve altında sırasıyla PSA relapsız sağkalımlar sırasıyla % 72.8 ve % 99.8'dir. Yüzde ellinin üstünde 5 yıllık PSA relapsız sağkalım % 58 iken, toplam kor biyopsideki tümör yüzdesi % 50 altında ise relapsız sağkalım % 83 olarak bulunmuştur ve yıllara göre sağkalım grafiği şekil 4.17'de gösterilmiştir.



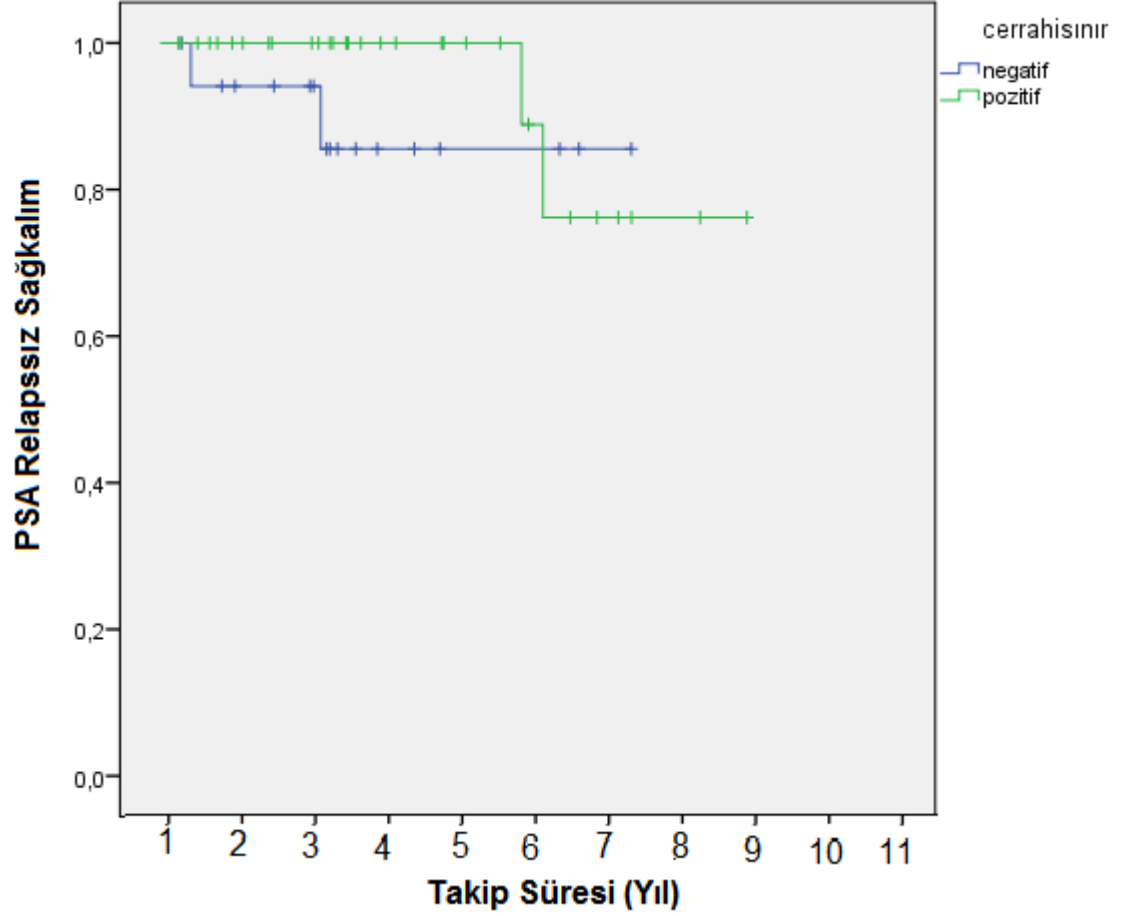
**Şekil 4.17.** Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre PSA Relapsiz Sağkalım

#### 4.2.17 Cerrahi Sınır Pozitifliğine Göre PSA Relapsiz Sağkalım

RP uygulanan hastaların patoloji raporları incelendiğinde RP sonrası kurtarma RT'si uygulanan 108 hastadan 37'sinde cerrahi sınır pozitifliği tespit edilirken, 21 hastada cerrahi sınırlar negatiftir. Elli hastada ise cerrahi sınırla ilgili bir bilgiye ulaşılamamıştır. Analizlerde cerrahi sınır durumu ile PSA relapsiz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $P=0.68$ ). CS pozitif hastalardaki 5 yıllık PSA relapsiz sağkalım % 89 iken, CS negatif hastalarda % 85.6'dır ve yıllara göre şekil 4.18'de gösterilmiştir. Cerrahi sınırı pozitif hastalardan 31 (% 84)'i yüksek riskli, 2'si düşük ve 2'si orta risklidir. Cerrahi sınırı negatif olan hastaların 18 (% 58)'i ise yüksek risklidir. Cerrahi sınırı pozitif olan 31 (% 84) hastada perinöral invazyon varken, cerrahi sınırı



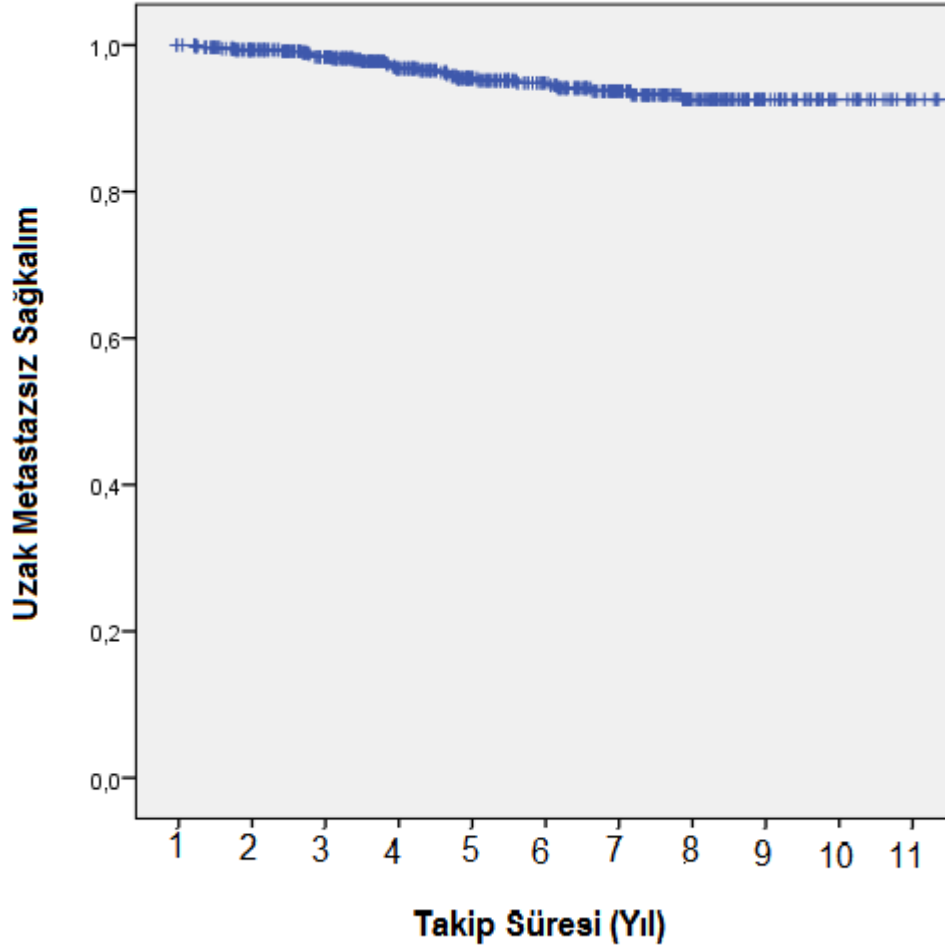
negatiflerde perinöral invazyon 14 (% 66) hastada söz konusudur. Cerrahi sınır pozitifliğinin ise genel sağkalıma yansımaları olmamıştır (P= 0.88).



**Şekil 4.18** Cerrahi Sınır Durumuna Göre PSA Relapsiz Sağkalım

#### 4.2.18 Uzak Metastazsız Sağkalım

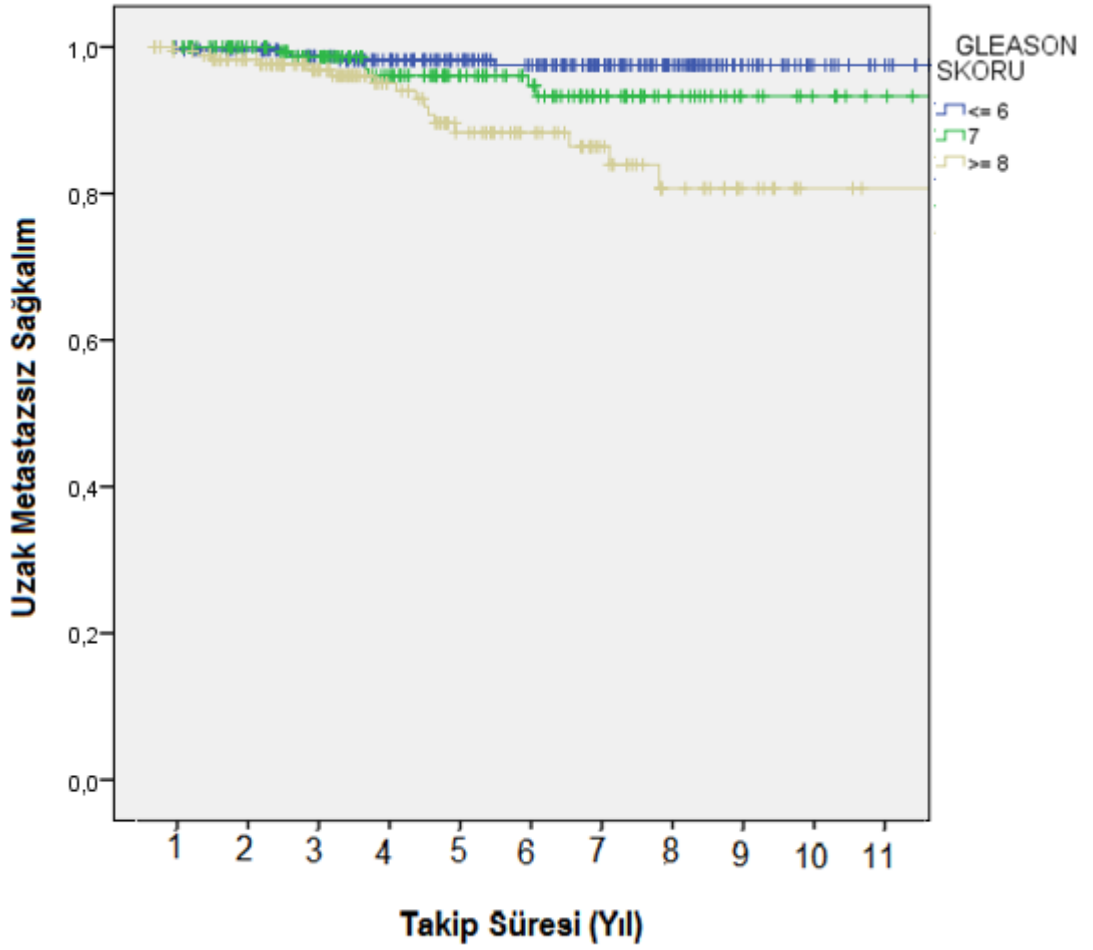
Uzak metastazsız sağkalımlar 5 ve 10 yıllık sırasıyla % 94.8 ve %92.6'dır. Şekil 4.19'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.19** Uzak Metastazsız Sağkalım

#### **4.2.20 Gleason Skoruna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım**

Gleason Skoru 8-10 olan grup metastazsız sağkalım açısından GS 7'ye göre ( $P= 0.029$ ); GS 2-6'ya göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde kötüdür ( $P<0.001$ ). GS 7 ve  $GS \leq 6$  grupları arasında fark bulunamamıştır ( $P= 0.14$ ). GS 6 ve altındaki hiçbir hastada uzak metastaz gelişmemiştir. GS 2-6 grubunda 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalımlar % 97.5, GS 7 olanlarda 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalımlar % 96 ve % 93.3 iken GS 8-10 olanlarda % 88.3 ve %80.7'dir ve şekil 4.20'de yıllara göre metastazsız sağkalım gösterilmiştir.



**Şekil 4.20** Gleason Skoruna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

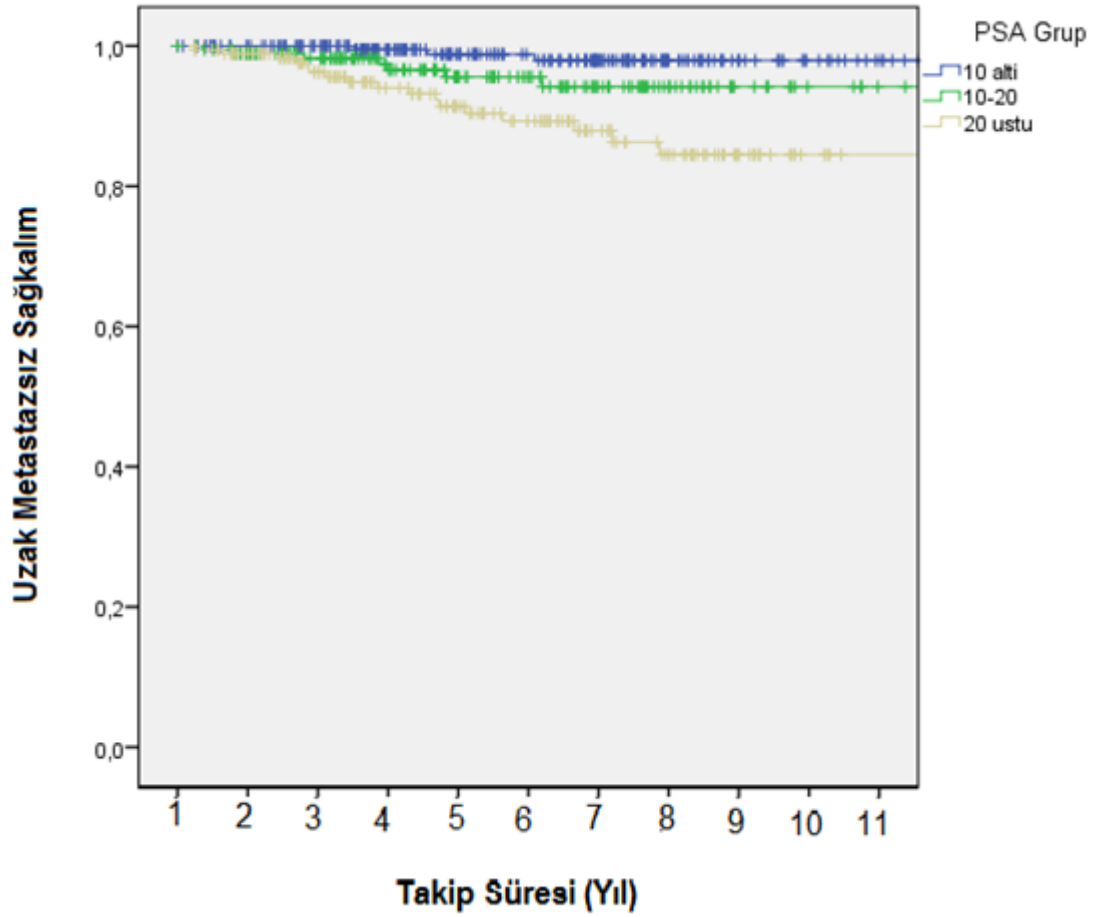
#### 4.2.21 Tanı Anı PSA Değerine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

PSA'sı 20'nin üzerindeki grupta diğer gruplara göre uzak metastazsız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı daha kötüyken; PSA 10-20 olanlar, PSA <10 olanlardan daha kötü olmakla birlikte istatistiksel fark söz konusu değildir. Şekil 4.21'de yıllara göre sağkalım grafiği ve tablo 4.10 ve 4.11'de ise sağkalım oranları ve anlamlılık tabloları gösterilmiştir.

**Tablo 4.10** PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım Oranları

Tanı PSA	5 yıl	10 yıl
<10	% 98.8	% 98
10-20	% 95.6	% 94
>20	% 89	% 84.5

PSA: Prostat Spesifik Antijen



**Şekil 4.21** Tanı Anı PSA Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

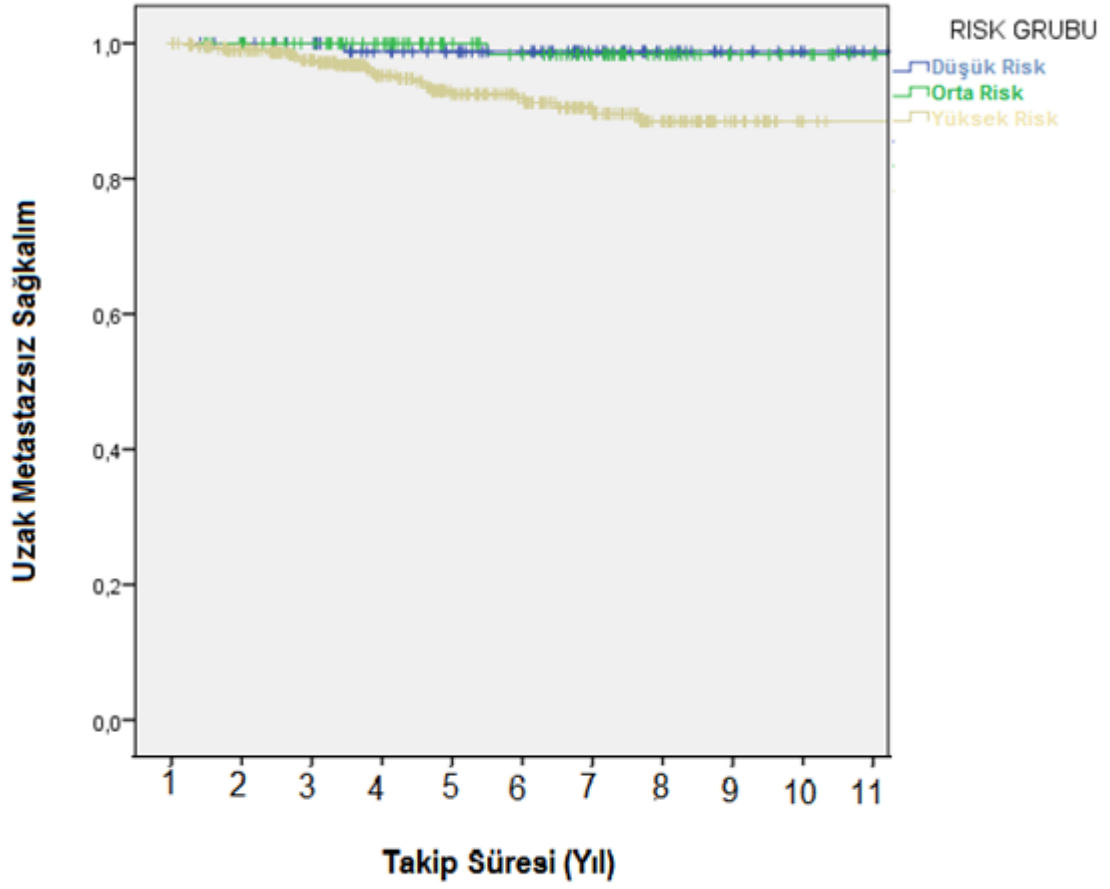
**Tablo 4.11. PSA'ya Göre Uzak Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı**

<b>Tamı PSA</b>	<b>&lt; 10</b>	<b>10-20</b>	<b>&gt;20</b>
<b>&lt; 10</b>	-	P= 0.06	P < 0.001
<b>10-20</b>	P= 0.06	-	P= 0.048
<b>&gt;20</b>	P < 0.001	P= 0.048	-

PSA: Prostat Spesifik Antijen

#### **4.2.22 Risk Gruplarına Göre Uzak Metastazsız Sağkalım**

Yüksek riskli hastalarda uzak metastazsız sağkalım hem orta risklilerden (P= 0.009) hem de düşük risklilerden (P= 0.013) kötü çıkmıştır. Orta risklilerle düşük riskliler arasında istatistiksel bir fark oluşmamıştır (P= 0.96). Düşük riskli hastalarda 5 yıllık metastazsız sağkalım % 98.8, orta risk grubunda % 98.3 ve yüksek risk grubunda ise 5 ve 10 yıllık sağkalımlar % 92.5 ve % 88.4'dür ve şekil 4.22'de yıllara göre gösterilmiştir.



**Şekil 4.22** Risk Gruplarına Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

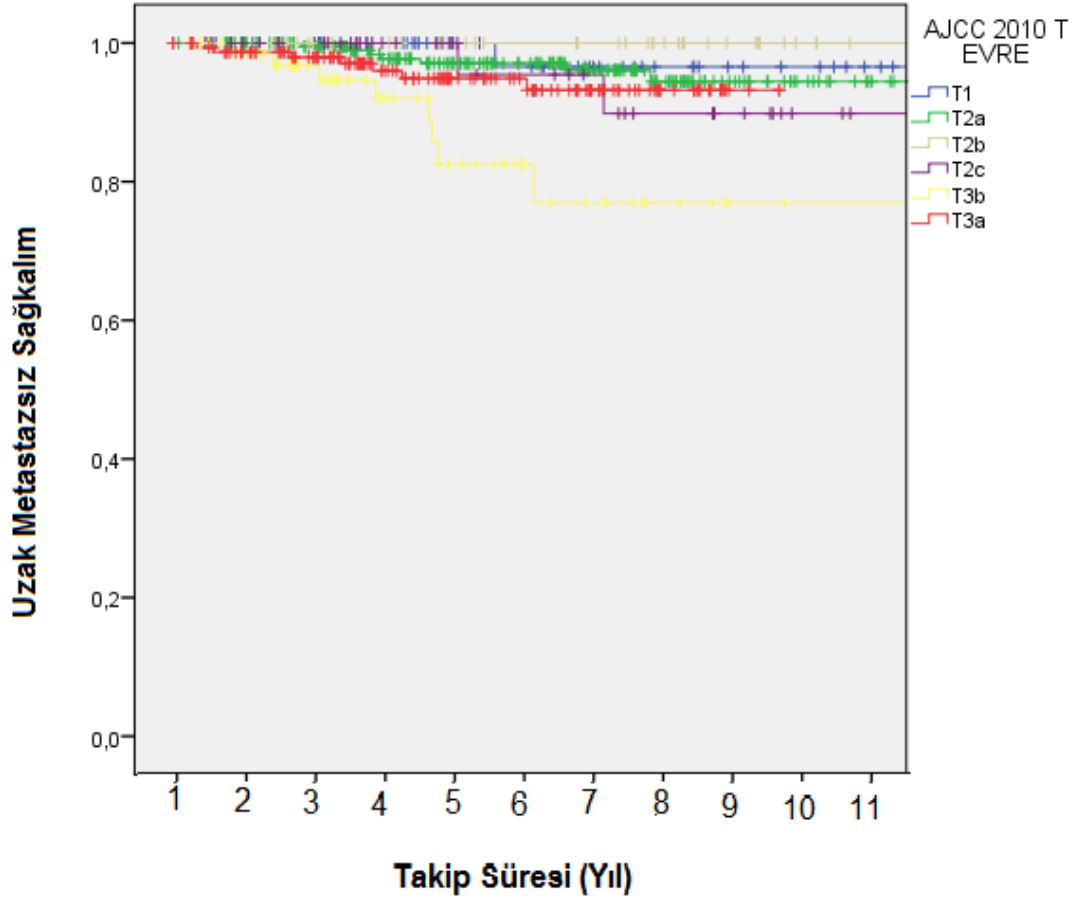
#### 4.2.23 T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

En kötü sonuçlar T3b olan hastalarda bulunmuştur. Tablo 4.12'de yıllara göre metastazsız sağkalım oranları ve tablo 4.13'de birbirlerine göre olan anlamlılıklar gösterilmiştir. Şekil 4.23'de yıllara göre sağkalımı şekil mevcuttur.

