



Radikal Prostatektomi Materyalindeki Tümör Dansitesinin Preoperatif Prediktif Faktörler ve Biyokimyasal Rekürrens ile İlişkisi

Relationship Between Tumor Density in Radical Prostatectomy Material, Preoperative Predictive Factors and Biochemical Recurrence

Dr. Serdar Çelik¹, Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Güven Aslan², Dr. Ömer Demir², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Kutsal Yörükoğlu³, Dr. Mehmet Uğur Mungan²

¹Yusufeli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Artvin, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu yazıda kliniğimizde prostat adenokarsinomu nedenli radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan hastaların prostatektomi materyalindeki tümör dansitesinin (tümör hacminin prostat volümüne oranı) preoperatif prediktif faktörler ve biyokimyasal rekürrens (BR) ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: 2005-2015 tarihleri arasında RRP yapılan hastaların preoperatif prediktif faktörleri, postoperatif prognostik faktörleri ve BR durumları değerlendirildi. BR pozitif ve negatif saptanan hasta gruplarında preoperatif ve postoperatif faktörler karşılaştırıldı. Sonrasında tümör dansitesinin BR üzerine etkili cut-off değeri saptanarak tümör dansitesi düşük ve yüksek saptanan hastalar arasındaki preoperatif prediktif veriler, postoperatif prognostik faktörler ve BR oranları araştırıldı.

Bulgular: RRP yapılan 338 hastanın 63'ünde BR saptanmışken, 275'inde saptanmadı. Yapılan multivariate analizde BR saptanan hastalarda preoperatif prediktif faktörlerden prostat iğne biyopsisi (PIB) Gleason skoru, odak sayısı ve perinöral invazyon varlığı ile postoperatif prognostik faktörlerden sadece cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına anlamlı oranda yüksek olduğu gözlemlendi (<0,001). Tümör dansitesinin BR pozitifliğine etki eden cut-off değeri 4,34 cc/cc saptandı (AUC: 0,711, p<0,001). Tümör dansitesi >4,34 cc/cc saptanan hastalarda, ≤4,34 cc/cc saptanan hastalara göre BR'nin 4,65 kat daha fazla olduğu gözlemlendi (p<0,001, göreceli olasılıklar oranı: 4,65). Tümör dansitesi 4,34 cc/cc değerinin BR için sensitivitesi ve spesifitesi; %68,3 ve %68,4 olarak saptandı. Ayrıca multivariate analizde preoperatif verilerden prostat spesifik antijen (PSA) dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi (>4,34 cc/cc) ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, BR'ye etki eden en önemli prognostik faktörlerin cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek tümör dansitesi olduğu, preoperatif prediktif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ile ilişkili olduğu ve tüm prediktif faktörlerin tümör dansitesi ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, radikal retropubik prostatektomi, tümör hacmi, tümör dansitesi, biyokimyasal nüks

Abstract

Objective: In this study, we assessed the relationship between tumor density (tumor volume prostate volume ratio), preoperative predictive factors and biochemical recurrence (BR) in patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) for prostate cancer in our clinic.

Materials and Methods: For the patients undergoing RRP between 2005-2015 preoperative predictive factors, postoperative prognostic factors and BR status were evaluated. Preoperative and postoperative factors were compared between the patient groups whose BR was detected as positive and negative. Subsequently, the cut-off value effecting BR of tumor density was determined and the preoperative predictive values, postoperative prognostic factors and BR rates were investigated in patients whose tumor density found low and high.

Results: BR was detected in 63 of 338 patients who underwent RRP, but not in 275 patients. In BR positive patients of multivariate analysis, the prostate needle biopsy (PNB) Gleason score of preoperative predictive factors, number of focus and perineural invasion presence and only surgical margin positivity were detected to be significantly higher from the postoperative prognostic factors (p<0.001). The cut-off value of tumor density affecting BR positivity was detected as 4.34 cc/cc (AUC: 0.711, p<0.001). BR was 4.65 times higher in patients with tumor density >4.34 cc/cc compared to patients with tumor density ≤4.34 cc/cc (p<0.001, odds ratio: 4.65). Sensitivity and specificity of the tumor density of 4.34 cc/cc value for BR were detected as 68.3% and 68.4%, separately. Moreover, it was observed in multivariate analysis that prostate specific antigen (PSA) density of preoperative data, PNB tumor percentage and number of focus were solely associated with high tumor density (>4.34 cc/cc).

Conclusion: In conclusion, it was found that the most important prognostic factors affecting BR were surgical margin positivity and high tumor density; PSA density, PNB tumor percentage and number of focus were alone associated with high tumor density among the preoperative predictive factors and all predictive factors were positively correlated with tumor density.