**Tablo 4.12.** T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım Oranları

<b>T evresi</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>T 1</b>	% 96.6	% 96.6
<b>T2a</b>	% 97	% 94.4
<b>T2b</b>	% 100	-
<b>T2c</b>	% 95.5	% 90
<b>T3a</b>	% 95	% 93
<b>T3b</b>	% 82.5	% 77

:



**Şekil 4.23** T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

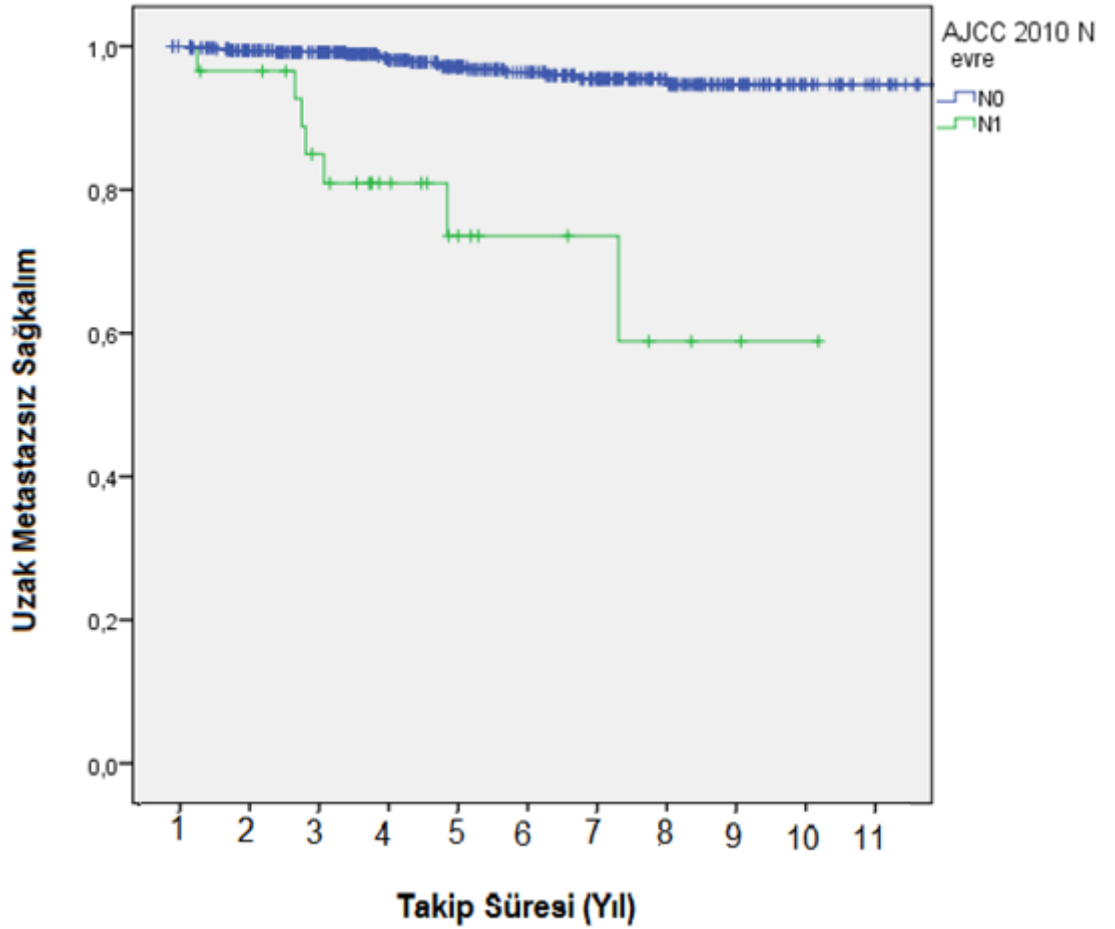
**Tablo 4.13.** T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı

	T1	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b
T1	-	P= 0.6	P= 0.37	P= 0.4	P= 0.3	P= 0.01
T2a	P= 0.6	-	P= 0.2	P= 0.6	P= 0.2	P < 0.001
T2b	P= 0.3	P= 0.2	-	P= 0.1	P= 0.1	P= 0.006
T2c	P= 0.4	P= 0.6	P= 0.1	-	P= 0.07	P= 0.07
T3a	P= 0.3	P= 0.2	P= 0.13	P= 0.8	-	P= 0.02
T3b	P < 0.001	P= 0.006	P= 0.006	P:= 0.07	P= 0.02	-



#### 4.2.24 Lenf Nodu Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

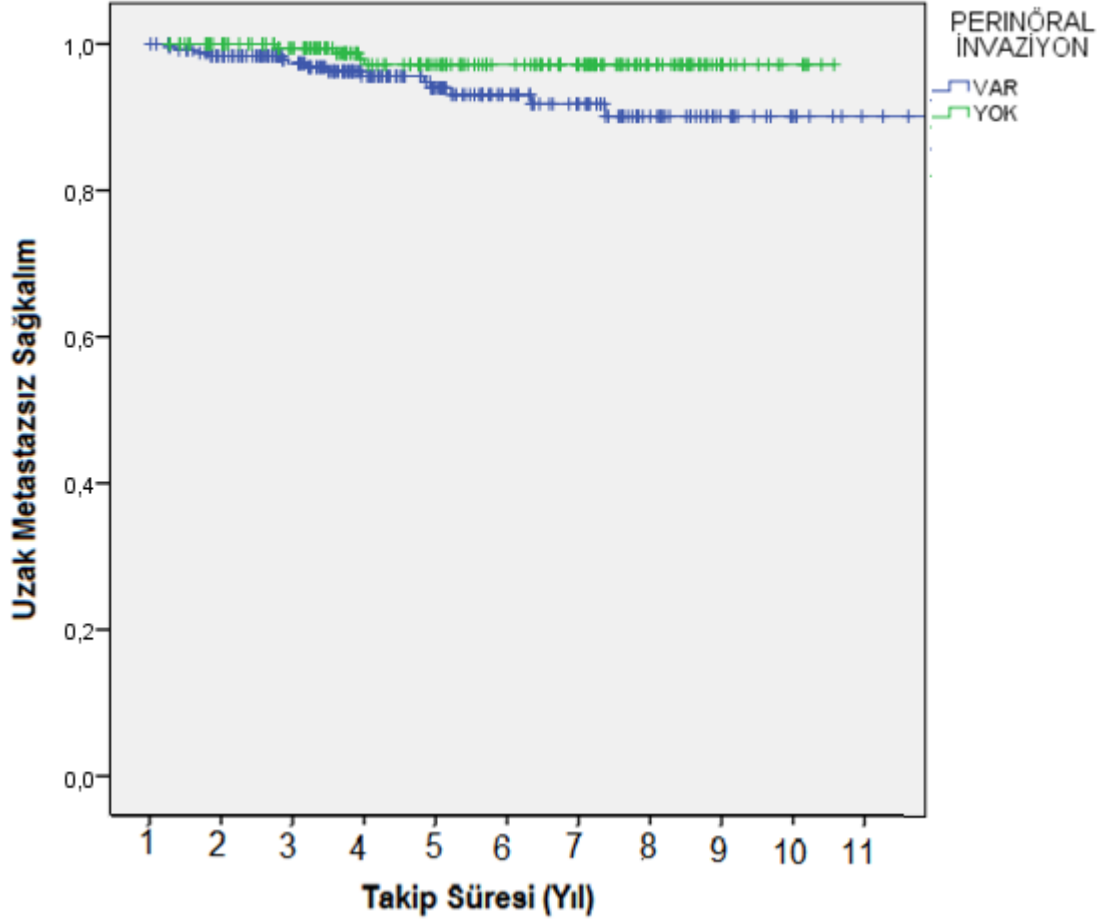
Lenf nodu pozitifliği uzak metastazsız sağkalımı belirgin olarak etkilemiştir ( $P < 0.001$ ). LN negatif hastalardaki 5 ve 10 yıllık uzak metastazsız sağkalım % 96.4 ve % 94.7 olarak hesaplanmıştır. Uzak metastazsız sağkalım analizleri 29 LN pozitif hasta ve 7 gerçekleşen metastaz üzerinden yapıldığı için LN pozitif hastalardaki 5 ve 10 yıllık analizlerde çok az sayıda hasta mevcuttur. Bu bilgiler de akılda tutularak LN pozitif hastalardaki 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalımlar ise %73.6 ve % 59 olarak bulunmuş ve yıllara göre şekil 4.24'de gösterilmiştir.



Şekil 4.24 N Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

#### 4.2.25 Tanı Anı Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

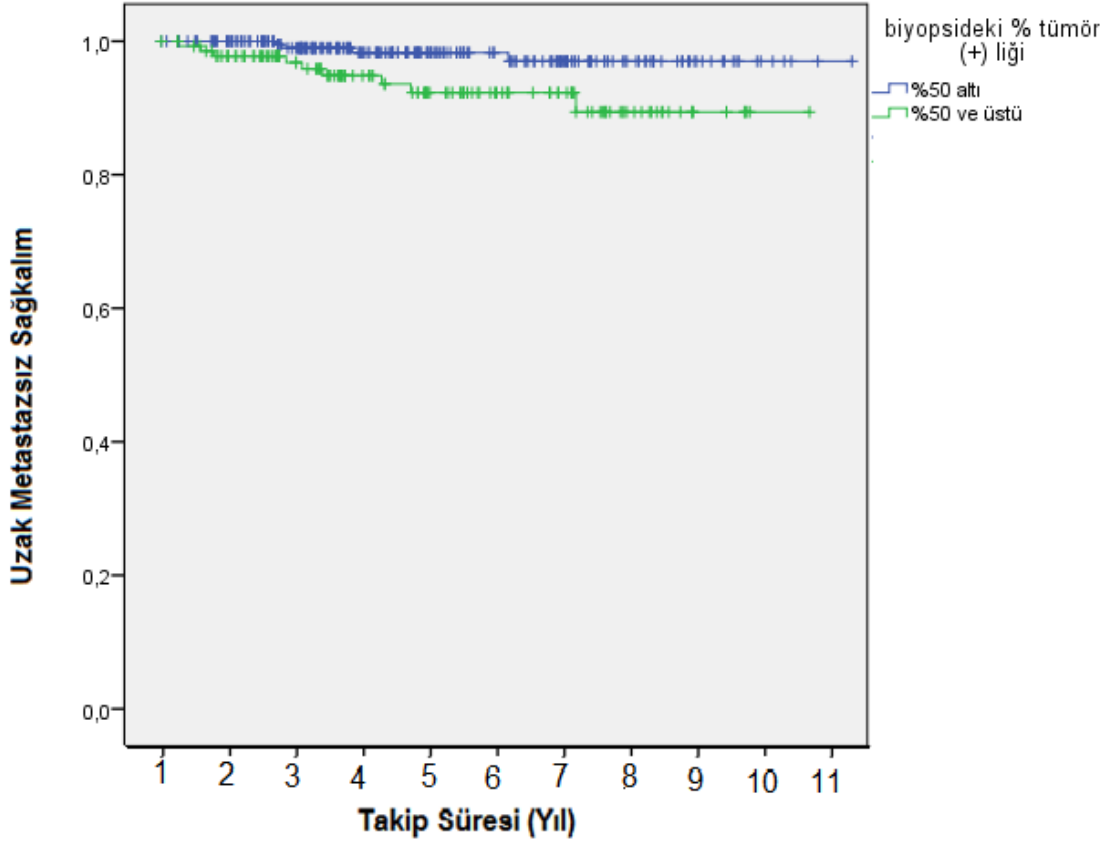
Perinöral invazyon varlığında uzak metastazsız sağkalım, perinöral invazyon olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde kötü çıkmıştır (P= 0.036). Perinöral invazyon pozitif olanlarda 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalımlar % 93 ve % 90 iken PNI negatiflerde 5 yıllık metastazsız sağkalım %97'dir. PNI negatiflerde henüz 10 yılını tamamlayan hasta yoktur.



Şekil 4.25 Tanı Anı Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

#### 4.2.26 Kor Biyopsideki Tümör Yüzdesine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

Kor biyopsideki tümör yüzdesinin % 50'nin üzerinde olması durumunda metastazsız sağkalım oranları % 50'nin altında olanlara göre kötüleşmiştir (P=0.015). Beş ve on yıllık uzak metastazsız sağkalımlar sırasıyla % 92.3 ve %89.4; tümör yüzdesi % 50 altındaysa sırasıyla % 98.3 ve % 97 (P= 0.01)'dir.



Şekil 4.26 Kor Biyopsi Yüzdesine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

#### 4.2.26 Risk Gruplarına Göre Hormonal Tedavi Kullanımı

Kurtarma RT'si uygulananlar haricindeki definitif RT ve beraberinde hormonal blokaj uygulanan hastalar risk gruplarına göre ayrılıp total androjen blokajı kullanma süreleri analiz edilmiş ve tablo 4.14'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.14** Risk Gruplarına Göre Definitif RT Uygulanan Hastalardaki Hormonal Blokaj Süreleri

Risk Grupları	9 ay TAB ❖	1 Yıl TAB	1-2 Yıl TAB	> 2 Yıl TAB	Süresi Bilinmeyen	Hasta Sayısı
Düşük	66 (%64)	3 (%3)	3 (%3)	7(%6.5)	14(%13.5)	103(%17.5)
Orta	81(%71.5)	9 (%8)	3 (%2.5)	5 (%4.4)	15(%13.6)	113(%19.7)
Yüksek	146(%40)	43(%12)	16 (%4.4)	110(%30.2)	49(%13.4)	364(%62.8)

❖ Sayı/Yüzde TAB: Total AndrojenBlokajı

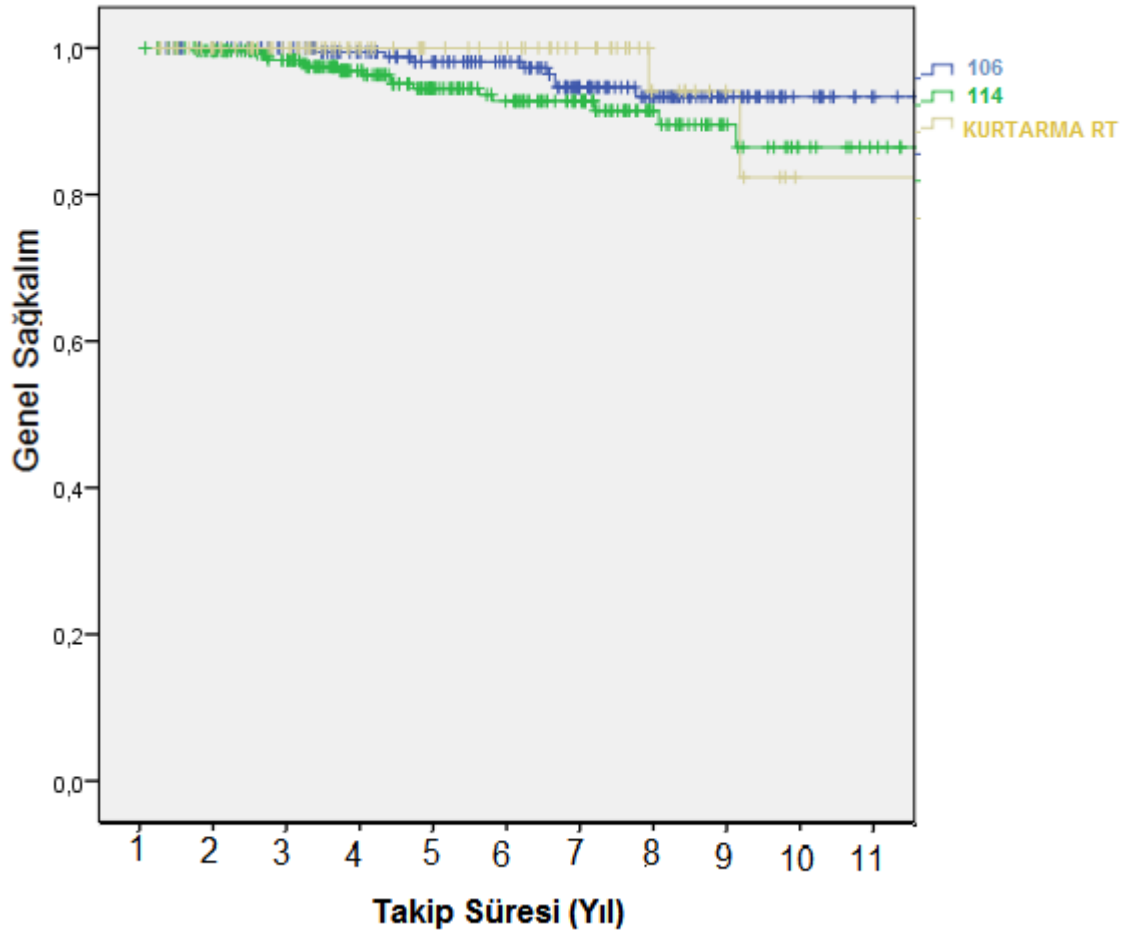
Protokol 106 ve protokol 114 biraraya getirilerek oluşturulan definitif RT ve HT kolunda hem yüksek risk grubunda hem de Gleason 8-10 grubunda 9 ay ve  $\geq 1$  yıl üzerinde HT kullanımının genel sağkalıma yansımaya bakılmıştır. Gleason 8-10 olan hastalarda 9 ay TAB veya  $\geq 1$  yıl TAB kullanımı genel sağkalım ( $P=0.16$ ), PSA relapsız sağkalım ( $P=0.45$ ) ve metastazsız sağkalım açısından fark yaratmamıştır ( $P=0.71$ ). D'Amico yüksek risk grubunda ise 1 yıl ve üzerinde TAB kullananlarda daha düşük genel sağkalım oranları açısından trend söz konusuken ( $P=0.05$ ), PSA relapsız sağkalım daha uzun süre TAB kullananlarda daha kötü çıkmıştır ( $P=0.03$ ). Metastazsız sağkalım açısından yüksek risk grubunda TAB kullanım sürelerine göre bir fark oluşmamıştır ( $P=0.4$ ).

#### 4.2.27 Tedavi Protokollerine Göre Sonuçlarımız

Tedavi protokolleri açısından genel sağkalıma yansıyan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sağkalım oranları, sağkalım ve sağkalım anlamlılığı tablo 4.14 ve 4.15 ve şekil 4.27'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.15** Protokollere Göre Genel Sağkalım Oranları

Protokol	5 Yıl (%)	10 Yıl (%)
106	% 98	% 93
114	% 93.6	% 86.5
Kurtarma RT	% 100	% 82.4



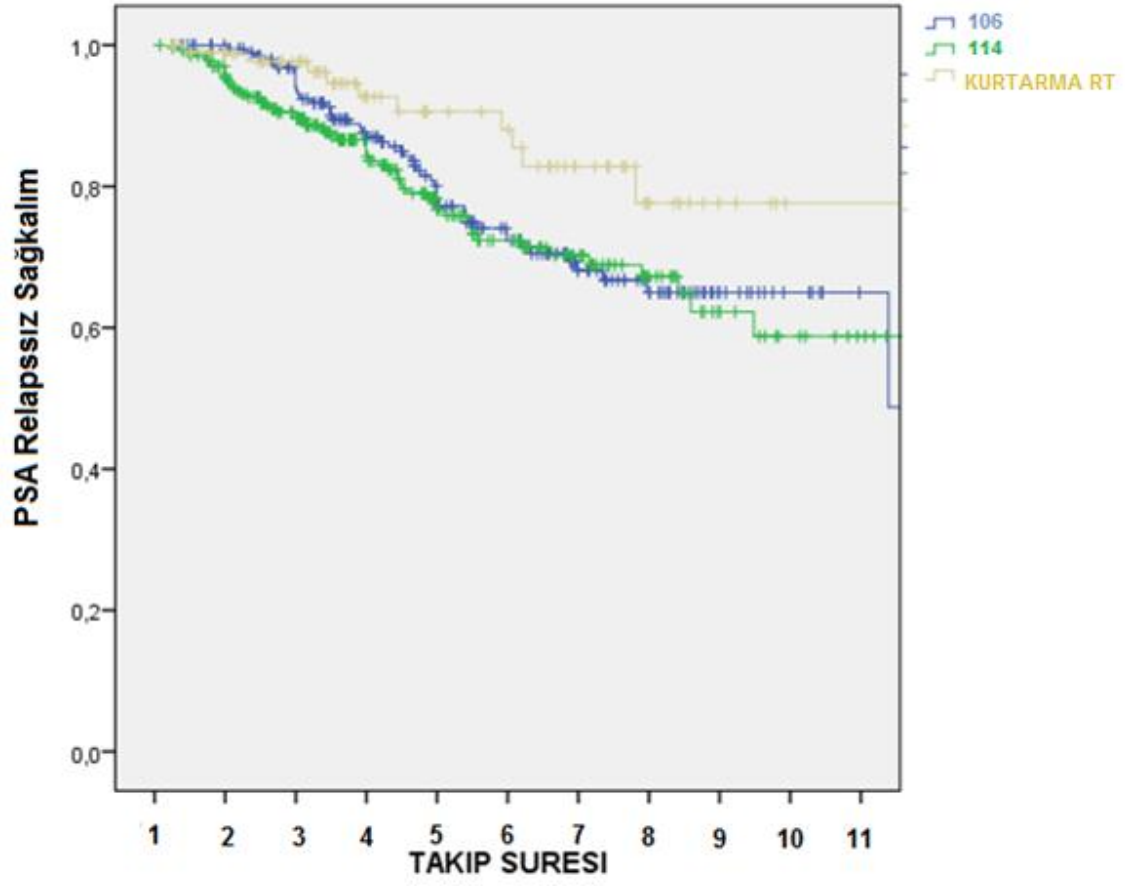
**Şekil 4.27** Tedavi Protokolüne Göre Genel Sağkalım

**Tablo 4.16** Tedavi Protokollerine Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı

	<b>Protokol 106</b>	<b>Protokol 114</b>	<b>Kurtarma RT'Sİ</b>
<b>Protokol 106</b> (P değeri)	-	0.09	0.87
<b>Protokol 114</b> (P değeri)	0.09	-	0.2
<b>Kurtarma RT</b> (P değeri)	0.87	0.2	-

RT: Radyoterapi PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSA relapssız sağkalım açısından ise sadece protokol 114 ve cerrahi sonrası kurtarma RT'si arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark kurtarma RT'si lehinedir (P= 0.025). Tablo 4.16 ve 4.17'de yıllara göre PSA relapssız sağkalım oranları ve anlamlılığı ve şekil 4.28'de sağkalım grafiği gösterilmiştir.



**Şekil 4.28** Tedavi Protokolüne Göre PSA Relapsiz Sağkalım

**Tablo 4.17** Protokollere Göre PSA Relapssız Sağkalım Anlamlılığı

	<b>Protokol 106</b>	<b>Protokol 114</b>	<b>Kurtarma RT'si</b>
<b>Protokol 106</b> (p değeri)	-	0.59	0.058
<b>Protokol 114</b> (p değeri)	0.59	-	0.025
<b>Kurtarma RT</b> (p değeri)	0.058	0.025	-

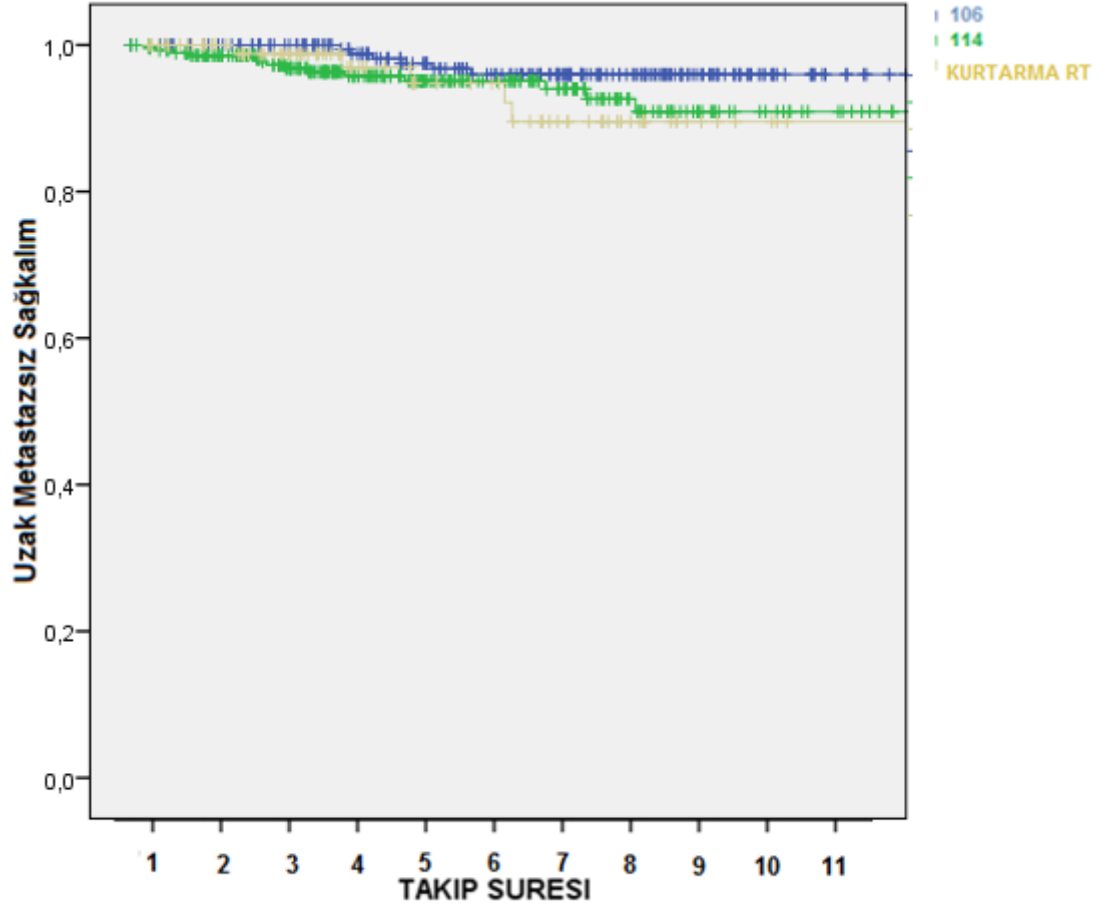
PSA: Prostat Spesifik Antijen

Metastazsız sağkalımlar açısından protokoller arası fark bulunmamıştır. Ayrıca kurtarma RT'si uygulanan hastalar cerrahi sınır pozitiflik ya da negatiflik durumuna göre metastazsız sağkalım açısından incelenmiş ve ikisi arasında 5 yıllık metastazsız sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır. CS negatif ve pozitif hiçbir hastada uzak metastaz gelişmemiştir. Şekil 4.29 ve tablo 4.18 ve 4.19'da protokollere göre uzak metastazsız sağkalımlar ve anlamlılık durumları gösterilmiştir.

**Tablo 4.18** Protokollere Göre Metastazsız Sağkalım Oranları

<b>Protokol</b>	<b>5 Yıl (%)</b>	<b>10 Yıl (%)</b>
<b>106</b>	% 96	% 96
<b>114</b>	% 95	% 91
<b>Kurtarma RT</b>	% 94.8	% 89.5





Şekil 4.29 Tedavi Protokolüne Göre Metastazsız Sağkalım

**Tablo 4.19** Protokollere Göre Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı

	<b>Protokol 106</b>	<b>Protokol 114</b>	<b>Kurtarma RT'Si</b>
<b>Protokol 106</b> (p değeri)	-	0.1	0.1
<b>Protokol 114</b> (p değeri)	0.1	-	0.88
<b>Kurtarma RT</b> (p değeri)	0.1	0.88	-

**4.2.28 Definitif RT ve HT Uygulanan Hastalardaki Sonuçlarımız  
(Protokol 106 ve 114 Birarada İncelendiğinde )**

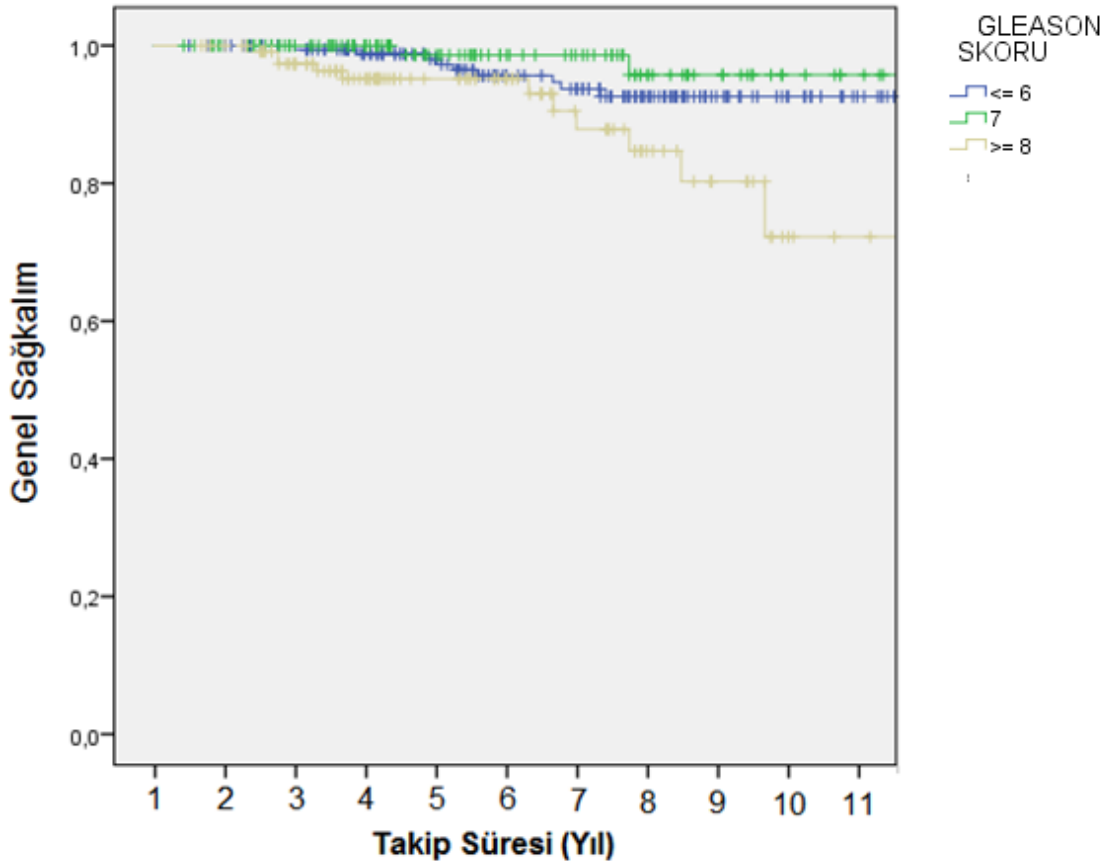
Çalışmamızdaki protokol 106 ve protokol 114 hastaları birleştirilmiş ve RT ile beraber Hormonoterapi alan hastalar olarak ayrıca incelenmiştir. Bu grupta toplam 534 hasta üzerinden genel sağkalım analizi yapılarak 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar % 95.5 ve % 90 olarak bulunmuştur. Beş ve on yıllık PSA relapssız sağkalımlar ise sırasıyla % 72 ve % 61 olarak hesaplanmıştır. Sırasıyla uzak metastazsız sağkalım oranları da % 95,3 ve % 93.4'dür.

Gleason skorlarına göre genel sağkalıma bakıldığında GS 2-6 ve GS 7 arasında fark bulunmazken (P= 0.56), GS 8-10 olan hastaların hem GS 7 (P=0.015 ) hem de GS 2-6 (P= 0.018) olanlara göre sağkalımları kötü çıkmıştır.

Tablo 4.20 ve 4.21'de sırasıyla yıllara göre sağkalım oranları ve sağkalım anlamlılığı ve şekil 4.30'da sağkalım grafiği gösterilmiştir.

**Tablo 4.20** Definitif RT ve HT Uygulanan Hastalarda GS'na göre Genel Sağkalımlar

<b>Gleason Skor</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>≤ 6</b>	% 96	% 94
<b>7</b>	% 98	% 94.5
<b>8-10</b>	% 93	% 74



**Şekil 4.30** Protokol 114 ve 106 'daki Gleason Skorlarına Göre Genel Sağkalım

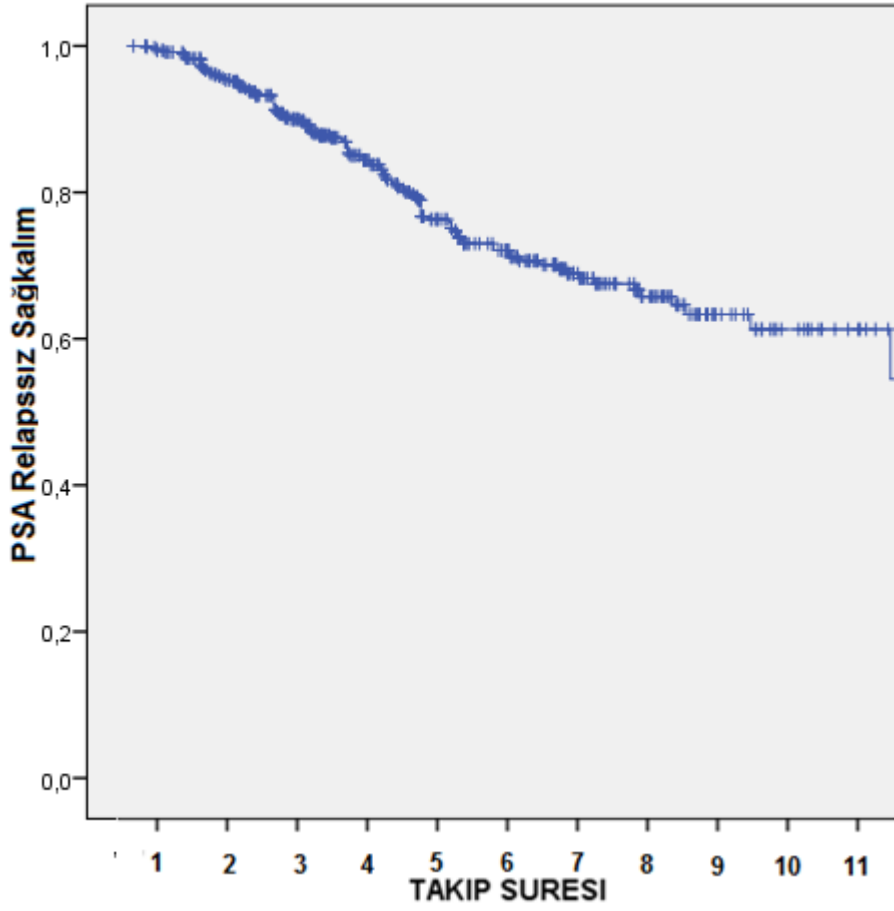
**Tablo 4.21** Definitif RT ve HT Uygulananlardaki GS'na göre Genel Sağkalım Anlamlılığı

GLEASON SKORU	≤ 6	7	≥ 8
≤ 6	-	P= 0.56	P= 0.028
7	P= 0.56	-	P= 0.015
≥ 8	P= 0.018	P= 0.015	-

Bu gruptaki hastaların Gleason skorlarına göre PSA relapssız sağkalım oranlarına bakıldığında GS 2-6 ve GS 7'nin birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı (P= 0.84) bulunmuştur. GS 8-10'nun ise hem GS 2-6 olanlardan (P < 0.001) hem de GS 7 olanlardan (P= 0.001) istatistiksel olarak farklı ve daha kötü olduğu bulunmuştur. Tablo 4.19'da ve 4.20'de sağkalım oranları ve sağkalım anlamlılığı ve şekil 4.31'da sağkalım grafiği gösterilmiştir.

**Tablo 4.22** Gleason Skoruna Göre PSA Relapssız Sağkalım Oranları

<b>Gleason Skor</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>≤ 6</b>	% 80	% 64
<b>7</b>	% 76	% 70
<b>8-10</b>	% 50.6	% 47.4



**Şekil 4.31** Protokol 114 ve 106 'daki Gleason Skorlarına PSA Relapsiz Sağkalım

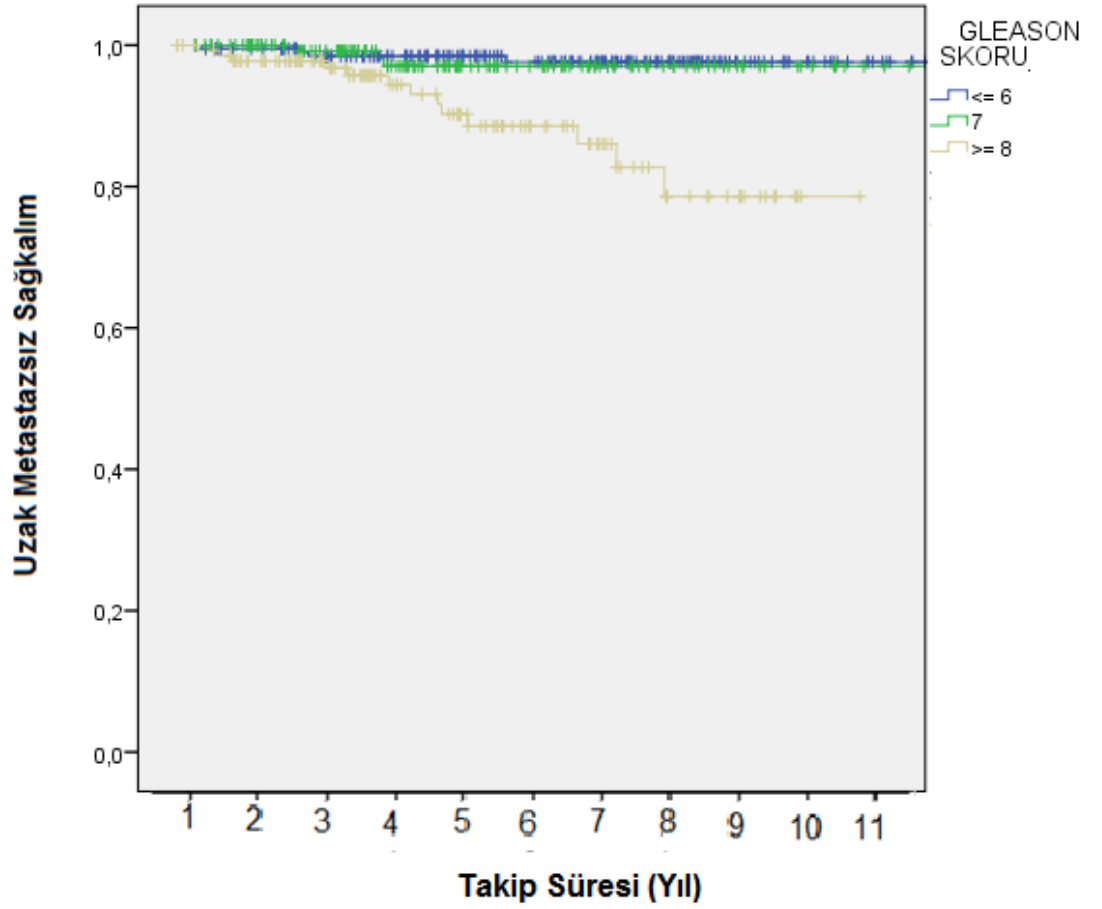
**Tablo 4.23** Gleason Skoruna Göre PSA Relapsiz Sağkalım Açısından Anlamlılık

<b>GLEASON SKORU</b>	<b>≤ 6</b>	<b>7</b>	<b>≥ 8</b>
<b>≤ 6</b>	-	P= 0.84	P < 0.001
<b>7</b>	P= 0.84	-	P= 0.001
<b>≥ 8</b>	P < 0.001	P= 0.001	-

Hastalar Gleason skorlarına göre metastazsız sağkalım açısından incelendiğinde GS 8-10 grubundakiler hem GS 7'den (P= 0.004) hem de GS 2-6'dakilerden kötüdür (P < 0.001). GS 7 ve GS 2-6 grupları arasında ise istatistiksel bir fark oluşmamıştır (P= 0.54). Tablo 4.24 ve 4.25 'de yıllara göre metastazsız sağkalım ve anlamlılıkları, şekil 4.32'da ise sağkalımı gösterilmiştir.

**Tablo 4.24** Gleason Skoruna Göre Metastazsız Sağkalım Oranları

<b>Gleason Skor</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>≤ 6</b>	% 98	% 98
<b>7</b>	% 97	% 97
<b>8-10</b>	% 88	% 78



**Şekil 4.32** Protokol 114 ve 106 'daki Gleason Skorlarına Göre Metastazsız Sağkalım

**Tablo 4.25** GS Göre Metastazsız Sağkalım Açısından Anlamlılık

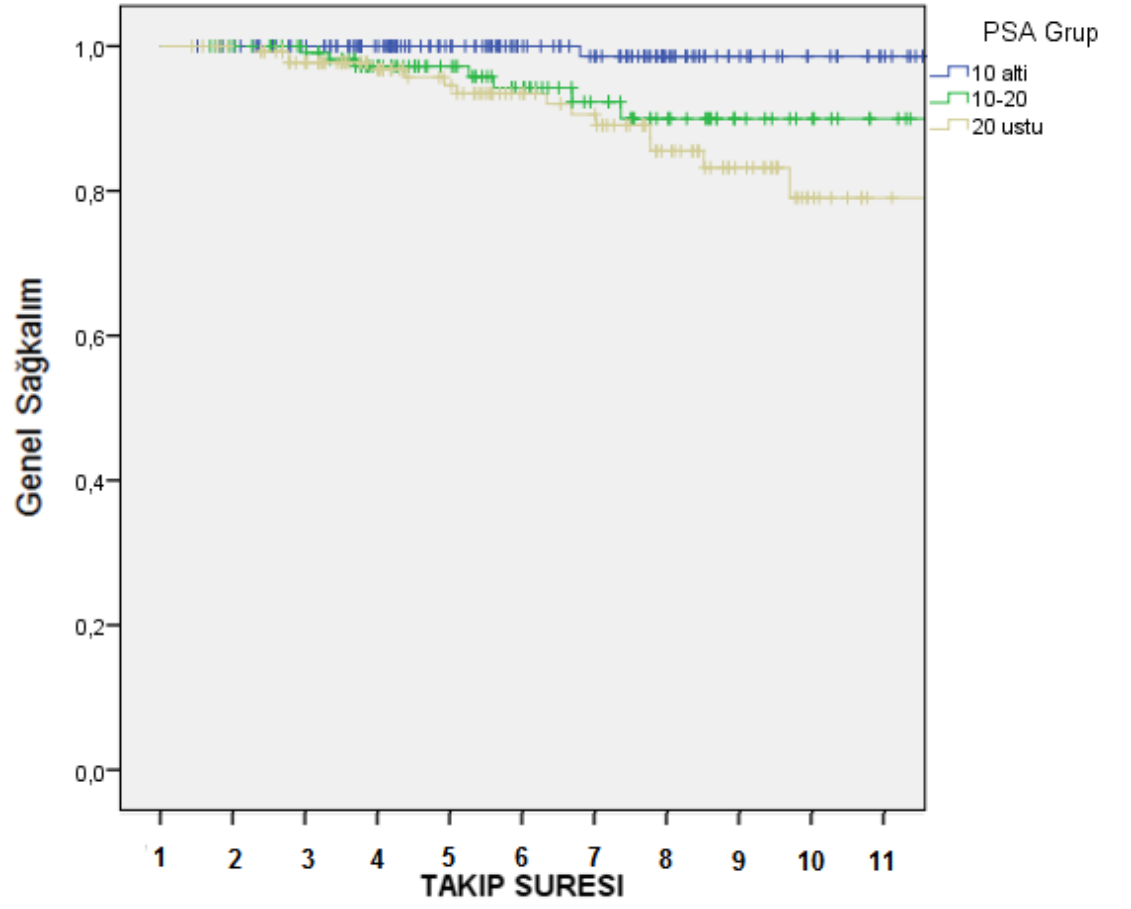
<b>GLEASON SKORU</b>	<b>≤ 6</b>	<b>7</b>	<b>≥ 8</b>
<b>≤ 6</b>	-	P= 0.76	P < 0.001
<b>7</b>	P= 0.76	-	P= 0.005
<b>≥ 8</b>	P < 0.001	P= 0.005	-



PSA durumlarına göre hastalar incelendiğinde PSA < 10 ng/ml olanların genel sağkalımları hem PSA 10-20 ng/ml'den (P= 0.008) hem de PSA > 20 ng/ml'den iyidir (P < 0.001). Son iki grubun ise genel sağkalımları birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (P= 0.28). Tablo 4.26 ve 4.27'de sırasıyla yıllara göre sağkalım oranları ve anlamlılığı, şekil 4.33'de ise sağkalım grafiği gösterilmiştir.

**Tablo 4.26** PSA'ya Göre Genel Sağkalım Oranları

<b>PSA (ng/ml)</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>&lt; 10</b>	% 100	% 98.6
<b>10-20</b>	% 94	% 90
<b>&gt; 20</b>	% 93.5	% 79



**Şekil 4.33** Protokol 114 ve 106 'daki PSA Durumuna Göre Genel Sağkalım

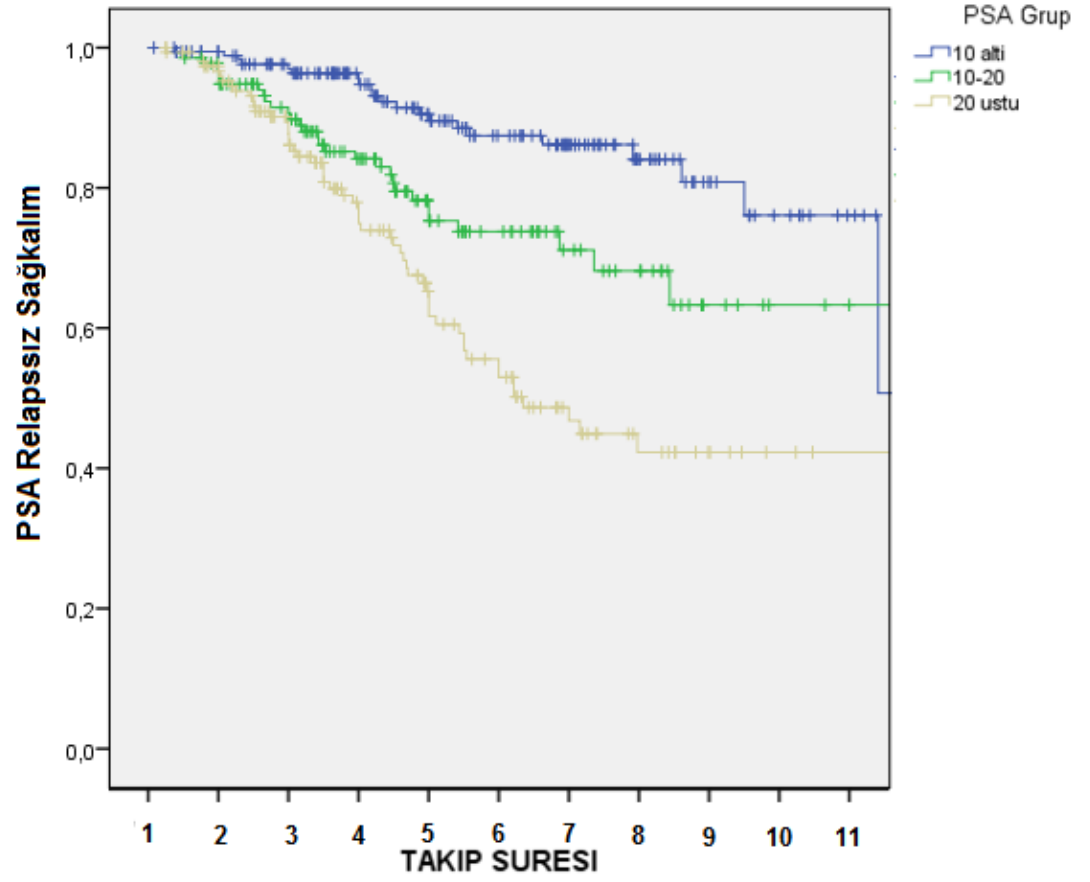
**Tablo 4.27** PSA'ya Göre Genel Sağkalım Anlamlılığı

Tanı PSA	< 10	10-20	>20
< 10	-	P= 0.008	P < 0.001
10-20	P= 0.008	-	P= 0.28
> 20	P < 0.001	P= 0.28	-

PSA gruplarına göre relapssız sağkalım oranları her üçünde de artan PSA ile ters orantılı olacak şekilde istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. PSA > 20 ng/ml olanların hem PSA 10-20 ng/ml'den (P= 0.007) hem de PSA < 10 ng/ml olanlardan PSA kontrolleri kötü çıkmıştır (P < 0.001).

**Tablo 4.28** PSA'ya Göre Relapssız Sağkalım Oranları

<b>PSA (ng/ml)</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>&lt; 10</b>	% 87.5	% 76
<b>10-20</b>	% 74	% 63
<b>&gt; 20</b>	% 53	% 42



**Şekil 4.34** Protokol 114 ve 106 'da PSA Durumuna Göre PSA Relapsız Sağkalım

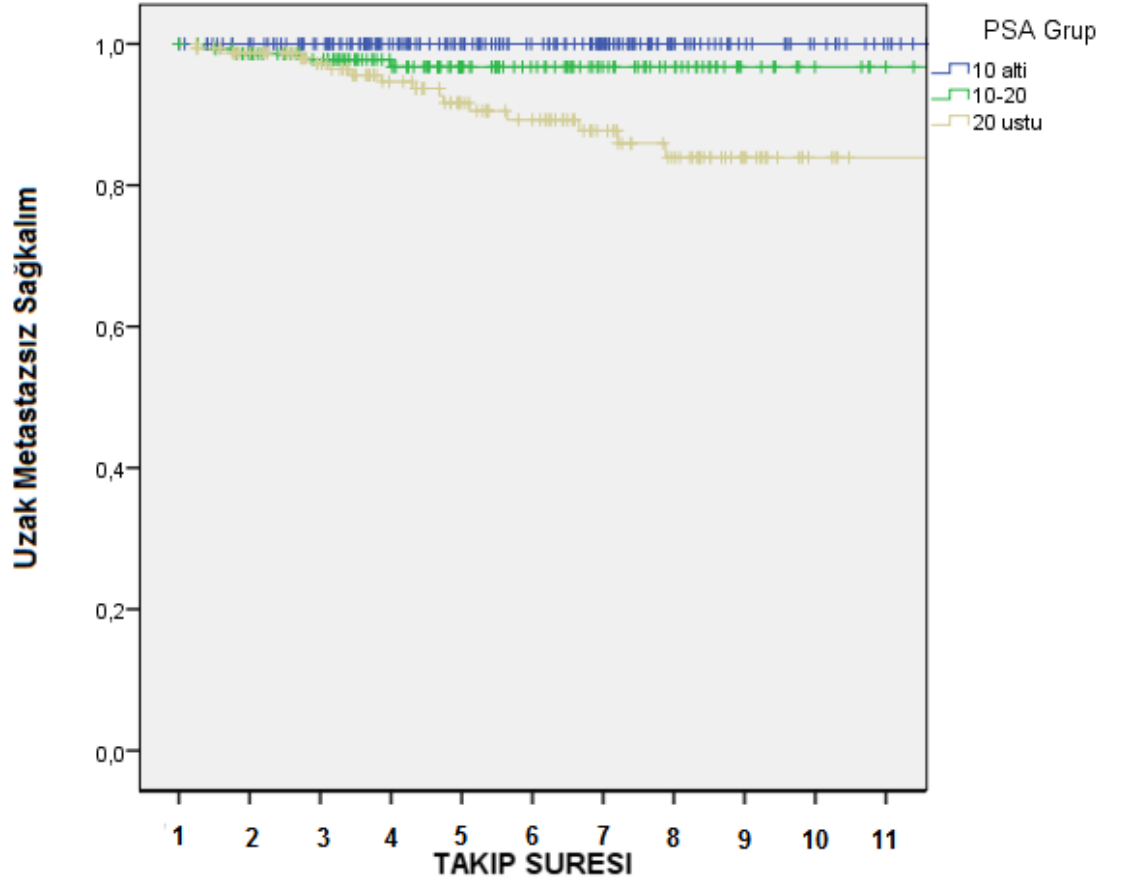
**Tablo 4.29** PSA'ya Göre Relapsız Sağkalım Anlamlılığı

Tanı PSA	< 10	10-20	>20
< 10	-	P= 0.004	P < 0.001
10-20	P= 0.004	-	P= 0.007
>20	P < 0.001	P= 0.007	-