Keywords: Prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, tumor volume, tumor density, biochemical recurrence

Giriş

Lokalize prostat kanserinde küratif tedavi seçeneklerinden birini radikal retropubik prostatektomi (RRP) oluşturmaktadır (1,2). Fakat bu küratif tedaviye rağmen prostat kanseri, kansere bağlı mortalitesi en yüksek kanserlerden biri olarak göze çarpmaktadır (3). Mortalite oranlarını düşürmek ve biyokimyasal rekürrensi (BR) önlemek adına son yıllarda özellikle prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat iğne biyopsisi (PIB) verilerini içeren ve lokal hastalığı öngören risk grupları (özellikle D'Amico ve NCCN risk sınıflamaları) ve nomogramlar oluşturulmuştur (1,2,3,4,5). Bunların dışında PIB perinöral invazyon (PNI) pozitifliği, tedavi öncesi serum testosteron ve estradiol düzeyleri de ayrıca araştırılan verilerdir (6,7,8). Tüm preoperatif veriler ile prostat kanseri patolojik parametrelerinin temelini oluşturan Stanford tekniğine göre tanımlanan postoperatif parametreler, BR öngörmek adına önemli bilgiler vermektedir (9). RRP patolojisine göre tanımlanmış olan postoperatif parametreler RRP Gleason skoru (GS), tümör hacmi, ekstraprostatik yayılım varlığı ve düzeyi, seminal vezikül invazyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve T evresidir (10).

Özellikle son yıllarda tümör hacmi ve tümör hacminin prostat hacmine oranının yani tümör dansitesinin BR oranlarına etkileri araştırılmaya başlanmış olup olumlu sonuçlar alınmıştır (11,12). Bu nedenle kliniğimizde prostat adenokarsinomu tanısıyla RRP yapılan hastalar preoperatif ve postoperatif veriler ile değerlendirildi. Özellikle postoperatif verilerden olan tümör dansitesinin BR oranına etkileri ve preoperatif verilerle olan ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

2005-2015 tarihleri arasında tek merkezde (kliniğimizde) RRP yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı ve PSA, PIB ve RRP patoloji verileri olan hastalar değerlendirildi. Preoperatif faktörlerden yaş, PSA, PSA dansitesi, D'Amico risk sınıflamasındaki yeri, PIB patolojisindeki GS, tümör yüzdesi ve odak sayısı ile PNI pozitifliği değerlendirildi. Postoperatif prognostik faktörlerden ise RRP GS, T evresi, tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi ve tümör hacminin prostat hacmine oranı (tümör dansitesi) ile BR varlığı değerlendirildi. Tümör hacmi stereolojik yöntemle hesaplandı. Bu yöntemde 2 mm kalınlığındaki kesitlerde gözlenen tümörün çevresi küçük büyütmede işaretlendi ve grid üzerine konularak ölçüldü ve ölçüm büzüşme katsayısı olan 1,2 ile tümör hacmi hesaplandı (13). BR ise radikal prostatektomi sonrası PSA değerinin yükselmesi ve 0,2 ng/mL'nin üzerine çıkması olarak tanımlandı. BR varlığına göre pozitif ve negatif saptanan hasta gruplarında preoperatif prediktif veriler ve postoperatif prognostik faktörler karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonrasında tümör dansitesinin BR üzerine etkili cut-off değeri ile sensitivite ve spesifite oranları araştırıldı. Cut-off değere göre tümör dansitesi düşük ve yüksek saptanan hastalar arasında preoperatif prediktif veriler, postoperatif prognostik faktörler ve BR oranları araştırıldı. Ayrıca tümör dansitesi ile preoperatif veriler arasında korelasyon varlığı da araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

BR pozitif ve negatif olan hastalarda preoperatif prediktif veriler ve postoperatif prognostik faktörler t-testi ve Pearson χ^2 testi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sonrasında BR pozitifliği ile ilişkili olan preoperatif prediktif veriler ile

postoperatif prognostik faktörlerin tek başına anlamlı olup olmadığını araştırmak amaçlı ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapıldı. Tümör dansitesi için ROC curve analizi ile BR'ye etki eden cut-off değeri ile bu değere göre sensitivite ve spesifite oranları analiz edildi. Cut-off değere göre tümör dansitesi düşük ve yüksek olan hastalar iki gruba ayrıldı. Hasta verilerinin bu iki grup arasındaki dağılımları Kolmogorov-Smirnov testine göre değerlendirildi. Dağılımlarının normal olması nedeniyle gruplar arası değerlendirmeler parametrik analiz ile değerlendirildi. Buna göre iki grup arasındaki veriler t-testi ve Pearson χ^2 test ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Yine iki grup arasındaki anlamlı preoperatif prediktif faktörler ile postoperatif prognostik faktörler ayrı ayrı lojistik regresyon ile değerlendirildi. Ayrıca tümör dansitesi ile preoperatif veriler arasındaki korelasyon varlığı Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 20.0; SPSS, Chicago, ABD) kullanıldı ve p değeri $\leq 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