PSA durumlarına göre metastazsız sağkalım açısından bakıldığında PSA>20 ng/ml olanlar istatistiksel açıdan hem PSA <10 ng/ml olanlardan (P<0.001) hem de PSA 10-20 ng/ml olanlardan kötüdür (P=0.01). PSA <10 ng/ml olanlar ise PSA 10-20 ng/ml olanlara göre metastazsız sağkalım açısından iyi olmakla birlikte arada trend söz konusudur (P=0.05). Birbirlerine göre anlamlılıkları tablo 4.31'de gösterilmiştir. Ayrıca yıllara göre metastazsız sağkalım oranları tablo 4.30'de ve sağkalım grafiği de sekil 4.35'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.30** Protokol 114 ve 106'da PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım

<b>PSA (ng/ml)</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>&lt; 10</b>	% 100	% 100
<b>10-20</b>	% 97.5	% 97.5
<b>&gt; 20</b>	% 89	% 83



**Şekil 4.35** Protokol 114 ve 106 'daki PSA Durumuna Göre Metastazsız Sağkalım

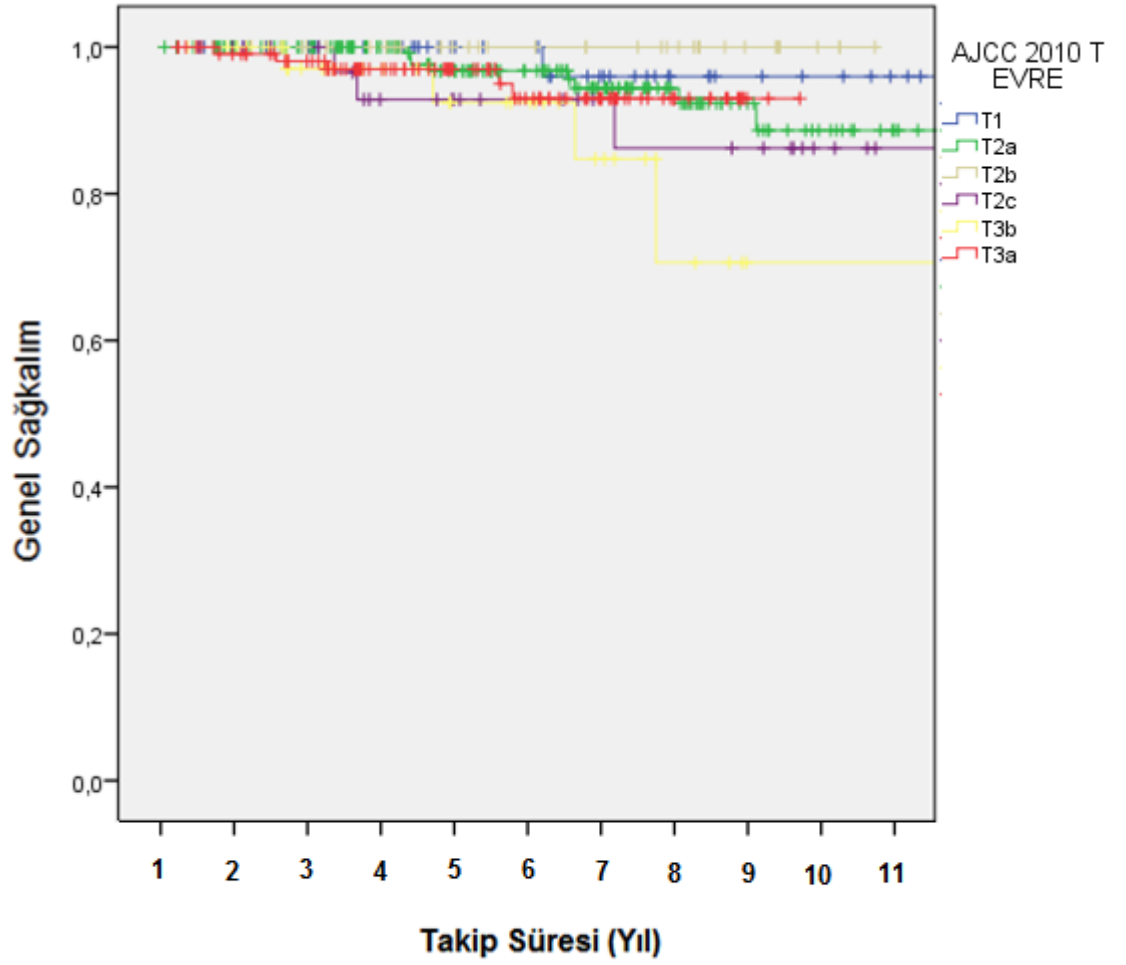
**Tablo 4.31** Protokol 114 ve 106'da PSA'ya Göre Metastazsız Sağkalım Anlamlılığı

Tanı PSA (ng/ml)	< 10	10-20	>20
< 10	-	P= 0.02	P < 0.001
10-20	P= 0.02	-	P= 0.02
>20	P < 0.001	P= 0.02	-

Hastalar T evrelerine göre genel sağkalım açısından incelendiklerinde T3b olanlar T1 (P=0.04), T2a (P=0.04) ve T2b (P=0.02) olan hastalardan istatistiksel olarak daha kötüdür. Tablo 4.32’de sağkalım oranları ve şekil 4.36’da sağkalım grafiği gösterilmiştir.

**Tablo 4.32** Protokol 106 ve 114’de T Evresine Göre Genel Sağkalım

<b>T evresi</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>T 1</b>	% 100	% 96
<b>T2a</b>	% 96.8	% 88.6
<b>T2b</b>	% 96	% 93
<b>T2c</b>	% 92.8	% 86
<b>T3a</b>	% 93	% 93
<b>T3b</b>	% 92.4	% 70.6



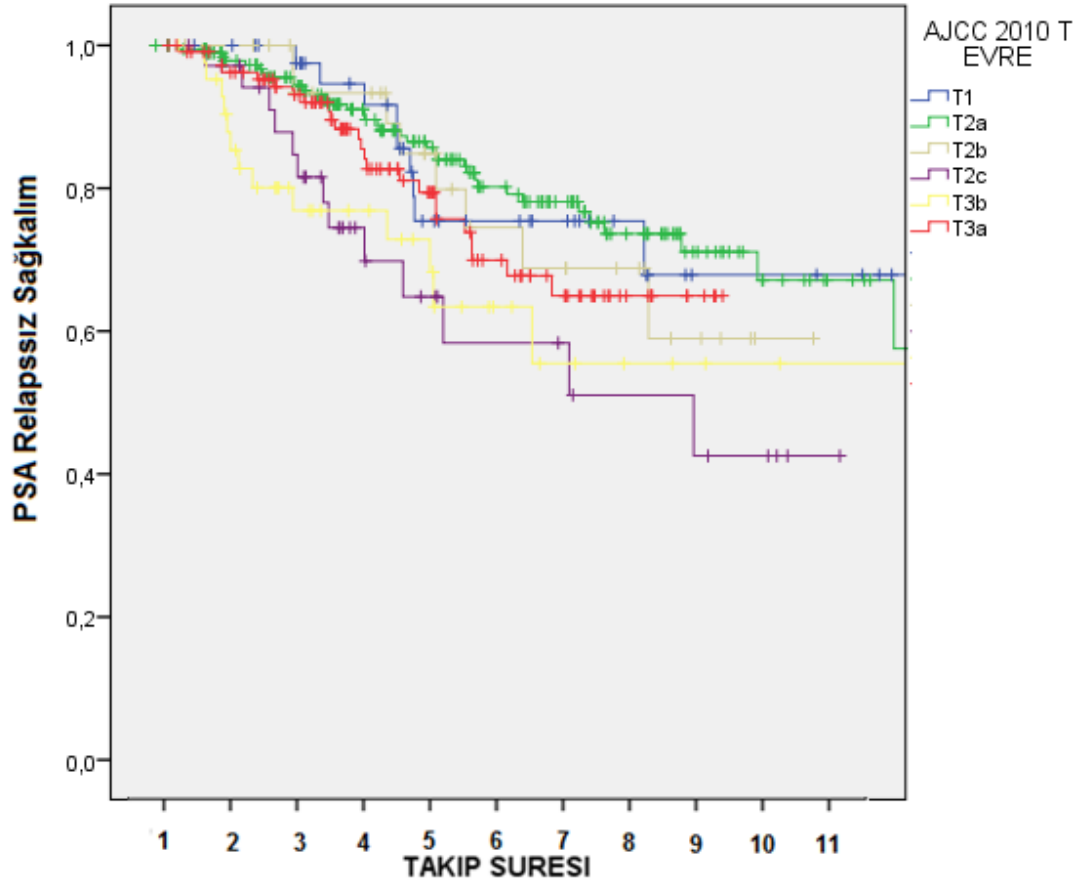
**Şekil 4.36** Protokol 114 ve 106 'daki T Evresine Göre Genel Sağlıkım

Hastalar T evrelerine göre PSA relapsız sağkalım açısından incelendiklerinde T1, T2c'den farklı ve iyi ( $p= 0.04$ ); T2a, T2c'den ( $p= 0.004$ ) ve T3b'den farklı ( $p 0.008$ ) bulunmuştur. Yıllara göre PSA relapsız sağkalım oranları ve relapsız sağkalım grafiği tablo 4.33 ve şekil 4.36'da gösterilmiştir.



**Tablo 4.33** Protokol 114 ve 106'da T Evresine Göre PSA Relapsız Sağkalım

<b>T evresi</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>T 1</b>	% 75	% 68
<b>T2a</b>	% 79	% 67
<b>T2b</b>	% 71.5	% 59
<b>T2c</b>	% 58	% 42.5
<b>T3a</b>	% 67.8	% 65
<b>T3b</b>	% 63	% 55
<b>T4</b>	% 0	% 0



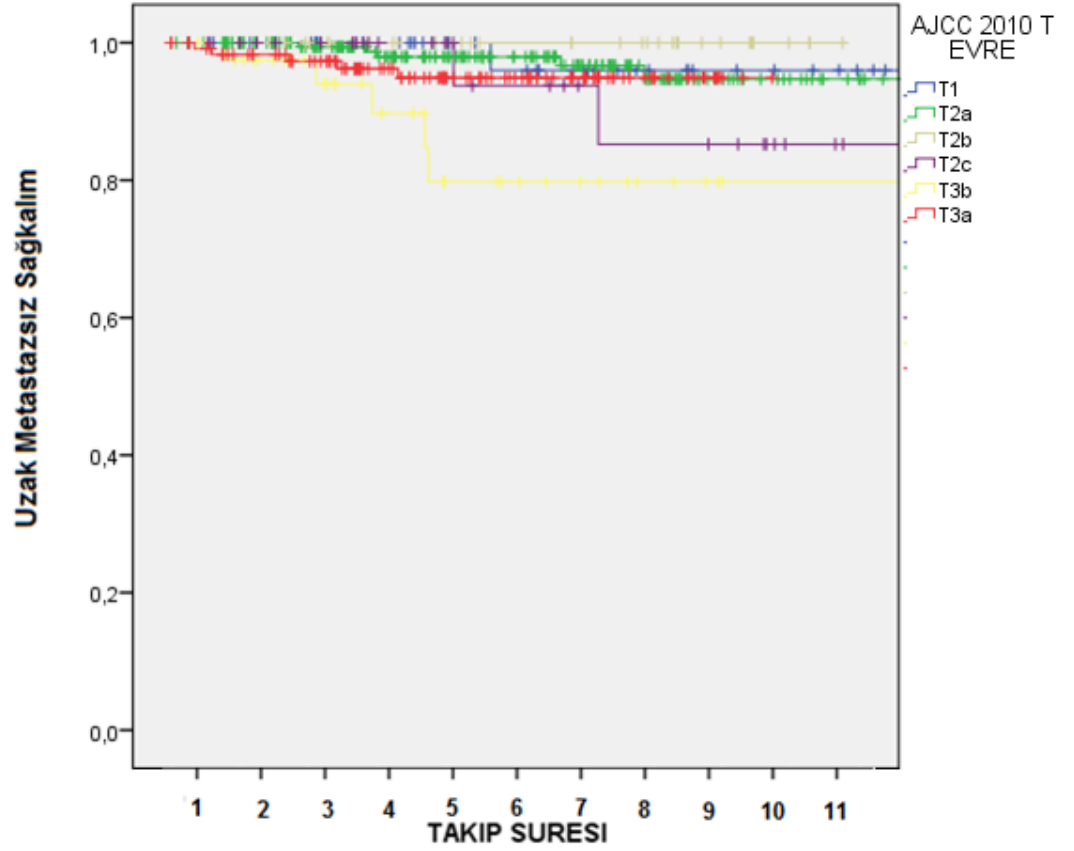
**Şekil 4.37** Protokol 114 ve 106'daki T Evresine Göre PSA Relapsiz Sağkalım

PSA relapsiz sağkalım açısından çok değişkenli analizlerde T evresi, N evresi, PSA ve Gleason skor incelendiğinde PSA ve N evresinin anlamlı çıktığı görülmüştür. PSA < 10 ng/ml olanlarla kıyaslandığında PSA 10-20 ng/ml olanlarda PSA relapsı 2 kat artarken PSA > 20 ng/ml olanlarda risk 3.9 kat artmaktadır. LN pozitif olması durumunda ise PSA relaps riski LN negatif olanlara göre 3.8 kat artmaktadır

T evresine göre metastazsız sağkalım açısından bakıldığında göze çarpan evre T3b yani seminal vezikül tutulumudur. Yapılan analizlerde T3b ile sadece T2c arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0.23). Buna karşılık T3b ile T2a (P = 0.001), T2b (p= 0.01), T3a (p= 0.04) arasında metastazsız sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Tablo 4.34'de sağkalım oranları ve Şekil 4.36'da yıllara göre sağkalım verilmiştir.

**Tablo 4.34** Protokol 114 ve 106'da T Evresine Göre Metastazsız Sağkalım Oranları

<b>T evresi</b>	<b>5 yıl</b>	<b>10 yıl</b>
<b>T 1</b>	% 96	% 96
<b>T2a</b>	% 98	% 94.7
<b>T2b</b>	% 100	% 100
<b>T2c</b>	% 94	% 85
<b>T3a</b>	% 95	% 95
<b>T3b</b>	% 80	% 80



**Şekil 4.38** Protokol 114 ve 106'daki T Evresine Göre Uzak Metastazsız Sağkalım

Bu gruptaki hastaların klinik LN pozitifliğinin genel sağkalıma olan etkisine bakılmıştır. LN negatif olanlarda 5 ve 7 yıllık sağkalımlar % 97 ve %92 iken LN pozitif olanlarda sırasıyla % 69 ve % 55'dir ( $P < 0.001$ ). Ayrıca PSA relapsız sağkalıma olan yansıması incelenmiştir. Toplam olarak 478 hasta analiz edilmiş ve bunlardan 455'i klinik N0, 23'ü ise klinik N (+)'dir. LN negatif olanlarda 5 ve 10 yıllık PSA relapsız sağkalım % 74 ve % 54 iken LN pozitif olanlarda 5 yıllık PSA relapsız sağkalım % 37 olarak bulunmuştur ( $p=0.00$ ). Metastazsız sağkalım açısından da LN pozitif olanlarda metastazsız sağkalım

belirgin olarak düşmüştür ( $P < 0.001$ ). LN negatiflerde 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalımlar % 96 ve % 95 iken, LN pozitiflerde ise % 82 ve % 66.5'dir.

Risk gruplarına göre sağkalım oranları incelendiğinde ise sadece düşük ve yüksek risk arasında düşük risk lehine fark bulunmuştur ( $P=0.01$ ). Orta ve yüksek riskliler arasında genel sağkalım farkı bulunamamıştır ( $P= 0.12$ ). PSA relapssız sağkalım açısından ise yüksek riskli grupta sonuçlar hem düşük riskli ( $P < 0.001$ ) hem de orta riskli gruptan kötü çıkmıştır ( $P= 0.019$ ). Beş yıllık PSA relapssız sağkalımlar düşük, orta ve yüksek risklilerde sırasıyla % 88, % 80 ve % 64 olarak bulunmuştur. Metastazsız sağkalım açısından bakıldığında düşük ve orta risk grupları arasında bir fark yokken ( $P= 0.32$ ); yüksek risk grubu hem orta risklilerden ( $P= 0.03$ ) hem de düşük risklilerden kötü bulunmuştur ( $P=0.01$ ).

Perinöral invazyon durumu protokol 106 ve 114'de toplamda 341 hastada analiz edilmiştir. Perinöral invazyon pozitifliği genel sağkalımı kötü etkilemiştir ( $P=0.02$ ). PNI pozitiflerde 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar % 91 ve % 85; PNI negatiflerde 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar % 97 ve % 96 olarak hesaplanmıştır. PSA relapssız sağkalımlarda PNI pozitifliğinde anlamlı olarak düşmüştür. Beş ve on yıllık PSA relapssız sağkalımlar PNI pozitif olanlarda %65 ve % 56; PNI negatiflerde ise % 77 ve % 69 bulunmuştur. Metastazsız sağkalım açısından ise PNI varlığı istatistiksel bir fark yaratmamıştır ( $P= 0.07$ ).

Kor biyopsideki tümör yüzdesinin % 50 üzerinde olması genel sağkalım açısından bir fark yaratmazken ( $P= 0.13$ ), PSA relapssız sağkalım oranlarını belirgin düşürmüştür ( $P < 0.001$ ). Beş ve on yıllık relapssız sağkalım oranları TKY % 50 üzerinde olanlarda %58 ve % 49; % 50 altında olanlarda ise % 81 ve %72.5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca metastazsız sağkalım açısından bakıldığında yine sağkalımı kötü yönde etkilemiştir ( $P= 0.009$ ). TKY < % 50 olanlarda 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalımlar % 98.5 iken; TKY > % 50 olanlarda sırasıyla % 92.4 ve % 89 olarak bulunmuştur.

Pozitif kor biyopsi oranı açısından protokol 106 ve 114 birlikte değerlendirildiğinde kor biyopsi oranındaki artış genel sağkalıma ( P= 0.21) ve metastazsız sağkalıma negatif bir etki yapmazken (P= 0.14); pozitif kor biyopsi oranındaki her bir birim artış PSA relaps riskini % 1.8 arttırmaktadır (P < 0.001).

Çok değişkenli analizlerde PSA, Gleason skoru ve lenf nodu pozitifliği incelenmiş ve genel sağkalım açısından GS anlamlı bulunmazken PSA ve LN pozitifliği anlamlı bulunmuştur. PSA<10 ng/ml grubuna göre bakıldığında en fazla ölüm riski PSA > 20 ng/ml olması durumunda gerçekleşmiştir. Ayrıca bu grupta metastazsız sağkalım açısından çok değişkenli analizlerde LN pozitifliği ve Gleason skoru incelenmiş ve her ikisi de anlamlı bulunmuştur. GS 8-10 hastalarda metastaz riski GS ≤6'ya göre 8 kat artarken LN pozitif olması 8.3 kat arttırmaktadır.

#### **4.2.29 Tedavi Komplikasyonları**

RT bitimindeki gastrointestinal yan etkiler değerlendirildiğinde 347 (%50.3) hastada herhangi bir şikayet yokken, 66 (% 9.6) hastada rektal kanama, 240 (%34.7) hastada proktit ve 16 (%2.3) hastada diyare şikayetleri mevcuttur. Yirmi bir (% 3.1) hastanın ise RT bitimindeki yan etkiye ait dosya bilgilerine ulaşılammıştır. RT sonrası genitoüriner sistem yan etkilerine bakıldığında 343 (% 49.7) hastada herhangi bir şikayet yokken, 187 (% 27) hastada disüri, 112 (% 16.3) hastada pollaküri ve noktüri, 4 hastada hematüri, 8 (% 1.2) hastada miksiyon güçlüğü, 4 (% 0.6) hastada RT'ye bağlı inkontinans ve 12 (% 1.7) hastada cerrahiye bağlı cerrahi inkontinans tespit edilmiştir. Yirmi (% 2.9) hastanın ise bilgilerine ulaşılammıştır.

RT esnasında GİS ve GÜS'e ait yan etkiler olmasına rağmen 2 hastada radyoterapiden kaynaklanan rektal kanama nedeniyle 2 hafta ve bir hastada radyasyon proktiti nedeniyle 3 hafta tedaviye ara verilmiştir.

RT'den sonraki ilk 3 ve 3-6 aylık dönemlerdeki akut ve subakut yan etkiler erken yan etkiler ve 6 aydan sonra gelişen ya da devam eden yan etkiler ise geç yan etkiler olarak değerlendirilmiştir ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)'un derecelendirmesiyle alt gruplara ayrılmıştır (536). Tablo 3. 7 ve tablo 3. 8'de erken ve geç yan etkiler belirtilmiştir. RT'den sonraki ilk 6 aylık dönemde 245 hastada erken gastrointestinal (GİS) yan etkiler görülmüştür. Bunlardan 98 (% 40) tanesi medikal tedavi gerektirmeyen RTOG Grade 1 yan etki, 138'i (% 56.3) ilaç tedavisiyle düzelen diyare, proktit, kanama gibi şikayetlerden oluşan RTOG Grade 2 yan etki, 8 (% 3.3) tanesi hastanede destek tedavisi, damardan sıvı tedavisi ya da diyare veya inkontinans nedeniyle ped kullanımı gerektiren RTOG Grade 3 yan etki ve 1 hastada obstrüksiyona bağlı major cerrahi gerektiren RTOG Grade 4 yan etkidir.

Erken GÜS yan etkileri toplam 249 hastada gelişmiştir. Bunlardan 168'i tıbbi tedavi gerektirmeyen RTOG Grade 1 yan etkiler, 59'u medikal tedaviye yanıt veren bir saatten daha uzun aralıklarla gelişen noktüri veya disüriden oluşan RTOG Grade 2 yan etkidir. Altı hastada bir saatten daha kısa aralıklarla gelişen noktüri veya gros hematüriden oluşan RTOG Grade 3 yan etki ve 2'si de kan transfüzyonu gerektiren hematüri ve akut idrar yolu tıkanmasından oluşan RTOG Grade 4 yan etkilerdir. On dört hastada ise RP sonrası gelişen cerrahi inkontinans RT'nin ilk 6 aylık döneminde de görülmüştür.

**Tablo 4.35** Tedavi sonucu gelişen erken dönem yan etkiler.

ERKEN DÖNEM YAN ETKİLER	GİS		GÜS	
	N	%	N	%
RTOG GRADE 1	98	40	168	67.5
RTOG GRADE 2	138	56.3	59	23.7
RTOG GRADE 3*	8	3.3	6	2.4
RTOG GRADE 4	1	0.4	2	0.8
TOPLAM	245	100	235	100

\* Toplam 4 hastada RT'ye bağlı grade 3 idrar inkontinansı gelişmiş ve bunlar RTOG Grade 3 içine dahil edilmiştir. RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

RT'nin 6. ayından sonra toplam 71 hastada geç GİS yan etkileri gelişmiş, 29'u (%40.8) RTOG Grade 1, 20'si (% 28.2) RTOG Grade 2 ve 22 (% 31) hastada ise geç dönem RTOG Grade 3 yan etkidir.

Geç GÜS yan etkilere bakıldığında toplam 170 hastada görülürken, bunlardan 93'ü RTOG Grade 1, 42'si Grade 2, 23'ü Grade 3 yan etkilerdir. Geç dönemde majör cerrahi gerektiren veya kan tranfüzyonu gerektiren RTOG Grade 4 GİS ve GÜS yan etki gelişmemiştir.

**Tablo 4.36** Tedavi sonucu gelişen geç dönem yan etkiler

GEÇ DÖNEM YAN ETKİLER	GİS		GÜS	
	N	%	N	%
RTOG GRADE 1	29	40.8	93	54.7
RTOG GRADE 2	20	28.2	42	24.7
RTOG GRADE 3	22	31	23	13.5
RTOG GRADE 4	0	0	0	0
CERRAHİ İNKONTİNANS	-	-	12	17.1
TOPLAM	71	100	170	100

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

Dosya bilgilerine veya telefonla ulaşılan hastalardan geç dönemde inatçı makattan kanama nedeniyle 19 hastaya argon lazer uygulanmış, 12 hastaya ise idrar yolunda gelişen darlıklar nedeniyle tekrarlı küçük cerrahiler uygulanmıştır. Üç hastada RT'nin birinci yılından sonra kalça kırığı gelişmiş ve bunlardan bir tanesi kırık sonrası gelişen emboli nedeniyle kaybedilmiştir.



#### 4.2.30 Mortalite

Hastalarımızın uzun dönem izleminde 74 hasta ölmüştür. Ölen hastalardan, 28 (% 38)'i prostat kanserine bağlı ve 46 (% 62) hasta diğer nedenlerden dolayı ölmüştür. Direkt olarak tedavi yan etkisine bağlı ölüm olmamakla birlikte RT'nin birinci yılından sonra gelişen kalça kırığı sonrası emboli nedeniyle bir hasta kaybedilmiştir. Prostat kanseri dışı sebeplerden ölen hastalardan 16'sı kardiyopulmoner nedenlerden, 6'sı akciğer kanseri, 2'si karaciğer yetmezliği, 2'si serebrovasküler olaylardan, 2'si kronik böbrek yetmezliği, 2'si mesane kanseri, 1'i rektum kanseri, 1'i mide kanseri, 1'i diabetik koma ve 1 hasta da alzheimer nedeniyle kaybedilmiştir.

İkinci primer kanserler ikincil kanser olup olmaması açısından incelendiğinde 5 hastada eski RT sahası içinde kanser gelişmiştir. Bu hastalardan ikisinde mesane kanseri gelişimi, RT'den 2 sene sonra olması ve yeterli bir latent periyodun olmaması nedeniyle ikincil kanser olarak düşünülmemiştir. Mesane kanseri gelişen üçüncü hastamız ise prostat kanseri nedeniyle 2005 yılında RT aldıktan sonra kontrollerden çıkmış, telefonla kendisine ulaşılmaya çalışılmış ve 2009'da mesane kanseri nedeniyle kaybedildiği öğrenilmiştir. Mesane kanserinden kaybedilmeden önceki süreç düşünüldüğünde bu hastada da latent periyot yetersiz görünmektedir. Kalan iki hastada ise RT' den 7 ve 8 yıl sonrasında rektum adenokarsinomu gelişmiştir. Bu hastalarda ise ikincil kanser gelişimi açısından latent süre uygundur.

**Tablo 4. 37** İkinci primer kanser bölgeleri ve sıklıkları

<b>Tümör</b>	<b>Sayı</b>
<b>AKCİĞER CA</b>	<b>6</b>
<b>REKTUM CA</b>	<b>2</b>
<b>KOLON CA</b>	<b>2</b>
<b>BAZAL HÜCRELİ CA</b>	<b>3</b>
<b>LENFOMA</b>	<b>3</b>
<b>LÖSEMİ</b>	<b>1</b>
<b>MALİGN MEZOTELYOMA</b>	<b>1</b>
<b>NAZOFARENKS CA</b>	<b>2</b>
<b>MESANE CA</b>	<b>3</b>
<b>RENAL HÜCRELİ CA</b>	<b>2</b>
<b>ORBİTAL MALİGN MEZENKİMAL TÜRÖR</b>	<b>1</b>
<b>MİDE CA</b>	<b>1</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>27</b>

CA : Karsinom

## 5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına 1998-2011 tarihleri arasında prostat adenokarsinoma tanısı alarak başvuran neoadjuvan ve adjuvan total androjen blokajı (TAB) eşliğinde veya tek başına definitif 3 boyutlu konformal RT uygulanan ve cerrahi sonrası kurtarma RT'si uygulanan toplam 690 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gleason skor, PSA, T evresi, N evresi, risk grupları, perinöral invazyon durumu, tümör içeren kor biyopsi yüzdesi ve pozitif kor biyopsi oranlarına göre genel sağkalım, PSA relapssız sağkalım ve metastazsız sağkalım oranları ve yan etki durumları analiz edilmiş ve benzer çalışmalarla kıyaslanmıştır.

RTOG 85-31 çalışmasında klinik T3 olan, T1 ve T2 evresinde olup pelvik/paraaortik nodal tutulumu olan veya radikal prostatektomi sonrası patolojik kapsül dışına uzanımı olan ve/veya cerrahi sınırı pozitif ve/veya seminal vezikül invazyonu olan olgular alınmıştır. Çalışmada o dönemde PSA yaygın kullanılmadığı için zorunlu seçim kriterleri arasında bulunmamaktadır. Bir kola sadece radyoterapi, diğer kola radyoterapi ile birlikte adjuvan goserelin uygulanmıştır. Radyoterapi 44-46 Gy pelvik alanlarla verilmiş, ek olarak prostata 20-25 Gy RT uygulanmıştır. Paraaortik lenf nodu tutulumu olanlara paraaortik RT de uygulanmıştır. RP uygulananlarda LN tutulumu olmaması durumunda pelvik RT verilmemiştir ve toplam doz 60- 65 Gy olarak reçetelendirilmiştir. Yalnız RT uygulanan gruba klinik relaps geliştiğinde hormonal tedavi verilmiştir. Kombine kolda ise hormonal tedavi süresiz verilmiştir. Bu çalışmanın tüm gruplardaki 7.6 yıllık ve yaşayan hastalardaki 11 yıllık güncel sonuçlarında tüm gruplarda genel sağkalım da dahil olmak üzere tüm klinik sonuçlarda hormonal tedavinin olumlu katkısı gösterilmiştir. Sağkalımdaki iyileşme en fazla GS 7-10 olan hastalarda gösterilmiştir. Alt grup analizlerinde LN pozitif hastalarda 5 yıllık PSA relapssız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha iyi bulunmuştur [334]. Ayrıca güncellenmiş sonuçlarında GS 2- 6 olanlarda genel sağkalım ve GS 2-7 olanlarda PSA relapssız sağkalım açısından kombine kolda bir yarar saptanamamıştır. Kombine koldaki hastaların 10 yılın sonunda % 49'u sağ iken tek başına RT kolunda % 39'u sağdır. GS 8-10 olan hastalarda 5 yıllık ve 10

yıllık absolu sağkalımlar % 67 ve % 39; GS 7 hastalarda % 73 ve % 42 ve GS 2-6 olan hastalarda ise % 80 ve % 57 olarak bulunmuştur. Lokal başarısızlık RT ve TAB uygulanan kolda % 23 iken tek başına RT kolunda % 38 bulunmuştur (P= 0.0001). Uzak metastaz oranları da sırasıyla % 24 ve % 39'dur (P< 0.0001). Genel sağkalım oranları ise % 80 ve % 47'dir. Bu çalışmadaki hastalar, bir yılın altı, 1-5 yıl ve 5 yılın üzeri hormonoterapi alanlar şeklinde incelendiğinde uzun dönem HT alanlarda sonuçlar belirgin daha iyi çıkmıştır. Uzun süre TAB kullanımından düşüğe doğru sırasıyla 5 ve 11 yıllık genel sağkalımlar %100 ve % 64; % 72 ve % 42; % 66.7 ve % 33'dür. Beş yılın üzerinde HT uygulananlarda lokal başarısızlık oranı % 6.7 ve uzak metastaz oranı ise %6,6'dır.

Bizim çalışmamızda düşük, orta ve yüksek riskli olup da RT'nin yanında neoadjuvan ve adjuvan olarak 3 ay ile 2 yıl ve üzerinde değişen sürelerde TAB tedavisi uygulanan ve ayrıca RP sonrası kurtarma RT'si uygulanan 690 hasta incelenmiştir. Beş ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarımız sırasıyla % 95 ve %86.5 olarak bulunmuştur. Daha kısa TAB süresine rağmen RTOG 85-31'e göre genel sağkalım sonuçlarımız daha iyi gibi gözükmektedir. Ancak RTOG 8531 hem patolojik hem de klinik olarak tamamen yüksek riskli hastalardan oluşurken bizim çalışmamızda yüksek riskli hasta oranı % 65'dir. Bu da sağkalımdaki farklılığı açıklayabilir.

Gleason skorlarına göre genel sağkalım açısından incelendiğinde GS 8-10 olan hastaların hem GS 7 (P= 0.002) hem de GS 2-6 (P= 0.002) olan hastalardan sağkalımları düşük bulunmuştur. GS 7 ve GS 2-6 arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (P=0.44). Gleason skor 8-10 olanlarda 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım sonuçlarımız % 93 ve % 61.5; GS 7 olanlarda sırasıyla % 97 ve %94 ve GS 2-6 olanlarda % 95 ve % 94'dür.

Klinik lokal relapslar açısından bakıldığında bizim çalışmamızda toplam 15 hastada (% 2) lokal relaps tespit edilmiştir. RTOG 8531'de tüm grupta 5 yıldaki klinik lokal relaps %13.4'dür. Ancak RTOG 8531'de RT'den sonraki ikinci

yılda alınan biyopside kanser tespiti de lokal relaps olarak değerlendirilmiştir. Bu durum da lokal relapların bizimkinden fazla olmasının nedenlerinden biri olabilir. Diğer muhtemel sebep ise bizim PSA relapsı olarak değerlendirdiğimiz olguların bir kısmında relaps nedenini araştırmaya yönelik görüntülemesinin yapılmamış olması olabilir. PSA relapssız sağkalım açısından bakıldığında bizim serimizde ortalama PSA relapsı gelişme süresi 3.1 (3-12 ay) yıldır. Ortalama relapssız sağkalım süremiz 4 (0.92-159 ay) yıldır. GS 8-10 olanlarda 5 ve 10 yıllık PSA relapssız sağkalımlar % 56 ve % 40; GS 7 olanlarda % 74.6 ve % 51; GS 2-6 olanlarda ise % 82 ve % 66.6'dır.

PSA düzeylerine göre incelendiğinde ise hem PSA relapssız sağkalım (P=0.001) hem de genel sağkalım açısından PSA < 10 ng/ml olanlar PSA 10-20 ng/ml olanlardan (P=0.005) ve PSA >20 ng/ml olanlardan (P<0.001) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. PSA 10-20 ng/ml olan hastalar ile PSA >20 ng/ml olanlar arasında da hem genel sağkalım (P=0.004) hem de PSA relapssız sağkalım açısından düşük PSA lehine anlamlı fark saptanmıştır (P=0.001).

**Tablo 4.38** Çalışmamızın Benzer Bir RTOG Çalışmasıyla Mukayesesi

Çalışma	Hasta Özellikleri (%)	Tedavi Kolları (%)	Lokal Başarısızlık (%)	PSA Kontrol (%)	Uzak metastaz (%)	Genel Sağkalım (%)
<b>RTOG 8531</b>	T3 veya T1-2N(+) veya pT3 ve CS(+) veya SV(+)	RT RT+ AHT(Sürekli)	38 23 P < 0.0001 (10 yıl)	71 76 P<0.00 (10 yıl)	23 37 P<0.00	39 49 P<0.002 (10 YIL)
<b>Hacettepe</b>	T3-T4 veya T1-2 N(+),CS(+),SV(+) veya Postop PSA relaps,	RT+/- TAB (9 ay ya da ≥ 2 yıl)	2 (Ortanca izlem 4.3 yıl)	68 (4.3 yıl)	4.7 (4.3 yıl ortanca takip)	5 ve 10 yıllık GS %95 ve %86.5 (4.3 yıl)

European Organisation for Research and Treatment Of Cancer (EORTC) 22863'te T3-4 N0 veya N1/T1-2 ve WHO grade III prostat kanserli 415 olgu iki kola ayrılmıştır [338]. Bir gruba sadece RT, diğer gruba ise RT ile eş zamanlı uzun dönem goserelin verilmiştir. Medyan RT dozu 70 Gy'dir. Gosereline RT'nin ilk günü başlanmış ve 3 yıl boyunca devam edilmiştir. Ayrıca hormonal tedavi alan kola siproteron asetat goserelinden bir hafta önce başlanmış ve bir ay süresince verilmiştir. Çalışmanın 5 ve 10 yıllık izlemi sonunda kombine RT ve hormonoterapi alan kolda genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olduğu bildirilmiştir. Tek başına RT ve RT + HT kollarında 5 yıllık PSA relapssız sağkalımlar sırasıyla % 45 ve % 76'dır. Çalışmanın güncel sonuçlarında 10 yıllık genel sağkalım sonuçları % 40 ve % 58 iken PSA relapssız sağkalım % 23 ve % 48'dir. Prostat kanserine bağlı ölüm ise %30 ve % 10 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada cerrahi sonrası kurtarma RT'si uygulanan hasta grubu yoktur [339]. Dolayısıyla bizim protokol 106 ve 114 kollarımızın birlikte değerlendirilmesiyle yaptığımız analizlerde 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar % 95.5 ve % 90, PSA relapssız sağkalımlar ise 5 ve 10 yıllık % 72 ve % 61'dir. Ancak bizim çalışmamızın ortanca izlem süresinin 4.3 yıl (1-165 ay) olduğu akılda tutulmalıdır.

RTOG 92-02'de klinik T2c-T4 tümörlü ve başlangıç PSA'sı 150 ng/ml altında olan 1554 prostat kanserli hasta randomize edilmiştir [340]. Bir kola RT'den 2 ay önce başlayan ve RT sırasında devam eden toplam 4 aylık goserelin ve flutamid verilmiş, diğer kola da aynı protokol uygulanmış fakat hormonal tedaviye goserelin ile 24 ay daha devam edilmiştir. Tüm pelvise 44-46 Gy, prostata lokalize toplam 65-70 Gy RT uygulanmıştır. Neoadjuvan ve eşzamanlı TAB'a ek olarak 24 aylık hormonal blokaj yapılması genel sağkalım dışındaki tüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı iyileştirmiş alt grup analizlerinde GS 8-10 grubunda genel sağkalım sonuçları daha iyi bulunmuştur [341]. Çalışmanın 5 yıllık sonuçlarında GS 8-10 alt grubunda uzun dönemli HT ile genel sağkalım oranları daha iyidir (% 80 vs % 71, p: 0.04). Uzun süreli HT ile 10 yıldaki genel sağkalım GS 8-10 alt grubunda % 32'den % 45'e çıkmıştır.

PSA relapssız sağkalım oranı ise 10 yılda % 21'dir. Roach ve arkadaşları, RTOG'nin faz III randomize çalışmalarını içeren metaanalizde 2 yıldan fazla süreli hormonoterapinin, kısa süreli tedaviden daha üstün olduğunu, genel ve progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğunu göstermiştir [374]. Bizim çalışmamızda 4.3 yıllık ortanca takip süresiyle, definitif RT ve HT alan hastalarımızda alt grup analizlerinde GS 8-10 olanlarda 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar % 93 ve % 74 iken PSA relapssız sağkalımlar sırasıyla % 50.6 ve % 47.4'dür. Sonuçlarımız daha iyi gibi görünmekle birlikte orta ve düşük riskli hastalar grubumuzun % 35'ini oluşturmakta ve homojeniteyi bozmaktadır. Yine de altgrup analizlerimizde GS 8-10 hastalarda sağkalım oranlarımız daha iyidir. Ayrıca GS 8-10 olanlarda toplam 1 yıl ve üzerinde kullanılan TAB ile 9 ay TAB kullanan hastalardaki sağkalım farkları incelenmiştir. Gleason 8-10 olan hastalarda 9 ay TAB veya  $\geq 1$  yıl TAB kullanımı genel sağkalım ( $P=0.16$ ), PSA relapssız sağkalım ( $P=0.45$ ) ve metastazsız sağkalım açısından fark yaratmamıştır ( $P=0.71$ ).

RTOG 94-13 çalışmasında klinik T2c-4, gleason skoru 6 ve üzerinde veya herhangi bir T evresinde tümörü olup lenf nodu tutulum riski %15'ten yüksek olgular değerlendirilmiştir [342]. Bir kola pelvise yönelik 50. 4 Gy ve prostata lokalize 19. 8 Gy ek doz, diğer kola prostat ve seminal veziküllere yönelik 70. 2 Gy RT uygulanmıştır. Ayrıca tüm pelvis veya sadece prostatı ışınlamanın yanında neoadjuvan ve adjuvan TAB'ı da kıyaslamak için her iki kola da neoadjuvan 2 ay ve RT esnasında 2 ay olmak üzere veya RT bitiminden itibaren 4 ay şeklinde adjuvan TAB tedavisi verilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında Neoadjuvan TAB ve beraberinde tüm pelvis RT'si, Adjuvan TAB ve beraberindeki tüm pelvis RT'sine göre hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından daha iyi bulunmuştur. Tüm pelvik RT'ye adjuvan hormonal tedavi eklenen kolda diğer üç kolla kıyaslandığında genel sağkalım da dahil sonuçlar daha kötü çıkmıştır. Yüksek riskli bir hastalıkta eğer neoadjuvan HT uygulanacaksa tüm pelvik RT ve sonrasında ek dozun daha iyi olabileceği bildirilmiştir. Bizim retrospektif değerlendirmemizde ise kurtarma RT'si haricindeki hastalarımızın hemen tamamına düşük, orta ve yüksek riskli

gruplara LN tutulumu, görüntüleme ya da histolojik yöntemlerle gösterilmediği müddetçe sadece prostat ve seminal vezikül ışınlanması yapılmıştır. Buna rağmen sonuçlarımız pelvik RT ve HT yapılan çalışmalarla benzerdir.

**Tablo 4.39.** Protokol 106 ve 114'ün birlikte Benzer Çalışmalarla Mukayesesi

Çalışma	Hasta özellikleri	Tedavi kolları	Uz. Met.	PSA Relapsız sağkalım	Genel sağkalım
EORTC 22863 (5 yıl)	T3-4 veya T1-2 WHO III	RT RT+EZAHT(3yıl)	29.2 9.8 P<0.000	40 74 P<0.0	62 78 P<0.00
RTOG 9202 (5 yıl)	T2c-4 PSA<150 N(+)	RT+NHT(TAB-4ay) RT+NHT+AHT(28 ay)	17 11.5 P<0.000	28 46 P<0.00	78.5 80 P<0.00
RTOG 9413 (4 YIL)	T2c-T4 GS>6 veya N(+) risk >%15	TP+NHT(4 ay) TP+AHT(4 ay) P+NHT(4 ay) P+NHT(4 ay)	8.2 (TP) 6.6 (P) P=0.05	59.6 48.9 44.3 49.8	84.7(TP) 84.3 (Prostat) P=0.94
RTOG 8610 (8 yıl)	Bulky T2b(>25cm <sup>3</sup> ) T3-4, N(+)	RT RT+NHT(TAB-3.7 yıl)	45 34 P=0.04	69 77 P=0.05	44 53 P=0.1
Hacettepe (Ortanca takip 4.3 yıl)	T2-T3b veya N(+),D'Amico'ya Düşük-orta- yüksek riskli	RT +TAB(9 ay ya da ≥ 1 yıl)	5 ve 10 yıllık uzak met. %4.7 ve %5.6	5 ve 10 yıllık PSA relapsız sağkalım% 72 ve %61	5 ve 10 yıllık genel sağkalm %95.5 ve %90

AHT:Adjuvan hormonoterapi , EZAHT:Eş zamanlı ve adjuvan hormonoterapi ,P:Yalnız prostat ışınlanması, TP: Tüm pelvis, TAB:Total androjen blokajı, RT:Radyoterapi, GS:Gleason skor  
N:Lenf nodu



D'Amico risk grupları [246], Han tabloları [285] ve Kattan nomogramlarında [375] PSA relapsı tahmin etmede PSA, klinik evre ve biyopsi Gleason Skoru gibi özellikler kullanılırken, yaş ve pozitif kor biyopsi yüzdesini kullanan risk değerlendirmeleri de söz konusudur [312]. Diğer bir histopatolojik belirteç ise prostat iğne biyopsisindeki perinöral invazyondur. Sinir boyunca kanserin uzanımı olarak tanımlanır [235] ve prostat kanserinin parankimden prostat dışı çevre dokulara yayılımındaki önemli yollardandır [213]. En son veriler sinir ve epitelial tümör hücreleri arasında daha karmaşık ilişkiler olduğunu göstermektedir. Hem canlı hücre dışında hem de insan dokularında yapılan çalışmalarda prostat kanser hücrelerinin sinir dokusuyla yakın temas halinde olması yani PNİ olması, kanser hücrelerinin apoptozisini azaltmakta ve proliferasyonunu arttırmaktadır [376]. PNİ olan olgularda daha ileri TNM evresi, tümör boyutu ve Gleason Skoru söz konusudur [377, 378].

PNİ varlığı RP yapılan olgularda % 75 oranındadır. LN metastazı yapmamış olgulardan alınan prostat biyopsilerinde de % 25 dolaylarındadır [379]. Birinde RT'nin diğerinde cerrahinin uygulandığı iki büyük randomize çalışmada biyopsi örneklerinde PNİ'nun varlığı düşük riskli hastalarda (GS  $\leq$  6, PSA < 10, T1c ve T2a) daha yüksek PSA relaps oranları açısından bağımsız bir göstergeyken orta ve yüksek riskli gruplarda prognostik önemi gösterilememiştir [380, 381]. Beard ve arkadaşları RT uyguladıkları düşük, orta ve yüksek riskli 381 prostat kanserli hastada yapmış olduğu çalışmada tek değişkenli analizlerde düşük ve yüksek risk gruplarında PNİ varlığında PSA relapsının anlamlı olarak arttığını göstermiş olsa da; çok değişkenli analizlerde bu fark gösterilememiştir. Beş yıllık PSA relapssız sağkalım oranları PNİ olan ve olmayan düşük riskli grupta sırasıyla % 50 ve % 80 (P= 0.04); yüksek risklilerde ise sırasıyla % 29 ve % 53 (P= 0.03) olarak bulunmuştur [382]. Düşük riskli hastalarda biyopside PNİ varlığının, tespit edilememiş, gizli yüksek Gleason Skorlu hastalığa işaret ettiği ve bu hastalarda hormonal tedavi ya da daha yüksek doz RT uygulama gibi daha radikal uygulamalara başvurulabileceği önerilmektedir.

Anderson ve arkadaşları çalışmalarında çok değişkenli analizlerde PSA<10 ng/ ml olduğunda PNİ'nun varlığının rekürrens açısından bağımsız anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [380]. Bonin ve arkadaşları da çalışmalarında PSA<20 ng/ml olduğunda PNİ varlığının PSA relapsını öngörmeye anlamlı olduğunu bildirmişlerdir [383]. Jeon ve arkadaşlarının 237 hastaya RRP uyguladıkları çalışmada PNİ varlığında ve PNİ yokluğunda, patolojik T3 hastalık oranlarını sırasıyla % 70 ve % 30; Gleason Skor 8-10 sıklığını % 62 ve % 38; GS 7 olan hastaları % 46. 4 ve % 53. 6; GS ≤ 6 olan hastalar %15. 4 ve % 85. 6 olarak bildirmişlerdir. Cerrahi sınır pozitifliği ise PNİ varlığında % 61. 6 olarak bildirilmiştir [384].

Bizim çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde tek değişkenli analizlerde perinöral invazyon varlığının genel sağkalım (P= 0.01), PSA relapssız sağkalım (P= 0.028) ve metastazsız sağkalım üzerinde olumsuz prognostik etkisi gösterilmiştir (P= 0.036). Kurtarma RT'si uygulananlar dışındaki protokol 106 ve 114 hastalarına bakıldığında 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar PNİ negatif olanlarda % 97 ve % 96 iken PNİ pozitiflerde % 91 ve %85 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak farklıdır (P= 0.028). Aynı grupta PSA relapssız sağkalım da PNİ pozitif grup lehine kötü bulunmuştur (P=0.038). Metastazsız sağkalım oranları ise PNİ pozitifliği ya da negatifliğinde farklı değildir (P= 0.074). Kurtarma RT'si uygulanan 108 hastanın 18'de PNİ ile ilgili bilgiye ulaşılamazken kalan 90 hastanın 72 (% 90)'sinde PNİ pozitif bulunmuş ve bu PNİ tespit edilen hastaların 36 (% 50)'sinde cerrahi sınır pozitifken; 20'sinde (% 28) negatif bulunmuştur. Yine RRP sonrası kurtarma RT'si uygulanan ve bunlardan PNİ pozitif 72 hastadan 53 (% 72)'de patolojik T evresi ≥ T3a iken; PNİ negatif olan 18 hastanın ise sadece 3 (% 16. 6)'de patolojik T evresi T3a ve üzerindedir.

Kurtarma RT'si uygulanan hastalardan 90'da PNİ durumu bakılmasına rağmen ilgili verileri tam olan 74 hastada sağkalım analizleri yapılmış ve bunların 61'i PNİ pozitif ve 13'ü PNİ negatif hastalardır. Genel sağkalım

açısından PNI varlığı sağkalımda bir fark yaratmamıştır ( $P=0.71$ ). Ayrıca PNI varlığının yüksek dereceli hastalığın bir göstergesi olduğu bilgisinden yola çıkılarak incelendiğinde 690 hastadan 487 (% 70)'inde PNI durumuna ait bilgi mevcut olup, bunların 276 (%56.6)'sında PNI pozitif ve 211 (% 43. 4)'de PNI negatiftir. PNI pozitif hastalara bakıldığında 115 (% 41. 6) hasta Gleason Skor 8 ve üzerinde; 107 (% 38.7) hasta GS 7 ve 54 (% 19.7) hastanın da GS 6 ve altında olduğu bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında PNI pozitif hastaların %80'i orta ve yüksek skorlu hasta (Gleason Skor  $\geq 7$ ) grubundandır.

Risk gruplarımız ve PNI arasındaki ilişkiye bakıldığında düşük riskli 103 hastadan 32 (% 31)'sinde PNI açısından bir veri bulunmazken, 55 (% 53.4) hastada PNI negatif ve 16 (%15.6) hastada ise pozitifdir. Lee'nin çalışmasında ise düşük riskli hastalardaki PNI sıklığı % 7 olarak bildirilmiştir [234]. Ayrıca PNI pozitif olan düşük riskli hastaların % 10'da biyopsideki Gleason derecesinin RRP'de arttığı ancak düşük sayıdaki düşük riskli grup nedeniyle istatistiksel fark yaratmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda 108 RRP uygulanan hastanın 51'de cerrahi öncesi biyopsi GS ile ilgili veriler dosyada bulunamazken risk gruplaması yapmadan geriye kalan 57 (% 52.7) hastanın 20 (RRP uygulanan grubun % 18. 5'i veya Gleason derecesi bulunan 57 hastanın % 35'i)'sinde Gleason Skoru  $\leq 6$  olan hastalar RRP sonrası GS 7 ve üzerine ya da GS 7'den GS 8-10'a yükselmiştir.

Prostat kanserinde cerrahi sınır pozitifliği (CSP) denildiğinde, RP numunesinin mürekkepli kenarında tümör hücrelerinin varlığı akla gelmelidir [385]. Prostat kapsülü dışına uzanım varlığında özellikle cerrahın sinir ve damar paketini koruma isteği nedeniyle geniş rezeksiyon yapmadığı durumlarda CSP daha sık görülmektedir [386]. CSP, prostata sınırlı hastalık dahi olsa daha yüksek PSA başarısızlığına yol açmakta ve genellikle hastanın daha yoğun tedavi almasına neden olmaktadır [387]. Çok merkezli, 6000 hastaya RRP uygulanmış büyük bir çalışmada CSP olanlarda PSA relapsının 3.7 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [387]. Stephenson ve arkadaşları 7000 hastadan oluşmuş çok merkezli çalışmalarında yaş, Gleason skor, PSA, kapsül dışına

uzanım (KDU) ve SVİ'nu içeren çok değişkenli modelde CSP olmasının bağımsız olarak PSA relapsıyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (p <0.001) [388]. CSP'liğinin önemini gösteren çalışmalardan birinde CSP ve organa sınırlı olanlarda 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım % 77 iken cerrahi sınırı negatif ve organa sınırlı olanlarda % 86 olarak bulunmuştur [389].