RRP yapılan 338 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların 63'ünde BR saptanmışken, 275 hastada BR yoktu. BR saptanan hasta grubunda preoperatif verilerden PSA, PSA dansitesi, PIB GS, tümör yüzdesi, odak sayısı ve PNI varlığı; postoperatif verilerden ise RRP T evresi, GS, cerrahi sınır pozitifliği, tümör hacmi ve tümör dansitesi yüksek saptandı ($<0,001$) (Tablo 1). Anlamlı preoperatif veriler ile yapılan lojistik regresyon analizinde PIB GS, odak sayısı ve PNI varlığı tek başına anlamlı saptandı. Anlamlı postoperatif prognostik faktörler değerlendirildiğinde ise sadece cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına anlamlı olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Tümör dansitesinin BR pozitifliğine etki eden sınır değerini saptamak amaçlı yapılan ROC curve analizinde tümör dansitesi cut-off değeri 4,34 cc/cc saptandı (AUC: 0,711, $p<0,001$). Bu cut-off değere göre tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc saptanan hastalardan (130 hasta) 43'ünde BR gözlenmişken, 87 hastada gözlenmemiş olup; tümör dansitesi $\leq 4,34$ cc/cc saptanan hastalardan (208 hasta) 20'sinde BR gözlenmişken, 188 hastada gözlenmemiştir. Buna göre tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc saptanan hastalarda, $\leq 4,34$ cc/cc saptanan hastalara göre BR'nin 4,65 kat daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,001$, göreceli olasılık oranı: 4,65). Tümör dansitesi 4,34 cc/cc değerinin BR için sensitivitesi %68,3 spesifitesi %68,4 olarak saptandı. Ayrıca tümör dansitesi 4,34 cc/cc değerine göre tümör dansitesi yüksek ve düşük saptanan hastalar ikiye ayrılarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında preoperatif veriler karşılaştırıldığında PSA, PSA dansitesi, PIB GS, tümör yüzdesi, odak sayısı, PNI varlığı ile D'Amico sınıflamasındaki riskin tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc saptanan grupta yüksek olduğu gözlemlendi. Postoperatif prognostik faktörler değerlendirildiğinde, tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc olan grupta RRP T evresi, GS, tersiyer Gleason paterni, cerrahi sınır pozitifliği ve BR oranlarının tümör dansitesinin yüksek ($>4,34$ cc/cc) olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Anlamlı veriler arasında yapılan lojistik regresyon analizinde preoperatif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ($>4,34$ cc/cc) ile ilişkili olduğu; postoperatif prognostik faktörlerden ise hiçbir faktörün tek başına anlamlı olmadığı gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca tümör dansitesi ile anlamlı saptanan preoperatif veriler arasında yapılan

korelasyon analizinde de preoperatif verilerin tümör dansitesi ile ayrıca pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4).

Tartışma

Prostat kanserinin doğru evrelemesi ve doğru derecelendirilmesi RRP sonrası patolojik inceleme ile mümkün olmaktadır. Fakat RRP sonrası hastalık progresyonunda hem preoperatif hem de postoperatif faktörler etkilidir. Bunlardan en önemlileri PSA, RRP GS, T evresi ve cerrahi sınır pozitifliğidir (12). Prostat volümünün prostat kanseri derece yükselmesinde etkili faktörlerden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Radikal prostatektomi materyalindeki tümör hacmi de kanser hücre diferansiyasyonu, tümör nekrozu ve vaskülerizasyonu gibi tümörün biyolojik özelliklerini yansıtan diğer bir tümör ilişkili faktördür (15,16). Tümör hacmi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup, tümör hacminin cerrahi sınır pozitifliği ve BR ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (11). McNeal'in (17) yapmış olduğu bir çalışmada tümör hacminin RRP GS, T evresi ve cerrahi sınır pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda da tümör hacminin BR'ye etkisinin olmasına rağmen PSA, RRP T evresi ve GS gibi bağımsız bir risk faktörü