CSP'liğinin yeri ve büyüklüğünün de bazı çalışmalarda PSA relaps oranlarını etkilediği gösterilmiştir [390, 391]. Bizim hasta grubumuzda bu veriler yoktur. Vargas ve arkadaşları 617 RRP uygulanan hastada adjuvan veya kurtarma RT'si uygulamışlardır [392]. CSP olanlardaki adjuvan RT (ART) sonrası 5 yıllık PSA relapssız sağkalım % 64 iken, RT uygulanmayanlarda %27'dir. Kurtarma RT'si uygulanan kolda ise 5 yıllık hastaliksiz sağkalım %41'dir. Bizim çalışmamızda CS negatif olan kurtarma RT'si uyguladığımız hastalarda 5 yıllık PSA relapssız sağkalım % 85.5 iken cerrahi sınır pozitif olan hastalarda 5 ve 7 yıllık PSA relapssız sağkalımlar sırasıyla % 89 ve % 76 olarak bulunmuştur. Genel olarak CS'a bakmadan kurtarma RT'si uygulananlardaki 5 yıllık ve 7 yıllık PSA relapssız sağkalım sonuçlarımız % 87 ve % 76'dır. CSP olması durumunda sağlanan PSA kontrolü istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte cerrahi sınırı negatif hastalara göre daha iyi gibi gözükmektedir. Cerrahi sınır pozitifliğinde RT sonrası PSA kontrolünün cerrahi sınır negatiflere göre daha iyi olması Zelefsky'nin çalışmasında istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir (P=0.01) [393]. Zelefsky'nin çalışmasında retrospektif olarak kurtarma RT'si uygulanan hastalarda çok değişkenli analizlerde PSA relapsı öngörmede vasküler invazyon (P= 0.01), cerrahi sınır negatifliği (P= 0.01), kurtarma RT'si öncesi PSA > 0.4 ng/ml olması, GS ≥ 7, seminal vezikül invazyonu olması ve TAB uygulamama gibi değişkenler bağımsız birer negatif gösterge olarak belirtilmiştir. CSP olan hastalar, RP sonrası prostat yatağında daha yüksek oranda mikroskopik hastalık barındırması nedeniyle kurtarma RT'si sonrası PSA kontrolü açısından en yüksek yararı gören risk grubu olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 7 yıllık klinik lokal kontrol oranı % 94'dür ve 13 hastalarında kurtarma RT'si sonrası radyolojik olarak gösterilen lokal nüks vardır. Bizim çalışmamızda ise 690 hastadan 136 (% 19.7)'sında PSA relapsı gelişmiş ve bu hastalardan 15 (% 2)'de radyolojik olarak gösterilebilen bir rekürrens söz

konusudur. Kurtarma RT'si uygulanan tüm hastalardaki ve cerrahi sınır pozitif hastalardaki 5 yıllık PSA relapssız sağkalım sonuçlarımız % 87 ve % 89'dur. Literatüre göre sağkalımın yüksek olmasının muhtemel nedeni bu hastalardan 53'ünde (% 49) RT öncesinde; 82'sinde (%76) ise adjuvan olarak RT sonrasında total androjen blokajı uygulanması olabilir. South West Oncology Group (SWOG) 9109 çalışmasında klinik T3 ve T4 hastalarda RP öncesinde 4 aylık HT uygulanmış ve 10 yıllık sonuçları açıklanmıştır. Lokal ileri evre olan hastalarda RP öncesinde uygulanan neoadjuvan 4 aylık HT ile % 68'lik genel sağkalım ve % 40'lık progresyonsuz sağkalım oranlarıyla diğer alternatif tedavilere benzer sonuçlar elde edilmiştir [394].

RP sonrası cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu ve kapsül dışına uzanım gibi lokal rekürrens için yüksek potansiyel risk taşıyan hastalarda en uygun tedavi yaklaşımı hala tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (577). Gerek EORTC 22911 gerekse SWOG 8794 çalışmalarında RP sonrası yüksek riskli hastalarda erken dönemde uygulanan ART ile kurtarma tedavilerine göre, EORTC'da progresyonsuz sağkalım oranları % 74.8 vs %52.6; SWOG'da ise % 67 vs % 48 şeklinde ART lehine artmıştır. SWOG 8794'de erken dönemde uygulanan ART ile Kurtarma tedavileriyle kıyaslandığında 5 yıllık metastazsız sağkalım oranları % 84 vs % 69 iken 10 yıllık sonuçları % 68 vs % 49 şeklinde artmıştır. ART için en önemli eleştiri kaynağı genel sağkalımın artmaması olarak gösterilmiştir. Ancak SWOG'un güncel sonuçlarında artmış PSA kontrol oranlarına ek olarak metastazsız sağkalım ve genel sağkalım oranları da artmıştır [395]. SWOG 8794'ün 12.2 yıllık izleminde seminal vezikül invazyonu olup da ART uygulanan hastalarda gözlem koluna göre genel sağkalım oranları ise % 51'den % 71'e, PSA relapssız sağkalım oranları ise % 12'den % 36'ya yükselmiştir. Loeb'ün çalışmasında RP sonrası kapsül dışına uzanım, cerrahi sınır pozitifliği ve hatta SVİ olan hastalarda takiplerde çok uzun süre PSA düzeyleri tespit edilemez düzeylerde dir [396](582 ). Bu durum da kurtarma RT seçeneğini akla getirmektedir. Ancak Loeb'ün çalışmasında hastalar randomize olarak tedavi kollarına dağıtılmamış ve erken dönemde relaps olan ya da tedavisi başarısız

olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Dolayısıyla bu sonuçlar yanıltıcı olabilir (577).

Stephenson ve arkadaşları yaptıkları çok değişkenli analizlerde RP sonrası hemen RT öncesi PSA'nın 0.2 ng/ml üzerinde olmasının hastalık progresyonu riskini 2.3 kat arttırdığını bildirmişlerdir [397]. Bu çalışmada kurtarma RT'si ile 4 yıllık progresyonsuz sağkalım GS 8-10 olanlarda % 29 ve GS 4-6 olanlarda % 50'dir. Alt grup analizlerinde GS 8-10, cerrahi sınır pozitif ve RT öncesi PSA < 0.2ng/ml olanlarda progresyonsuz sağkalım % 51 iken GS 4-6 olup, RT öncesi PSA < 0.2 ng/ml, cerrahi sınır pozitif ve PSA ikilenme zamanı 10 ayın altında olanlarda ise % 77'ye kadar çıkmıştır. Bizim çalışmamızda toplam kurtarma RT'si uygulanan 108 hasta mevcutken sadece 52 hastanın relaps yaptığı RT öncesi PSA değeri mevcuttur. PSA > 0.2 ng/ml olmasının PSA kontrolüne etkisine baktığımızda bir fark bulunmamıştır. Bunun da nedeni 52 hastadan sadece 3 hastada kurtarma RT'si sonrası relapsın gelişmesi olabilir.

RP sonrası rekürrenslerdeki diğer tartışılmalı konu da RT ile beraber HT verilip verilmemesidir. Bu konuyla ilgili RTOG 9601'de RP sonrası pT3N0, pT2N0 ve cerrahi sınırı pozitif hastalar PSA yükselmesi durumunda sadece 1.8 Gy / 64.8 Gy prostat yatağı ışınlaması koluyla, RT'nin ilk günü başlanarak 2 yıl devam eden bicalutamid kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın 7 yıllık sonuçlarında RT ve HT'nin birlikte hem progresyonu hem de metastaz insidansını iyileştirdiği bildirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım % 40 vs % 57 (P<0.0001), GS < 7 için % 50 vs % 63 (P<0.02), GS 8-10 için % 26 vs % 56 (P<0.0008) ve metastaz insidansı ise % 13 vs % 7 (P <0.041) kombine kol lehinedir. Genel sağkalım için daha fazla süre gerektiği bildirilmiştir (583).

Klinik lokalize prostat kanserli hastalarda günümüze kadar prognoz tayininde en sık kullanılan risk faktörleri tanı anı PSA, klinik T evresi ve biyopsi Gleason skoru olsada [246, 398]; günümüzde biyopsi tümör hacminin prognostik olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır [237, 244, 399, 400]. Kor

biyopsideki kanser miktarı hem patolojik hem de klinik sonlanım noktaları olan önemli bir prognostik göstergedir [401]. Bazı çalışmalarda kor biyopsideki tümör miktarının, tümör hacmi, patolojik evre ve cerrahi sınır gibi patolojik sonuçlarla bir miktar ilişkili olduğu gösterilmiştir [402, 403]. Klinik faktörler ve Gleason derecesiyle birlikte kor biyopsideki tümör miktarı klinik olarak önemsiz kanseri ortaya koymak için kullanılabilir [404]. Biyopsi tümör hacmi denildiğinde tek bir parametre değil birden çoğu akla gelmelidir. Bunlar pozitif kor biyopsi yüzdesi (PKY) biyopsilerdeki toplam tümör yüzdesi (TTY) ve her bir korda olan maksimum tümör yüzdesidir (MTY) [237, 244, 399]. Pozitif kor biyopsi ile PSA relapsız sağkalım arasındaki ilişki hormonal tedavi sonrası [405], RP sonrası [406-408], EBRT sonrası (517-519) ve Brakiterapi [242, 409] sonrası araştırılmıştır. Bazılarında artan PKY'nin prognostik önemi gösterilirken bazılarında gösterilememiştir [1, 410]. Yushen ve arkadaşları PKY'nin özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda genel sağkalım, PSA relapsız sağkalım, metastazsız sağkalım, kansere spesifik sağkalım açısından prognostik olduğunu bildirmişlerdir [244]. Alınan kor biyopsilerde 2/3'nün üzerindeki pozitifliğin yüksek RT dozlarına rağmen daha sık rekürrensle ilişkili olduğunu ve bu hastalarda tedavi yoğunluğunun artırılmasının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Conrad ve arkadaşları pozitif kor sayısının LN tutulumuyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir [411]. Freedland ve arkadaşları, prostat biyopsisindeki PKY'nin RP'yi takiben PSA relapsı ve kötü prognostik hastalığı (Yüksek T evresi, GS, Cerrahi sınır pozitifliği gibi) öngörmede bağımsız bir gösterge olduğunu öne sürmektedirler [407]. Briganti ve arkadaşları da PKY'nin PSA, klinik T evresi ve GS'na ek olarak LN tutulumunun doğruluğunu tahmin etmede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir [412].

Bizim çalışmamızda ise toplamda 320 hastada PKY'ne bakılmış ve PKY'nin % 50 üzerinde olan hastalardan 9'nda LN (+) iken PKY'nin % 50 altında olduğu grupta sadece 4 hastada LN (+)'dir. Ayrıca PKY'nin % 50 üzerinde olduğu grupta hastaların % 44'ü GS 8-10 hastalar, % 32.5'i GS 7 ve GS ≤ 6 hastalardan oluşmaktadır. Analizlerimizde PKY'nin her bir birim artmasıyla PSA relapsının % 2 oranında arttığı bulunmuştur. Vollmer, 451

prostat kanseri hastasının sadece % 6'sında TTY'ni %50'nin üzerinde, % 94'de ise % 50 altında bulmuş [413] ve kor biyopsideki tümör miktarı % 30'dan yüksek olan hastaların daha erken öldüğünü bildirmiştir. Genel sağkalımı göstermesi açısından TTY'nin Gleason skoru, yaş ve tanı anı PSA'ya göre prognostik açıdan daha kıymetli olduğu bu çalışmada gösterilmiştir

Bizim çalışmamızda tümör yükünü en iyi şekilde öngörebilmek adına her bir kordaki tümör yüzdeleri toplanarak, alınan kor sayısına bölünmüş ve toplam tümör yüzdesinin % 50 üzerinde ya da altında olmasına göre sonuçlar incelenmiştir. Bu parametreye hem verisi olan tüm definitif RT ve kurtarma RT'si uygulananlarda hem de protokol 106 ve 114'ün birleşimi olan definitif RT + HT uygulanan hastalarda bakılmıştır. Tüm hasta hasta gruplarında bakıldığında toplam kor biyopsideki tümör yükünün % 50'nin üzerinde olduğu hastalarda biyokimyasal hastalısız sağkalım (P= 0.00), genel sağkalım (P= 0.02) ve metastazsız sağkalım (P= 0.01), % 50'nin altında olduğu gruba göre istatistiksel anlamlı kötü bulunmuştur. Sadece definitif RT ve HT alan hastalardaki analizlerimizde ise biyopsideki tümör yüzdesinin % 50 üzerinde olması genel sağkalım açısından istatistiksel fark yaratmamıştır (P= 0.13). PSA relapssız sağkalım ve metastazsız sağkalım için 5 ve 10 yıllık sonuçlarımızda TTY % 50 üzerinde olanlar aleyhine anlamlı fark söz konusudur. Beş ve on yıllık PSA relapssız sağkalım oranları TKY % 50 üzerinde olanlarda % 58 ve % 49; % 50 altında olanlarda ise % 81 ve % 72.5 olarak hesaplanmıştır (P<0.001). Ayrıca metastazsız sağkalım açısından bakıldığında yine sağkalımı kötü yönde etkilemiştir (P= 0.009). TKY < % 50 olanlarda 5 ve 10 yıllık metastazsız Sağkalımlar % 98.5 iken; TKY> % 50 olanlarda sırasıyla % 92.4 ve % 89 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 690 hastadan 404 (% 58. 5)'de kor biyopsilerdeki toplam tümör yüzdesi (TTY) verileri mevcuttur. TTY bilgileri olan hastaların 236 (% 58.4)'sında TTY % 50 altındayken; 168 (% 42.6)'de TTY % 50 üzerindedir. TTY % 50 üzerinde olan hastalar analiz edildiğinde % 91.7'si yüksek riskli, % 7.7'si orta riskli ve % 0.6'sı düşük riskli hastalardan oluşmaktadır. TTY % 50 altında olanların ise % 55'i yüksek, % 24'ü orta ve % 21'i düşük riskli hastalardan oluşmaktadır.



Tüm bu prognostik göstergeler yanında özellikle orta riskli prostat kanserli hastalarda genetik kararsızlığın (genomik instabilite) belirlenmesinin de relapsı öngörme açısından prognostik olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. RTOG retrospektif analizlerinde RT'yi takiben kötü prognozla ilişkili olan immünohistokimyasal belirteçler tanımlamıştır. Bunlar MDM2 ekspresyonu, P53, KI-67, androjen reseptör mutasyonlarıdır. Prostat biyopsisinden elde edilen numunelerin dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemiyle percent genome alteration (PGA)'ları elde edilir. PGA 'in relapsı göstermede bağımsız bir belirteç olduğu ve tümör süpresör gen ve onkogenlerle ilişkili olduğu dolayısıyla bu genomik kararsızlık belirteçlerinin tespiti durumunda hormonoterapi, kemoterapi ya da hedefe yönelik tedavilerin devreye girebileceği bildirilmektedir [414]). Bizim hastalarımızda genetik veriler olmadığı için bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Yan etkiler açısından bakıldığında radyasyon hasarına bağlı erken barsak şikayetleri RT'nin ilk 6 haftasında gerçekleşir. Şikayetler diyare, defekasyon sıklığı ve tatminsizliği, ağrılı dışkılama ve daha nadiren de kanlı dışkılamadır. Bu şikayetler genelde özel bir tedavi gerekmeksizin 2-6 ay içinde geçmektedir [415, 416]. Barsakla ilgili geç yan etkiler ise aylar hatta yıllar içinde gelişmektedir. Radyasyonun barsakla ilgili geç yan etkilerinden kaynaklanan şikayetlerin çıkışı için ortalama zaman 8-12 aydır [417]. En sık tariflenen yan etkiler barsak hareketlerindeki artış ve sık tuvalete çıkmadır [418, 419]. Altmış grayin üzerinde radyasyon dozunun uygulandığı prostat ve mesane kanserli hastalardan oluşan bir İsveç çalışmasında hastaların % 20'sinde birinci yıl sonunda günde 2'den fazla defekasyon, karında kramp, defekasyon esnasında kanama, mukuslu dışkılama ve loperamid kullanımı bildirilmiştir [420, 421].

Radyasyon proktiti insidansı uygulanan radyasyon dozuna, tedavinin uygulandığı cihaza, rektumun aldığı doz ve hacmine bağlıdır [422-424]. Konvasiyonel veya konformal tekniklerin uygulandığı en az 65 Gy doz alan 712

prostat kanseri hastasından oluşan bir çalışmada orta-ciddi proktit % 2 oranında, daha ılımlı protit ise % 16 civarında bildirilmiştir. Şikayetler ortalama RT bittikten 14 sonra görülmüştür [415]. Benzer bir çalışmada radyasyon proktiti insidansı % 39 ve ortanca süre 62 ay olarak bildirilmiştir. Bu hastalardan % 6'sında yalnızca kanlı dışkılama, % 19'da ek olarak tıbbi tedavi gerektirmeyen ılımlı proktit mevcuttur. Kalan hastalarda ise daha ciddi semptomlar olsa da yalnızca 6 (% 1) hastada lazer koagülasyon gerekmiştir [425]. Konformal RT'nin uygulandığı 670 hastalık bir seride ise rektal kanamadan oluşan grade 2-3 radyasyon proktiti % 13 dolaylarında görülmüştür [426].

Bizim çalışmamızda ise RT'nin hemen bitiminde 347 (% 50. 3) hastada herhangi bir şikayet yokken, 66 (% 9.6) hastada rektal kanama, 240 (% 34.7) hastada radyasyon proktiti ve 16 (% 2.3) hastada diyare şikayetleri mevcuttur. RT'den sonraki ilk 6 aylık dönemde 245 hastada erken gastrointestinal (GİS) yan etkiler görülmüştür. Bunlardan 98 (%40) tanesi medikal tedavi gerektirmeyen RTOG Grade-1 yan etki, 138'i (% 56.3) ilaç tedavisiyle düzelen diyare, proktit, kanama gibi şikayetlerden oluşan RTOG Grade 2 yan etki, 8 (%3.3) tanesi hastanede destek tedavisi, damardan sıvı tedavisi ya da ishal veya inkontinans nedeniyle ped kullanımı gerektiren RTOG Grade 3 yan etki ve bir hastada obstrüksiyona bağlı major cerrahi gerektiren RTOG Grade 4 yan etkidir.

RT'nin 6. ayından sonra toplam 71 (Toplam hastaların %10'u) hastada geç GİS yan etkileri gelişmiştir. Bu hastalardan 29'u ( Toplam hastaların %4'ü) RTOG Grade 1, 20'si (% 28.2, toplamın ise % 3'ü) RTOG Grade 2 ve 22 ( % 31, toplamın ise % 3.2'si) hastada ise geç dönem RTOG Grade 3 yan etkidir. Toplamda 19 (% 2. 8) hastaya ise argon lazer uygulanmıştır. Bu yan etkiler literatürle uyumludur.

RT boyunca hastaların yaklaşık olarak yarısında pollaküri ve noktüri, disüri ve ani idrar ihtiyacı gibi şikayetler gelişir [303, 427]. Şikayetler genellikle RT bitiminden 4 hafta içinde düzelmektedir. Daha önce prostat cerrahisi

geçirmeyen hastalarda idrar kaçırma % 1 oranındadır [428, 429]. Tedavi öncesi ciddi tıkanıklık, artmış idrar sıklığı olan hastalarda RT neticesinde küçülen prostata bağlı şikayetlerde hafifleme olabilir [430]. Geç dönem GÜS yan etkiler üretral darlıklar, kronik sistit, hematüri ve mesane kontraktürüdür [431]. İki RTOG çalışmasının sonuçlarında Grade 3 ve üzerinde geç GÜS yan etkiler % 8 dolaylarındadır [432]. Bunlardan yarısı üretra darlığına bağlıdır ve küçük sistoskopik dilatasyon işlemleriyle semptomatik rahatlama sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda RT sonrası genitoüriner sistem yan etkilerine bakıldığında 343 (%49.7) hastada herhangi bir şikayet yokken, 187 (% 27) hastada disüri, 112 (% 16.3) hastada pollaküri ve noktüri, 4 hastada hematüri, 8 (% 1.2) hastada işeme güçlüğü, 4 (% 0.6) hastada RT'ye bağlı ve 12 (% 1.7) hastada ise cerrahiye bağlı inkontinans tespit edilmiştir. Erken GÜS yan etkileri toplam 249 (% 36) hastada gelişmiştir. Bunlardan 168 (% 24)'i tıbbi tedavi gerektirmeyen RTOG Grade 1 yan etkiler, 59 (% 8.5) 'u medikal tedaviye yanıt veren bir saatten daha uzun aralıklarla gelişen noktüri veya disüriden oluşan RTOG Grade 2 yan etki, 6 (% 0.1)'si bir saatten daha kısa aralıklarla gelişen noktüri veya gros hematüriden oluşan RTOG Grade 3 yan etki ve 2 (% 0.2)'si de kan transfüzyonu gerektiren hematüri ve akut idrar yolu tıkanmasından oluşan RTOG Grade 4 yan etkilerdir. On dört hastada ise Radikal Prostatektomi sonrası gelişen inkontinans RT'nin ilk 6 aylık döneminde de görülmüştür. Erken ve geç dönem GÜS ile ilgili yan etkilerimiz literatürdekilerle benzer, erken yan etkilerimiz daha azdır.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada Gleason skoru, PSA, T evresi, N evresi gibi ana risk faktörleri olan hastalarda literatürle uyumlu olarak hem genel sağkalım hem de PSA relapssız sağkalım ve metastazsız sağkalım sonuçlarımız kötüleşmiştir. Gerek definitif RT ve TAB uygulanan hastalarda gerekse kurtarma RT'si uygulananlarda tüm sonuçlarımız literatüre göre daha iyi çıkmıştır. Muhtemelen bunun sebebi gruplarımızın risk faktörleri açısından heterojen dağılımıdır. Çalışmamızın sonuçları yukarıdaki risk faktörlerinin yanında biyopside tümör yükünü ve daha yüksek Gleason skorunu öngörme

açısından PNI, tümör pozitif kor biyopsi oranı ve kor biyopsilerdeki toplam tümör yüzdelerinin de kullanılabilir olduğunu desteklemektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda prostat kanseri hastalarında risk parametreleri olan Gleason skoru, PSA ve T evresi hem genel sağkalım hem de PSA relapssız sağkalım hem ve metastazsız sağkalımın öngörüsünde etkin ve anlamlıdır.
2. Çok değişkenli analizlerde genel sağkalım açısından PSA; metastazsız sağkalım açısından LN pozitifliği ve Gleason skorun 8- 10 olması ve biyokimyasal hastalısız sağkalım açısından ise PSA ve LN (+)'liği anlamlı bulunmuştur.
3. Seminal vezikül invazyonu olması uzak metastaz açısından bir risk faktörüdür.
4. D'Amico risk sınıflamasını oluşturan bu parametreler dışında biyopside perinöral invazyonun pozitif olması genel sağkalım, PSA relapssız sağkalım ve metastazsız sağkalım sonuçlarını düşürmüştür.
5. Definitif RT + HT uygulanan hastalarda toplam korlardaki tümör yüzdesinin %50 üzerinde olması genel sağkalım dışındaki diğer sonuçları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürmüştür.
6. Toplam kor yüzdesinin % 50 üzerinde olması daha yüksek riskli hastalık öngörüsünde kullanılabilir.
7. Tüm hastalar klinik ve patolojik dahil hepsi LN (-) ya da LN (+) şeklinde analiz edildiğinde LN (-) olanlarda genel sağkalım, PSA relapssız sağkalım ve metastazsız sağkalım sonuçları istatistiksel anlamlı şekilde iyidir.
8. Gleason skoru 8-10 olan ve ayrıca yüksek riskli hastalarda definitif RT ve beraberinde 9 ayın üzerinde (1 -2 yıl) TAB uygulamanın 9 ay TAB uygulanan kola göre genel sağkalım açısından ek bir katkısı gösterilememiştir.
9. Hastalar klasik risk sınıflamalarına göre düşük ya da orta riskli olsalar bile gerek PNI ve gerekse kordaki tümör yüzdelere bakılarak bir üst risk grubuna dahil edilip daha yoğun şekilde tedavi edilebilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Pe, M.L., et al., *Effect of percentage of positive prostate biopsy cores on biochemical outcome in low-risk PCa treated with brachytherapy or 3D-CRT*. Urology, 2009. **73**(6): p. 1328-34.
2. Montagut, C., J. Albanell, and J. Bellmunt, *Prostate cancer. Multidisciplinary approach: a key to success*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **68 Suppl 1**: p. S32-6.
3. Drake, R.L., R.L. Drake, and H. Gray, *Gray's atlas of anatomy*. 2008, Churchill Livingstone: Philadelphia. p. xvi, 558 p.
4. Leissner, K.H. and L.E. Tisell, *The weight of the human prostate*. Scand J Urol Nephrol, 1979. **13**(2): p. 137-42.
5. Gray, H., et al., *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. 2005, Edinburgh ; New York: Elsevier Churchill Livingstone. xx, 1627 p.
6. Drake, R.L., et al., *Gray's anatomy for students flash cards*. 2005, New York: Churchill Livingstone.
7. Özen, H., L. Akdoğan, and B. Akdoğan, *Üroonkoloji kitabı*. 2007: Üroonkoloji Derneği.
8. Halperin, E.C., C.A. Perez, and L.W. Brady, *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. 2008, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. xxxii, 2106 p.
9. McNeal, J.E., *Regional morphology and pathology of the prostate*. Am J Clin Pathol, 1968. **49**(3): p. 347-57.
10. Halperin, E.C., C.A. Perez, and L.W. Brady, *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Kantoff, P., P.R. Carroll, and A.V. D'Amico, *Prostate cancer principles and practice*, 2002, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
12. Cohen, M.B., *Central zone carcinoma of the prostate gland: A distinct tumor type with poor prognostic features - Comment*. Journal of Urology, 2008. **179**(5): p. 1767-1767.
13. Noguchi, M., et al., *An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics*. J Urol. Vol. 163. 2000. 1751-5.
14. Benninghoff, A., W.H.W.v. Mollendorff, and W. Bargmann, *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. 1927, Berlin,: Springer. v.
15. Onuigbo, W.I., *Batson's theory of vertebral venous metastasis: a review*. Oncology, 1975. **32**(3-4): p. 145-50.
16. Cellini, N., et al., *Lymphatic drainage and CTV in carcinoma of the prostate*, in Rays. 2003. p. 337-41.
17. Heidenreich, A., C.H. Ohlmann, and S. Polyakov, *Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy*. European Urology, 2007. **52**(1): p. 29-37.
18. Mauroy, B., et al., *The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques*. Surgical and Radiologic Anatomy, 2003. **25**(1): p. 6-15.

19. Baader, B. and M. Herrmann, *Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis*. *Clinical Anatomy*, 2003. **16**(2): p. 119-130.
20. Lunacek, A., et al., *Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle*. *BJU Int*, 2005. **95**(9): p. 1226-31.
21. Hemat, R., *Orthomolecularism for prostate cancer*. Urotext.
22. Kirby, R.S., *An atlas of prostatic diseases*. 2nd ed. The encyclopedia of visual medicine series. 1999, New York: Parthenon Pub. Group. 96 p.
23. Langman, J. and T.W. Sadler, *Langman's medical embryology*. 7th ed. 1995, Baltimore: Williams & Wilkins. xi, 460 p.
24. Oldereid, N.B., Y. Thomassen, and K. Purvis, *Selenium in human male reproductive organs*. *Hum Reprod*, 1998. **13**(8): p. 2172-6.
25. Ball, B.A., et al., *Catalase activity in equine semen*. *American Journal of Veterinary Research*, 2000. **61**(9): p. 1026-1030.
26. Ball, B.A., et al., *Catalase activity in equine semen*. *Am J Vet Res*, 2000. **61**(9): p. 1026-30.
27. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2005*. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2005. **55**(1): p. 10-30.
28. Wingo, P.A., *Cancer Statistics, 1995 (Vol 45, Pg 8, 1995)*. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 1995. **45**(2): p. 127-128.
29. Sakr, W.A., et al., *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients*. *J Urol*, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 379-85.
30. Dall'era, M.A., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature*. *Eur Urol*, 2012. **62**(6): p. 976-83.
31. Yatani, R., et al., *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*. *Int J Cancer*, 1982. **29**(6): p. 611-6.
32. Gulati, R., et al., *What if i don't treat my PSA-detected prostate cancer? Answers from three natural history models*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. **20**(5): p. 740-50.
33. Klassen, A.C. and E.A. Platz, *What can geography tell us about prostate cancer?* *Am J Prev Med*, 2006. **30**(2 Suppl): p. S7-15.
34. Marugame, T. and S. Mizuno, *Comparison of prostate cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO mortality database (1960-2000)*. *Jpn J Clin Oncol*, 2005. **35**(11): p. 690-1.
35. Merrill, R.M., et al., *Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates*. *Am J Epidemiol*, 1999. **150**(8): p. 848-60.
36. American Cancer Society., *Cancer facts & figures*, The Society: Atlanta, GA. p. v.
37. Magheli, A., et al., *Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy*. *J Urol*, 2007. **178**(5): p. 1933-7; discussion 1937-8.
38. Brawley, O.W., *Prostate cancer epidemiology in the United States*. *World J Urol*, 2012. **30**(2): p. 195-200.
39. Hsing, A.W., et al., *Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China*. *Cancer Res*, 2000. **60**(18): p. 5111-6.

40. Barrett-Connor, E., et al., *A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer*. *Cancer Res*, 1990. **50**(1): p. 169-73.
41. Glantz, G.M., *Cirrhosis and Carcinoma of the Prostate Gland*. *J Urol*, 1964. **91**: p. 291-3.
42. Thompson, C.A., *Finasteride may prevent prostate cancer*. *Am J Health Syst Pharm*, 2003. **60**(15): p. 1511, 1515.
43. Andriole, G.L., et al., *Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(13): p. 1192-202.
44. Nishiyama, T., et al., *Association between the dihydrotestosterone level in the prostate and prostate cancer aggressiveness using the Gleason score*. *J Urol*, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1387-91.
45. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(2): p. 78-85.
46. Rodriguez, C., et al., *Family history and risk of fatal prostate cancer*. *Epidemiology*, 1997. **8**(6): p. 653-7.
47. Brandt, A., et al., *Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members*. *Eur Urol*, 2010. **58**(2): p. 275-80.
48. Brandt, A., J. Sundquist, and K. Hemminki, *Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(1): p. 251-6.
49. Kalish, L.A., W.S. McDougal, and J.B. McKinlay, *Family history and the risk of prostate cancer*. *Urology*, 2000. **56**(5): p. 803-6.
50. Gayther, S.A., et al., *The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer*. *The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators*. *Cancer Res*, 2000. **60**(16): p. 4513-8.
51. Zeegers, M.P., A. Jellema, and H. Ostrer, *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis*. *Cancer*, 2003. **97**(8): p. 1894-903.
52. Jacobsen, P.B., et al., *Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior*. *Psychooncology*, 2004. **13**(2): p. 80-5.
53. Marshall, J.R., *Diet and prostate cancer prevention*. *World J Urol*, 2012. **30**(2): p. 157-65.
54. Giovannucci, E., *Tomato products, lycopene, and prostate cancer: a review of the epidemiological literature*. *J Nutr*, 2005. **135**(8): p. 2030S-1S.
55. Giovannucci, E., *Commentary: Serum lycopene and prostate cancer progression: a re-consideration of findings from the prostate cancer prevention trial*. *Cancer Causes Control*, 2011. **22**(7): p. 1055-9.
56. Giovannucci, E., *Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(4): p. 317-31.



57. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
58. McGreevy, K.M., et al., *Impact of nutrients on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and their ratio in African American and white males*. Public Health Nutr, 2007. **10**(1): p. 97-105.
59. Mokulis, J. and I.I. Thompson, *Screening for Prostate Cancer: Pros, Cons, and Reality*. Cancer Control, 1995. **2**(1): p. 15-21.
60. Boring, C.C., et al., *Cancer statistics, 1994*. CA Cancer J Clin, 1994. **44**(1): p. 7-26.
61. Lin, K., et al., *Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2008. **149**(3): p. 192-9.
62. Hugosson, J., et al., *Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(8): p. 725-32.
63. Labrie, F., et al., *Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial*. Prostate, 1999. **38**(2): p. 83-91.
64. Jewett, H.J., *Significance of the palpable prostatic nodule*. J Am Med Assoc, 1956. **160**(10): p. 838-9.
65. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
66. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only*. Urology, 2007. **70**(6): p. 1117-20.
67. Gosselaar, C., et al., *The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam*. Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 581-8.
68. *Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy*. American Urological Association (AUA). Oncology (Williston Park), 2000. **14**(2): p. 267-72, 277-8, 280 passim.
69. Farwell, W.R., J.A. Linder, and A.K. Jha, *Trends in prostate-specific antigen testing from 1995 through 2004*. Arch Intern Med, 2007. **167**(22): p. 2497-502.
70. McLaughlin, A.P., et al., *Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases*. J Urol, 1976. **115**(1): p. 89-94.
71. Thompson, I.M., et al., *Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening*. J Urol, 1984. **132**(4): p. 690-2.
72. Galper, S.L., et al., *Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 907-12.
73. Potosky, A.L., E.J. Feuer, and D.L. Levin, *Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States*. Epidemiol Rev, 2001. **23**(1): p. 181-6.

74. Gillin, M.T., et al., *Radiation Therapy Oncology Group. Research Plan 2002-2006. Medical Physics Committee.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(3 Suppl 2): p. 96-102.
75. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial.* N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1310-9.
76. Schroder, F.H., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.* N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
77. Schroder, F.H., et al., *Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).* Eur Urol, 2012. **62**(5): p. 745-52.
78. Wang, M.C., et al., *Purification of a human prostate specific antigen.* Invest Urol, 1979. **17**(2): p. 159-63.
79. Elgamal, A.A., et al., *Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation.* J Urol, 1996. **156**(2 Pt 1): p. 464-8.
80. Alexander, E.E., et al., *Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration.* Urology, 1996. **47**(5): p. 693-8.
81. Ramos, C.G., et al., *The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels.* J Urol, 1999. **162**(5): p. 1587-90.
82. Cheng, W.S., et al., *Prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy and immediate adjuvant hormonal treatment for stage D1 prostate cancer are predictive of early disease outcome.* Eur Urol, 1994. **25**(3): p. 189-93.
83. Papsidero, L.D., et al., *Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells.* J Natl Cancer Inst, 1981. **66**(1): p. 37-42.
84. Qiu, S.D., et al., *In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate.* J Urol, 1990. **144**(6): p. 1550-6.
85. Yuan, J.J., et al., *Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels.* J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 810-4.
86. Brawer, M.K., *Assays for complexed prostate-specific antigen and other advances in the diagnosis of prostate cancer.* Rev Urol, 2003. **5 Suppl 6**: p. S10-6.
87. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.* N Engl J Med, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
88. Oesterling, J.E., et al., *PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors.* Urol Clin North Am, 1993. **20**(4): p. 687-93.
89. Gunderson, L.L., J.E. Tepper, and J.A. Bogart, *Clinical radiation oncology.* 3rd ed. 2012, Philadelphia, Pa.: Saunders/Elsevier. xxiii, 1638 p.
90. Benson, M.C., et al., *Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.* J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 815-6.

91. Benson, M.C., et al., *The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 817-21.
92. Brawer, M.K. and P.H. Lange, *Prostate-specific antigen in management of prostatic carcinoma*. Urology, 1989. **33**(5 Suppl): p. 11-6.
93. Catalona, W.J., et al., *Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2031-6.
94. Lilja, H., et al., *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. Clin Chem, 1991. **37**(9): p. 1618-25.
95. Mikolajczyk, S.D., et al., *Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex*. Urology, 2002. **59**(6): p. 797-802.
96. Balk, S.P., Y.J. Ko, and G.J. Bubley, *Biology of prostate-specific antigen*. J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 383-91.
97. Catalona, W.J., D.S. Smith, and D.K. Ornstein, *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements*. JAMA, 1997. **277**(18): p. 1452-5.
98. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
99. Lee, R., et al., *A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test*. Urology, 2006. **67**(4): p. 762-8.
100. Hoffman, R.M., et al., *Using the free-to-total prostate-specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with nonspecific elevations of prostate-specific antigen levels*. J Gen Intern Med, 2000. **15**(10): p. 739-48.
101. Carter, H.B., et al., *Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis*. Urology, 1997. **49**(3): p. 379-84.
102. Marks, L.S., et al., *PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy*. Urology, 2007. **69**(3): p. 532-535.
103. Perdon, S., et al., *Prostate Cancer Detection in the "Grey Area" of Prostate-Specific Antigen Below 10 ng/ml: Head-to-Head Comparison of the Updated PCPT Calculator and Chun's Nomogram, Two Risk Estimators Incorporating Prostate Cancer Antigen 3*. European Urology, 2011. **59**(1): p. 81-87.
104. Chichibu, K., et al., *[Specific quantification of gamma-seminoprotein-alpha 1 antichymotrypsin complex in serum by monoclonal antibody-based enzyme immunoassay]*. Rinsho Byori, 1995. **43**(11): p. 1153-8.
105. Partin, A.W., et al., *Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1787-91.

106. Brawer, M.K., et al., *Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer*. *Urology*, 1998. **52**(3): p. 372-8.
107. Smith, D.S. and W.J. Catalona, *Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection*. *J Urol*, 1994. **152**(4): p. 1163-7.
108. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. *JAMA*, 1992. **267**(16): p. 2215-20.
109. Carter, H.B., et al., *Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability*. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(21): p. 1521-7.
110. Loeb, S., et al., *Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men*. *J Urol*, 2007. **177**(3): p. 899-902.
111. Loeb, S., et al., *Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml*. *J Urol*, 2007. **178**(6): p. 2348-52; discussion 2352-3.
112. Fang, J., et al., *PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml*. *Urology*, 2002. **59**(6): p. 889-93; discussion 893-4.
113. Boczko, J., E. Messing, and V. Dogra, *Transrectal sonography in prostate evaluation*. *Radiol Clin North Am*, 2006. **44**(5): p. 679-87, viii.
114. Dermer, G.B., *Basal cell proliferation in benign prostatic hyperplasia*. *Cancer*, 1978. **41**(5): p. 1857-62.
115. El-Alfy, M., et al., *Localization of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and androgen receptor in the human prostate by in situ hybridization and immunocytochemistry*. *Endocrinology*, 1999. **140**(3): p. 1481-91.
116. Pelletier, G., et al., *Immunocytochemical localization of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human reproductive tissues*. *J Histochem Cytochem*, 1999. **47**(6): p. 731-8.
117. El-Alfy, M., et al., *Unique features of the basal cells of human prostate epithelium*. *Microsc Res Tech*, 2000. **51**(5): p. 436-46.
118. Kovi, J., et al., *Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate*. *Cancer*, 1988. **61**(3): p. 555-61.
119. Bostwick, D.G. and M.K. Brawer, *Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer*. *Cancer*, 1987. **59**(4): p. 788-94.
120. Brawer, M.K., et al., *Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate*. *Cancer Res*, 1985. **45**(8): p. 3663-7.
121. Horninger, W., et al., *Predictive value of total and percent free prostate specific antigen in high grade prostatic intraepithelial neoplasia lesions: Results of the Tyrol Prostate Specific Antigen Screening Project*. *Journal of Urology*, 2001. **165**(4): p. 1143-1145.
122. Ronnett, B.M., et al., *Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels?* *J Urol*, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 386-9.

123. Morote, J., et al., *Effect of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on total and percent free serum prostatic-specific antigen*. *European Urology*, 2000. **37**(4): p. 456-459.
124. McNeal, J.E. and D.G. Bostwick, *Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate*. *Hum Pathol*, 1986. **17**(1): p. 64-71.
125. Qian, J., P. Wollan, and D.G. Bostwick, *The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma*. *Hum Pathol*, 1997. **28**(2): p. 143-8.
126. Bostwick, D.G. and J. Qian, *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. *Mod Pathol*, 2004. **17**(3): p. 360-79.
127. Sanchez-Chapado, M., et al., *Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study*. *Prostate*, 2003. **54**(3): p. 238-47.
128. Garabedian, E.M., P.A. Humphrey, and J.I. Gordon, *A transgenic mouse model of metastatic prostate cancer originating from neuroendocrine cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(26): p. 15382-7.
129. Herawi, M., et al., *Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled*. *J Urol*, 2006. **175**(1): p. 121-4.
130. Scattoni, V., et al., *Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies*. *Urology*, 2005. **66**(5): p. 1043-7.
131. Borboroglu, P.G., et al., *Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy*. *J Urol*, 2001. **166**(3): p. 866-70.
132. Epstein, J.I. and M. Herawi, *Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care*. *J Urol*, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 820-34.
133. Bostwick, D.G., et al., *Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma*. *Hum Pathol*, 1993. **24**(8): p. 819-32.
134. Cheng, L., et al., *Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a premalignant lesion?* *Cancer Res*, 1998. **58**(3): p. 389-91.
135. Yang, X.J., et al., *Expression of alpha-Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(7): p. 921-5.
136. McNeal, J.E., *Origin and development of carcinoma in the prostate*. *Cancer*, 1969. **23**(1): p. 24-34.
137. Byar, D.P. and F.K. Mostofi, *Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique*. *Cancer*, 1972. **30**(1): p. 5-13.
138. Wood, L.S. and M. Zhou, *Pathology of genitourinary malignancies: implications for clinical management*. *Semin Oncol Nurs*, 2012. **28**(3): p. 143-53.
139. Bailar, J.C., 3rd, G.T. Mellinger, and D.F. Gleason, *Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report*. *Cancer Chemother Rep*, 1966. **50**(3): p. 129-36.

140. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
141. Amin, M., et al., *Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005(216): p. 20-33.
142. Billis, A., et al., *The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies*. J Urol, 2008. **180**(2): p. 548-52; discussion 552-3.
143. Egevad, L., W.C. Allsbrook, Jr., and J.I. Epstein, *Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists*. Hum Pathol, 2005. **36**(1): p. 5-9.
144. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
145. Hattab, E.M., et al., *Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1695-9; discussion 1699.
146. Pan, C.C., et al., *The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(4): p. 563-9.
147. Whittemore, D.E., et al., *Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 516-22; discussion 522.
148. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
149. Cintra, M.L. and A. Billis, *Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Bocking grading systems*. Int Urol Nephrol, 1991. **23**(5): p. 449-54.
150. Johnstone, P.A.S., et al., *Grading Inaccuracies in Diagnostic Biopsies Revealing Prostatic Adenocarcinoma - Implications for Definitive Radiation-Therapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1995. **32**(2): p. 479-482.
151. Narain, V., et al., *How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival?* Prostate, 2001. **49**(3): p. 185-190.
152. Bostwick, D.G., R.W. Kindrachuk, and R.V. Rouse, *Prostatic Adenocarcinoma with Endometrioid Features - Clinical, Pathologic, and Ultrastructural Findings*. American Journal of Surgical Pathology, 1985. **9**(8): p. 595-609.
153. Tannenbaum, M., *Endometrial tumors and/or associated carcinomas of prostate*. Urology, 1975. **6**(3): p. 372-5.
154. Brinker, D.A., S.R. Potter, and J.I. Epstein, *Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(12): p. 1471-9.

155. Millar, E.K., N.K. Sharma, and A.M. Lessells, *Ductal (endometrioid) adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathological study of 16 cases*. *Histopathology*, 1996. **29**(1): p. 11-9.
156. Epstein, J.I. and J.M. Woodruff, *Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases*. *Cancer*, 1986. **57**(1): p. 111-9.
157. Melicow, M.M. and M.R. Pachter, *Endometrial carcinoma of proxtatic utricle (uterus masculinus)*. *Cancer*, 1967. **20**(10): p. 1715-22.
158. Colpaert, C., P. Gentens, and E. Van Marck, *Ductal ("endometrioid") adenocarcinoma of the prostate*. *Acta Urol Belg*, 1998. **66**(4): p. 29-32.
159. Kullu, S., et al., *Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features*. *Int Urol Nephrol*, 1991. **23**(6): p. 577-80.
160. Humphrey, P.A., *Histological variants of prostatic carcinoma and their significance*. *Histopathology*, 2012. **60**(1): p. 59-74.
161. Shannon, R.L., et al., *Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A clinicopathologic study of 12 patients*. *Cancer*, 1992. **69**(11): p. 2676-82.
162. Dundore, P.A., et al., *Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases*. *Cancer*, 1995. **76**(6): p. 1035-42.
163. Hansel, D.E. and J.I. Epstein, *Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2006. **30**(10): p. 1316-21.
164. Poblet, E., A. Gomez-Tierno, and L. Alfaro, *Prostatic carcinosarcoma: a case originating in a previous ductal adenocarcinoma of the prostate*. *Pathol Res Pract*, 2000. **196**(8): p. 569-72.
165. Ray, M.E., et al., *Clonality of sarcomatous and carcinomatous elements in sarcomatoid carcinoma of the prostate*. *Urology*, 2006. **67**(2): p. 423 e5-423 e8.
166. Delahunt, B., et al., *Sarcomatoid carcinoma of the prostate: progression from adenocarcinoma is associated with p53 over-expression*. *Anticancer Res*, 1999. **19**(5B): p. 4279-83.
167. Janet, N.L., A.W. May, and R.S. Akins, *Sarcoma of the prostate: a single institutional review*. *Am J Clin Oncol*, 2009. **32**(1): p. 27-9.
168. Tetu, B., et al., *Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases*. *Cancer*, 1987. **59**(10): p. 1803-9.
169. Abbas, F., et al., *Small cell carcinoma of the bladder and prostate*. *Urology*, 1995. **46**(5): p. 617-30.
170. Saito, S. and H. Iwaki, *Mucin-producing carcinoma of the prostate: review of 88 cases*. *Urology*, 1999. **54**(1): p. 141-4.
171. Srigley, J.R., et al., *Basal epithelial cells of human prostate gland are not myoepithelial cells. A comparative immunohistochemical and ultrastructural study with the human salivary gland*. *Am J Pathol*, 1990. **136**(4): p. 957-66.
172. Begnami, M.D., et al., *Adenoid cystic/basal cell carcinoma of the prostate: review and update*. *Arch Pathol Lab Med*, 2007. **131**(4): p. 637-40.
173. Cohen, R.J., et al., *Adenoid cyst-like carcinoma of the prostate gland*. *Arch Pathol Lab Med*, 1993. **117**(8): p. 799-801.
174. Schmid, H.P., et al., *Late recurrence of adenoid cystic carcinoma of the prostate*. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. **36**(2): p. 158-9.

175. Iczkowski, K.A., et al., *Adenoid cystic/basal cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic findings in 19 cases*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(12): p. 1523-9.
176. Minei, S., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the prostate: a case report with immunohistochemical and in situ hybridization staining for prostate-specific antigen*. Int J Urol, 2001. **8**(8): p. S41-4.
177. !!! INVALID CITATION !!!
178. Randolph, T.L., et al., *Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance*. Mod Pathol, 1997. **10**(6): p. 612-29.
179. Freeman, C., J.W. Berg, and S.J. Cutler, *Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas*. Cancer, 1972. **29**(1): p. 252-60.
180. Patel, D.R., et al., *Primary prostatic involvement in non-Hodgkin lymphoma*. Urology, 1988. **32**(2): p. 96-8.
181. Sarris, A., et al., *Primary lymphoma of the prostate: good outcome with doxorubicin-based combination chemotherapy*. J Urol, 1995. **153**(6): p. 1852-4.
182. Bostwick, D.G., et al., *Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases*. Cancer, 1998. **83**(4): p. 732-8.
183. Taleb, A., et al., *Primary lymphoma of the prostate treated with rituximab-based chemotherapy: a case report and review of the literature*. Cases J, 2009. **2**: p. 8875.
184. Smith, J.A., Jr., et al., *Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 902-6.
185. Purohit, R.S., et al., *Imaging clinically localized prostate cancer*. Urol Clin North Am, 2003. **30**(2): p. 279-93.
186. Oesterling, J.E., et al., *Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1987. **138**(1): p. 92-8.
187. *Consensus conference. The management of clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1987. **258**(19): p. 2727-30.
188. Schiebler, M.L., et al., *Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate*. Radiology, 1993. **189**(2): p. 339-52.
189. Kurhanewicz, J., et al., *Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution*. Radiology, 1996. **198**(3): p. 795-805.
190. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1471-4.
191. Bratt, O., et al., *Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor*. Eur Urol, 1998. **34**(1): p. 19-24.
192. Cook, G.B. and F.R. Watson, *A comparison by age of death rates due to prostate cancer alone*. J Urol, 1968. **100**(5): p. 669-71.



193. Johnson, D.E., J.P. Lanieri, Jr., and A.G. Ayala, *Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age*. J Surg Oncol, 1972. **4**(3): p. 207-16.
194. Sandhu, D.P., et al., *Natural history and prognosis of prostate carcinoma in adolescents and men under 35 years of age*. Br J Urol, 1992. **69**(5): p. 525-9.
195. Aprikian, A.G., Z.F. Zhang, and W.R. Fair, *Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients*. Cancer, 1994. **74**(6): p. 1768-77.
196. Huben, R., et al., *Carcinoma of prostate in men less than fifty years old. Data from American College of Surgeons' National Survey*. Urology, 1982. **20**(6): p. 585-8.
197. Parker, C.C., M. Gospodarowicz, and P. Warde, *Does age influence the behaviour of localized prostate cancer?* BJU Int, 2001. **87**(7): p. 629-37.
198. Mettlin, C.J., et al., *The National Cancer Data Base report on race, age, and region variations in prostate cancer treatment*. Cancer, 1997. **80**(7): p. 1261-6.
199. Narayan, P., et al., *The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer*. Urology, 1995. **46**(2): p. 205-12.
200. Partin, A.W., et al., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. JAMA, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
201. Perrotti, M., et al., *Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer*. Urology, 1999. **54**(2): p. 208-14.
202. D'Amico, A.V., et al., *A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer*. J Urol, 1995. **154**(1): p. 131-8.
203. Roach, M., 3rd, et al., *A pilot survey of sexual function and quality of life following 3D conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **35**(5): p. 869-74.
204. Eggener, S.E., et al., *A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer*. J Urol, 2009. **181**(4): p. 1635-41; discussion 1641.
205. Brawer, M.K., et al., *The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma*. J Urol, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 369-73.
206. Bastian, P.J., et al., *Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis*. Cancer, 2004. **101**(9): p. 2001-5.
207. Bostwick, D.G., *Grading prostate cancer*. Am J Clin Pathol, 1994. **102**(4 Suppl 1): p. S38-56.
208. Koksai, I.T., et al., *Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens*. Eur Urol, 2000. **37**(6): p. 670-4.
209. Lattouf, J.B. and F. Saad, *Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology?* BJU Int, 2002. **90**(7): p. 694-8; discussion 698-9.

210. Egevad, L., B.J. Norlen, and M. Norberg, *The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer*. BJU Int, 2001. **88**(7): p. 716-21.
211. Coogan, C.L., et al., *Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score*. BJU Int, 2005. **96**(3): p. 324-7.
212. Rioux-Leclercq, N.C., D.Y. Chan, and J.I. Epstein, *Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma*. Urology, 2002. **60**(4): p. 666-9.
213. Villers, A., et al., *The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma*. J Urol, 1989. **142**(3): p. 763-8.
214. Hassan, M.O. and J. Maksem, *The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study*. Am J Surg Pathol, 1980. **4**(2): p. 143-8.
215. Kasibhatla, M., B. Peterson, and M.S. Anscher, *What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate?* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2005. **8**(2): p. 167-73.
216. Ozgur, A., F.F. Onol, and L.N. Turkeri, *Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy*. Int Urol Nephrol, 2004. **36**(3): p. 369-73.
217. Epstein, J.I., M. Carmichael, and P.C. Walsh, *Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis*. J Urol, 1993. **149**(5): p. 1040-5.
218. Jewett, H.J., et al., *The palpable nodule of prostatic cancer. Results 15 years after radical excision*. JAMA, 1968. **203**(6): p. 403-6.
219. Villers, A.A., et al., *Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma*. J Urol, 1990. **143**(6): p. 1183-7.
220. Pierorazio, P.M., et al., *A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy*. J Urol, 2011. **185**(5): p. 1691-7.
221. Eggener, S.E., et al., *Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients with node negative seminal vesicle invasion following radical prostatectomy*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1150-5.
222. Bloom, K.D., et al., *Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors*. Urology, 2004. **63**(2): p. 333-6.
223. Secin, F.P., et al., *Cancer-specific survival and predictors of prostate-specific antigen recurrence and survival in patients with seminal vesicle invasion after radical prostatectomy*. Cancer, 2006. **106**(11): p. 2369-75.
224. Kalapurakal, J.A., et al., *Biochemical disease-free survival following adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(4): p. 1047-54.
225. Taylor, N., et al., *Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(3): p. 755-63.

226. Thompson, I.M., et al., *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, 2009. **181**(3): p. 956-62.
227. Van der Kwast, T.H., et al., *Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911*. J Clin Oncol, 2007. **25**(27): p. 4178-86.
228. Wiegel, T., et al., *Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95*. J Clin Oncol, 2009. **27**(18): p. 2924-30.
229. Chawla, A.K., et al., *Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors*. Urology, 2002. **59**(5): p. 726-31.
230. Liauw, S.L., et al., *Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy: a single-institution experience*. Urology, 2003. **61**(6): p. 1204-10.
231. Mosbacher, M.R., et al., *Postprostatectomy salvage radiation therapy for prostate cancer: impact of pathological and biochemical variables and prostate fossa biopsy*. Cancer J, 2002. **8**(3): p. 242-6.
232. Stephenson, A.J., et al., *Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. JAMA, 2004. **291**(11): p. 1325-32.
233. Trock, B.J., et al., *Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. JAMA, 2008. **299**(23): p. 2760-9.
234. Lee, I.H., et al., *Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(4): p. 1059-64.
235. Bastacky, S.I., P.C. Walsh, and J.I. Epstein, *Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate*. Am J Surg Pathol, 1993. **17**(4): p. 336-41.
236. Loeb, S., et al., *Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes?* BJU Int, 2010. **105**(11): p. 1510-3.
237. D'Amico, A.V., et al., *The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(3): p. 679-84.
238. Lieberfarb, M.E., et al., *Using PSA, biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate-only radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(4): p. 898-903.
239. Selek, U., et al., *Utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting PSA outcome after radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(4): p. 963-7.

240. Wong, W.W., et al., *Association of percent positive prostate biopsies and perineural invasion with biochemical outcome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 24-9.
241. D'Amico, A.V., et al., *Clinical utility of percent-positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. *Mol Urol*, 2000. **4**(3): p. 171-5;discussion 177.
242. Kestin, L.L., et al., *Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy*. *J Urol*, 2002. **168**(5): p. 1994-9.
243. Spalding, A.C., et al., *Percent positive biopsy cores as a prognostic factor for prostate cancer treated with external beam radiation*. *Urology*, 2007. **69**(5): p. 936-40.
244. Qian, Y., et al., *The percent of positive biopsy cores improves prediction of prostate cancer-specific death in patients treated with dose-escalated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(3): p. e135-42.
245. Rodrigues, G., et al., *Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review*. *Can Urol Assoc J*, 2012. **6**(2): p. 121-7.
246. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *JAMA*, 1998. **280**(11): p. 969-74.
247. Makarov, D.V., et al., *Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005*. *Urology*, 2007. **69**(6): p. 1095-101.
248. Kattan, M.W., et al., *Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors*. *J Urol*, 2003. **170**(5): p. 1792-7.
249. Stephenson, A.J., et al., *Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(10): p. 715-7.
250. Stephenson, A.J., et al., *Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(26): p. 4300-5.
251. Graefen, M., et al., *A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy*. *J Urol*, 2001. **165**(3): p. 857-63.
252. Ohori, M., et al., *Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer*. *J Urol*, 2004. **171**(5): p. 1844-9; discussion 1849.
253. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. *J Urol*, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 939-44; discussion 944.
254. Briganti, A., et al., *A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer*. *Eur Urol*, 2007. **51**(1): p. 112-9; discussion 119-20.

255. Kattan, M.W., et al., *Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer*. Urology, 2001. **58**(3): p. 393-9.
256. Potters, L., et al., *12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2008. **179**(5 Suppl): p. S20-4.
257. Zelefsky, M.J., et al., *Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer*. Urology, 2007. **70**(2): p. 283-7.
258. Stephenson, A.J., et al., *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 2035-41.
259. Dearnaley, D.P., et al., *Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial*. Lancet, 1999. **353**(9149): p. 267-72.
260. Khoo, V.S., *Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2005. **17**(7): p. 560-71.
261. D'Amico, A.V., et al., *Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(23): p. 4567-73.
262. Thompson, I., et al., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. J Urol, 2007. **177**(6): p. 2106-31.
263. Mohler, J.L., et al., *Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(9): p. 1081-7.
264. Walsh, P.C., *2008 Whitmore Lecture: Radical prostatectomy--where we were and where we are going*. Urol Oncol, 2009. **27**(3): p. 246-50.
265. Schaeffer, E.M., S. Loeb, and P.C. Walsh, *The case for open radical prostatectomy*. Urol Clin North Am, 2010. **37**(1): p. 49-55, Table of Contents.
266. Akakura, K., et al., *A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months*. Jpn J Clin Oncol, 2006. **36**(12): p. 789-93.
267. Grubb, R.L., 3rd, et al., *Minimally invasive approaches to localized prostate carcinoma*. Hematol Oncol Clin North Am, 2006. **20**(4): p. 879-95.
268. Jones, E.C., *Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension*. J Urol, 1990. **144**(1): p. 89-93.
269. Catalona, W.J. and S.W. Bigg, *Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients*. J Urol, 1990. **143**(3): p. 538-43; discussion 544.
270. Epstein, J.I., *Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive*. Am J Surg Pathol, 1990. **14**(7): p. 626-32.

271. Berglund, R.K., et al., *Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 526-29; discussion 529-30.
272. Allaf, M.E., et al., *Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1840-4.
273. Briganti, A., et al., *Pelvic lymph node dissection in prostate cancer*. Eur Urol, 2009. **55**(6): p. 1251-65.
274. Heidenreich, A., Z. Varga, and R. Von Knobloch, *Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis*. J Urol, 2002. **167**(4): p. 1681-6.
275. Masterson, T.A., et al., *The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1320-4; discussion 1324-5.
276. Joslyn, S.A. and B.R. Konety, *Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer*. Urology, 2006. **68**(1): p. 121-5.
277. Bader, P., et al., *Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?* J Urol, 2003. **169**(3): p. 849-54.
278. Daneshmand, S., et al., *Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results*. J Urol, 2004. **172**(6 Pt 1): p. 2252-5.
279. Wagner, M., M. Sokoloff, and S. Daneshmand, *The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer--therapeutic?* J Urol, 2008. **179**(2): p. 408-13.
280. Begg, C.B., et al., *Variations in morbidity after radical prostatectomy*. N Engl J Med, 2002. **346**(15): p. 1138-44.
281. Catalona, W.J., et al., *Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 433-8.
282. Naito, S., *Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer*. Jpn J Clin Oncol, 2005. **35**(7): p. 365-74.
283. Ravery, V., *The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: benign versus malignant sources*. Semin Urol Oncol, 1999. **17**(3): p. 127-9.
284. Freedland, S.J., et al., *Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen*. Urology, 2003. **61**(2): p. 365-9.
285. Han, M., et al., *Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2003. **169**(2): p. 517-23.
286. Boccon-Gibod, L., et al., *Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus*. Int J Clin Pract, 2004. **58**(4): p. 382-90.

287. Cookson, M.S., et al., *Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes.* J Urol, 2007. **177**(2): p. 540-5.
288. Hanks, G.E., K.L. Martz, and J.J. Diamond, *The effect of dose on local control of prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. **15**(6): p. 1299-305.
289. Leibel, S.A., G.E. Hanks, and S. Kramer, *Patterns of care outcome studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984. **10**(3): p. 401-9.
290. Paulson, D.F., et al., *Radical Surgery Versus Radiotherapy for Adenocarcinoma of the Prostate.* Journal of Urology, 1982. **128**(3): p. 502-504.
291. D'Amico, A.V., et al., *Equivalent 5-year bNED in select prostate cancer patients managed with surgery or radiation therapy despite exclusion of the seminal vesicles from the CTV.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(2): p. 335-40.
292. Kupelian, P., et al., *External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores.* Cancer J Sci Am, 1997. **3**(2): p. 78-87.
293. Kupelian, P.A., et al., *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy.* J Clin Oncol, 2002. **20**(16): p. 3376-85.
294. Pollack, A., et al., *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(5): p. 1097-105.
295. Pollack, J.M., *Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer.* Cancer Invest, 2000. **18**(1): p. 66-77.
296. McLaughlin, P.W., et al., *Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(2): p. 479-91.
297. Michalski, J.M., et al., *Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(2): p. 391-402.
298. Stephenson, J.A. and A.L. Wiley, Jr., *Current techniques in three-dimensional CT simulation and radiation treatment planning.* Oncology (Williston Park), 1995. **9**(11): p. 1225-32, 1235; discussion 1235-40.
299. Ten Haken, R.K., et al., *Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **16**(1): p. 193-200.
300. Bolla, M. and H.v. Poppel, *Management of prostate cancer a multidisciplinary approach*, 2012, Springer: Berlin.
301. Vora, S.A., et al., *Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for*

- localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **68**(4): p. 1053-8.
302. Luxton, G., S.L. Hancock, and A.L. Boyer, *Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(1): p. 267-84.
  303. Zietman, A.L., et al., *Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2005. **294**(10): p. 1233-9.
  304. Peeters, S.T., et al., *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(13): p. 1990-6.
  305. Zelefsky, M.J., et al., *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer*. *J Urol*, 2001. **166**(3): p. 876-81.
  306. Moule, R.N. and P.J. Hoskin, *Non-surgical treatment of localised prostate cancer*. *Surg Oncol*, 2009. **18**(3): p. 255-67.
  307. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(6): p. 475-87.
  308. Zelefsky, M.J., et al., *Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma*. *Cancer*, 1999. **85**(11): p. 2460-8.
  309. Peeters, S.T., et al., *Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(4): p. 1019-34.
  310. Greene, K.L., et al., *Who is the average patient presenting with prostate cancer?* *Urology*, 2005. **66**(5 Suppl): p. 76-82.
  311. D'Amico, A.V., et al., *Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(11): p. 2163-72.
  312. Cooperberg, M.R., et al., *The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy*. *J Urol*, 2005. **173**(6): p. 1938-42.
  313. Kuban, D.A., et al., *Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **57**(4): p. 915-28.
  314. Nishiyama, T., *Androgen deprivation therapy in combination with radiotherapy for high-risk clinically localized prostate cancer*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012. **129**(3-5): p. 179-90.
  315. Verhagen, P.C., et al., *Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review*. *Eur Urol*, 2010. **58**(2): p. 261-9.
  316. Messing, E.M., et al., *Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical*



- prostatectomy and pelvic lymphadenectomy*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(6): p. 472-9.
317. Wo, J.Y. and A.L. Zietman, *Why does androgen deprivation enhance the results of radiation therapy?* *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations*, 2008. **26**(5): p. 522-529.
  318. Langenhuijsen, J.F., et al., *Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction: the optimal duration in prostate cancer radiotherapy*. *Urol Oncol*, 2011. **29**(1): p. 52-7.
  319. Fuks, Z., et al., *The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **21**(3): p. 537-47.
  320. Zagars, G.K., et al., *The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy*. *Cancer*, 1991. **68**(11): p. 2370-7.
  321. Wo, J.Y. and A.L. Zietman, *Why does androgen deprivation enhance the results of radiation therapy?* *Urol Oncol*, 2008. **26**(5): p. 522-9.
  322. Movsas, B., et al., *Increasing levels of hypoxia in prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and patient age: an Eppendorf pO(2) study*. *Cancer*, 2000. **89**(9): p. 2018-24.
  323. Movsas, B., et al., *Hypoxic prostate/muscle pO2 ratio predicts for biochemical failure in patients with prostate cancer: preliminary findings*. *Urology*, 2002. **60**(4): p. 634-9.
  324. Semenza, G.L., *Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O2 homeostasis*. *Curr Opin Genet Dev*, 1998. **8**(5): p. 588-94.
  325. Cvetkovic, D., et al., *Increased hypoxia correlates with increased expression of the angiogenesis marker vascular endothelial growth factor in human prostate cancer*. *Urology*, 2001. **57**(4): p. 821-5.
  326. Jain, R.K., *Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy*. *Nat Med*, 2001. **7**(9): p. 987-9.
  327. Joseph, I.B. and J.T. Isaacs, *Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers*. *Cancer Res*, 1997. **57**(6): p. 1054-7.
  328. Joseph, I.B., et al., *Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue*. *Clin Cancer Res*, 1997. **3**(12 Pt 1): p. 2507-11.
  329. Zietman, A.L., et al., *Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **38**(5): p. 1067-70.
  330. Roach, M., 3rd, et al., *Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(4): p. 585-91.
  331. Pilepich, M.V., et al., *Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(5): p. 1243-52.

332. Crook, J., et al., *Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 15-23.
333. Crook, J., et al., *Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **73**(2): p. 327-33.
334. Alexander, A., et al., *Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? An analysis of the 3- versus 8-month randomized trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(1): p. 23-30.
335. Pilepich, M.V., et al., *Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 1013-21.
336. Pilepich, M.V., et al., *Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(5): p. 1285-90.
337. Lawton, C.A., et al., *Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(4): p. 800-7.
338. Bolla, M., et al., *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9327): p. 103-6.
339. Bolla, M., et al., *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*, 2010. **11**(11): p. 1066-73.
340. Hanks, G.E., et al., *Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(21): p. 3972-8.
341. Horwitz, E.M., et al., *Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(15): p. 2497-504.
342. Roach, M., 3rd, et al., *Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(10): p. 1904-11.
343. Lawton, C.A., et al., *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*, 2007. **69**(3): p. 646-55.
344. Cuppone, F., et al., *Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials*. *BMC Cancer*, 2010. **10**: p. 675.
  345. Zincke, H., et al., *Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution*. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(11): p. 2254-63.
  346. Kupelian, P., et al., *Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer*. *Urology*, 1996. **48**(2): p. 249-60.
  347. Moul, J.W., et al., *Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases*. *J Urol*, 2001. **166**(4): p. 1322-7.
  348. Epstein, J.I., et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. *Am J Surg Pathol*, 1996. **20**(3): p. 286-92.
  349. Daly, T., et al., *Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(12): p. CD007234.
  350. Bolla, M., et al., *[Preliminary results for EORTC trial 22911: radical prostatectomy followed by postoperative radiotherapy in prostate cancers with a high risk of progression]*. *Cancer Radiother*, 2007. **11**(6-7): p. 363-9.
  351. Pound, C.R., et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. *JAMA*, 1999. **281**(17): p. 1591-7.
  352. *Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(5): p. 1035-41.
  353. Lange, P.H., et al., *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy*. *J Urol*, 1989. **141**(4): p. 873-9.
  354. Moul, J.W., *Prostate specific antigen only progression of prostate cancer*. *J Urol*, 2000. **163**(6): p. 1632-42.
  355. Vicini, F.A., L. Kestin, and A. Martinez, *Biochemical outcomes of treatment for prostate cancer*. *JAMA*, 2000. **284**(22): p. 2869.
  356. Critz, F.A., *A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition*. *J Urol*, 2002. **167**(3): p. 1310-3.
  357. Roach, M., 3rd, et al., *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*, 2006. **65**(4): p. 965-74.
  358. Satoh, T., et al., *Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent 125I-implant brachytherapy in Japanese men: a multi-institutional pooled analysis*. *BJU Int*, 2009. **103**(8): p. 1064-8.

359. Caloglu, M. and J. Ciezki, *Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon*. *Urology*, 2009. **74**(6): p. 1183-90.
360. Bachand, F., et al., *An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **73**(3): p. 679-84.
361. Pickles, T. and I. British Columbia Cancer Agency Prostate Cohort Outcomes, *Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(5): p. 1355-9.
362. Horwitz, E.M., et al., *Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis*. *Cancer*, 2006. **107**(7): p. 1496-502.
363. Caloglu, M., et al., *PSA bounce and biochemical failure after brachytherapy for prostate cancer: a study of 820 patients with a minimum of 3 years of follow-up*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(3): p. 735-41.
364. Hinnen, K.A., et al., *Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(2): p. 883-8.
365. Stock, R.G., N.N. Stone, and J.A. Cesaretti, *Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(2): p. 448-53.
366. Merrick, G.S., et al., *Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(2): p. 450-6.
367. Akyol, F., et al., *PSA bouncing after short term androgen deprivation and 3D-conformal radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma and the relationship with the kinetics of testosterone*. *Eur Urol*, 2005. **48**(1): p. 40-5.
368. Gerber, R.L., et al., *Patterns of care survey results: treatment planning for carcinoma of the prostate*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **33**(4): p. 803-8.
369. Cox, J.A., R.J. Zagoria, and M. Raben, *Prostate cancer: comparison of retrograde urethrography and computed tomography in radiotherapy planning*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **29**(5): p. 1119-23.
370. Paulino, A.C., *The location of the prostatic apex on retrograde urethrography and its relationship to the bottom of the ischial tuberosities*. *Am J Clin Oncol*, 1997. **20**(5): p. 479-83.
371. Wilson, L.D., et al., *Location of the prostatic apex and its relationship to the ischial tuberosities*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **29**(5): p. 1133-8.

372. Sandler, H.M., et al., *Localization of the prostatic apex for radiation therapy using implanted markers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **27**(4): p. 915-9.
373. Hafermann, M.D., R.P. Gibbons, and G.P. Murphy, *Quality control of radiation therapy in multi-institutional randomized clinical trial for localized prostate cancer*. Urology, 1988. **31**(2): p. 119-24.
374. Roach, M., 3rd, et al., *Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials*. J Urol, 2003. **169**(1): p. 245-50.
375. Kattan, M.W., et al., *A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(10): p. 766-71.
376. Ayala, G.E., et al., *Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer*. Cancer Res, 2004. **64**(17): p. 6082-90.
377. Harnden, P., et al., *The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review*. Cancer, 2007. **109**(1): p. 13-24.
378. Maru, N., et al., *Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens*. Hum Pathol, 2001. **32**(8): p. 828-33.
379. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. Cancer, 2009. **115**(15): p. 3379-91.
380. Anderson, P.R., et al., *Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(5): p. 1087-92.
381. D'Amico, A.V., et al., *Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2001. **165**(1): p. 126-9.
382. Beard, C.J., et al., *Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(1): p. 19-24.
383. Bonin, S.R., et al., *Evidence of increased failure in the treatment of prostate carcinoma patients who have perineural invasion treated with three-dimensional conformal radiation therapy*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 75-80.
384. Jeon, H.G., et al., *Perineural invasion is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy*. Int J Urol, 2009. **16**(8): p. 682-6.
385. Tan, P.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 48-57.
386. Meeks, J.J. and J.A. Eastham, *Radical prostatectomy: Positive surgical margins matter*. Urol Oncol, 2012.

387. Karakiewicz, P.I., et al., *Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients*. Urology, 2005. **66**(6): p. 1245-50.
388. Stephenson, A.J., et al., *Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1357-63.
389. Preston, M.A., et al., *The prognostic significance of capsular incision into tumor during radical prostatectomy*. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 613-8.
390. Kausik, S.J., et al., *Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy*. Cancer, 2002. **95**(6): p. 1215-9.
391. Blute, M.L., et al., *Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy*. Urology, 1997. **50**(5): p. 733-9.
392. Vargas, C., et al., *Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(3): p. 714-24.
393. Goenka, A., et al., *Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(1): p. 112-8.
394. Berglund, R.K., et al., *Ten-year follow-up of neoadjuvant therapy with goserelin acetate and flutamide before radical prostatectomy for clinical T3 and T4 prostate cancer: update on Southwest Oncology Group Study 9109*. Urology, 2012. **79**(3): p. 633-7.
395. Chin, J.L., *Post-radical prostatectomy management options for the positive surgical margin: argument for adjuvant radiotherapy*. Urol Oncol, 2009. **27**(1): p. 87-8.
396. Loeb, S., et al., *Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy*. Eur Urol, 2008. **54**(1): p. 88-94.
397. Stephenson, A.J., et al., *Salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy*. Curr Treat Options Oncol, 2004. **5**(5): p. 357-65.
398. Bahnson, R.R., et al., *NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer*. Oncology (Williston Park), 2000. **14**(11A): p. 111-9.
399. Buyyounouski, M.K., et al., *Interval to biochemical failure highly prognostic for distant metastasis and prostate cancer-specific mortality after radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 59-66.
400. Murgic, J., et al., *The role of the maximum involvement of biopsy core in predicting outcome for patients treated with dose-escalated radiation therapy for prostate cancer*. Radiat Oncol, 2012. **7**: p. 127.
401. Humphrey, P.A., *Tumor amount in prostatic tissues in relation to patient outcome and management*. Am J Clin Pathol, 2009. **131**(1): p. 7-10.
402. Bismar, T.A., et al., *Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(4): p. 432-40.

403. Lewis, J.S., Jr., R.T. Vollmer, and P.A. Humphrey, *Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population*. *Am J Clin Pathol*, 2002. **118**(3): p. 442-50.
404. Epstein, J.I., et al., *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer*. *JAMA*, 1994. **271**(5): p. 368-74.
405. Normand, G., et al., *Percentage of positive biopsy cores at the onset of hormone therapy for prostate cancer: prognostic significance*. *Urol Int*, 2009. **83**(2): p. 160-5.
406. D'Amico, A.V., et al., *Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(6): p. 1164-72.
407. Freedland, S.J., et al., *The percentage of prostate needle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database*. *Cancer*, 2003. **98**(11): p. 2344-50.
408. Lee, A.K., et al., *Optimizing patient selection for prostate monotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(3): p. 673-7.
409. Rossi, P.J., et al., *Percentage of positive biopsies associated with freedom from biochemical recurrence after low-dose-rate prostate brachytherapy alone for clinically localized prostate cancer*. *Urology*, 2006. **67**(2): p. 349-53.
410. Williams, S.G., et al., *Percentage of biopsy cores positive for malignancy and biochemical failure following prostate cancer radiotherapy in 3,264 men: statistical significance without predictive performance*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(4): p. 1169-75.
411. Conrad, S., et al., *Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma*. *J Urol*, 1998. **159**(6): p. 2023-9.
412. Briganti, A., et al., *Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection*. *Eur Urol*, 2007. **51**(6): p. 1573-81.
413. Vollmer, R.T., *Percentage of tumor in prostatectomy specimens: a study of American Veterans*. *Am J Clin Pathol*, 2009. **131**(1): p. 86-91.
414. Zafarana, G., et al., *Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy*. *Cancer*, 2012. **118**(16): p. 4053-62.
415. Schultheiss, T.E., et al., *Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(1): p. 3-11.
416. Babb, R.R., *Radiation proctitis: a review*. *Am J Gastroenterol*, 1996. **91**(7): p. 1309-11.
417. Coia, L.R., R.J. Myerson, and J.E. Tepper, *Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **31**(5): p. 1213-36.

418. Pilepich, M.V., et al., *Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity--analysis of RTOG Study 77-06*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(7): p. 1007-12.
419. Pilepich, M.V., et al., *Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG study 75-06*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(3): p. 351-7.
420. Henriksson, R., L. Franzen, and B. Littbrand, *Prevention of irradiation-induced bowel discomfort by sucralfate: a double-blind, placebo-controlled study when treating localized pelvic cancer*. Am J Med, 1991. **91**(2A): p. 151S-157S.
421. Henriksson, R., L. Franzen, and B. Littbrand, *Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer*. J Clin Oncol, 1992. **10**(6): p. 969-75.
422. Mak, A.C., et al., *Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **28**(3): p. 597-603.
423. Saclarides, T.J., *Radiation injuries of the gastrointestinal tract*. Surg Clin North Am, 1997. **77**(1): p. 261-8.
424. Wasserman, T., *Radioprotective effects of amifostine*. Semin Oncol, 1999. **26**(2 Suppl 7): p. 89-94.
425. Beard, C.J., et al., *Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multiinstitutional outcomes study*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 223-9.
426. Teshima, T., et al., *Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(1): p. 77-83.
427. Dearnaley, D.P., et al., *Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects*. Br J Cancer, 2005. **92**(3): p. 488-98.
428. Talcott, J.A., et al., *Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study*. J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 275-83.
429. Potosky, A.L., et al., *Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(18): p. 1358-67.
430. Chen, R.C., J.A. Clark, and J.A. Talcott, *Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function*. J Clin Oncol, 2009. **27**(24): p. 3916-22.
431. Elliott, S.P., et al., *Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE*. J Urol, 2007. **178**(2): p. 529-34; discussion 534.
432. Lawton, C.A., et al., *Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(4): p. 935-9.