olmadığı raporlanmıştır (18). Diğer çalışmalarda ise postoperatif evre ve derece yükselmesi gözlenen hastalarda tümör hacminin evre ve derece yükselmesi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (19,20). Bunun dışında maksimum tümör çapının araştırıldığı çalışmalarda mevcuttur (21,22,23). Sonuç olarak, güncel literatür ışığında tümör hacminin BR üzerine olan etkileri gösterilmiş olsa da net bir ilişkinin olduğu söylenememektedir. Buna neden olan en önemli etkenlerden birinin çalışmalar arası tümör hacim ölçümündeki yöntem farklılıkları, diğeri ise tümör hacmi eşit olan hastalardaki prostat volüm farklılıklarıdır (11). Tümör hacim ölçümüne baktığımızda, en doğru ölçüm yönteminin bilgisayar ile yapılan görüntü analizi olduğu bilinmektedir (24,25). Ancak, bu yöntem hem zaman alıcı hem de yazılımı her patoloji laboratuvarında bulunmamaktadır. Kılavuzlara baktığımızda, ölçümün basit yollarla da yapılabileceği belirtilmektedir. Örneğin, tümörlü lam sayısının toplam lam sayısına orantılandığı ve yüzdenin tahmin edildiği yöntemler de mevcuttur. Bu semikantitatif yöntemlerle kabaca ölçülen tümör hacminin tedaviyi yönlendirmede yeterli olduğu belirtilmektedir (26). Stereolojik yöntem ise her laboratuvarında uygulanabilecek, fazla zaman almayan, sonuçları ise altın standart görüntü analizine göre $\pm 5\%$ hata payı içeren ölçüm yöntemidir. Her ne kadar doğruya yakın ölçüm yöntemleri olsa da gerek tümör hacminin BR üzerine etkilerini netleştirmek gerekse tümör hacmi üzerindeki diğer önemli etken olan prostat hacim farklılıklarını ortadan kaldırmak için geliştirilen tümör hacminin prostat volümüne oranı yani tümör dansitesi önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Yapılan bir çalışmada dominant tümör hacmi, tümör çapı ve dominant tümör hacminin prostat volümüne oranı (tümör dansitesi) hesaplanarak değerlendirilmiş olup, medyan tümör dansitesi yüksek ($\geq 0,033$ cc/g) saptanan

Tablo 1. Biyokimyasal rekürrens saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif ve postoperatif verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları

| | Biyokimyasal rekürrens saptanan grup (n=63) | Biyokimyasal rekürrens saptanmayan grup (n=275) | p |
|-------------------------------------|---|---|--------|
| Yaş (yıl) (min-maks) | 63,4 \pm 6,2 (48-74,9) | 62,3 \pm 5,9 (42,9-75,4) | 0,172 |
| PSA (ng/mL) (min-maks) | 11,8 \pm 8,9 (2,7-45) | 8,1 \pm 6 (1,1-47) | <0,001 |
| PSA dansitesi (ng/mL/mL) (min-maks) | 0,3 \pm 0,2 (0,05-1,1) | 0,2 \pm 0,19 (0,03-1,8) | <0,001 |
| PIB GS (min-maks) | 6,9 \pm 0,7 (6-9) | 6,5 \pm 0,5 (6-8) | <0,001 |
| PNI varlığı n, (%) | 47 (74,6) | 40 (14,5) | <0,001 |
| Biyopsi tümör yüzdesi (min-maks) | 50,2 \pm 34,2 (5-100) | 31 \pm 27,9 (5-100) | <0,001 |
| Pozitif odak sayısı (min-maks) | 4 \pm 2,7 (1-10) | 2,3 \pm 1,7 (1-9) | <0,001 |
| RRP evre T2/T3, n | 24/39 | 201/74 | <0,001 |
| RRP GS (min-maks) | 7,1 \pm 0,8 (6-9) | 6,7 \pm 0,6 (6-9) | <0,001 |
| Tersiyer Gleason paterni (min-maks) | 4,8 \pm 0,4 (4-5) | 4,6 \pm 0,5 (4-5) | 0,195 |
| Cerrahi sınır pozitifliği n, (%) | 45 (71,4) | 46 (16,7) | <0,001 |
| Tümör hacmi (cc) (min-maks) | 4,2 \pm 4,1 (0,02-20,9) | 2,1 \pm 3,3 (0,01-36) | <0,001 |
| Tümör dansitesi (cc/cc) (min-maks) | 9,8 \pm 12,4 (0,02-80) | 4,9 \pm 7,7 (0,01-81,8) | <0,001 |
| Tümör dansitesi >4,34 cc/cc n, (%) | 43 (68,2) | 87 (31,6) | <0,001 |

Min: Minimum, Maks: Maksimum, PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

Tablo 2. Biyokimyasal rekürrens saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif verileri, tümör hacmi ve tümör dansitesinin lojistik regresyon analiz sonuçları

| Preoperatif prediktif faktörler | Biyokimyasal rekürrens pozitif/negatif p | Tümör dansitesi $\leq 4,34 / > 4,34$ p |
|--|--|--|
| PSA | 0,096 | 0,533 |
| PSA dansitesi | 0,248 | <0,001 |
| PIB GS | 0,009 | 0,869 |
| PNI varlığı | <0,001 | 0,407 |
| Biyopsi tümör yüzdesi | 0,233 | <0,001 |
| Pozitif odak sayısı | 0,025 | 0,016 |
| Postoperatif prognostik faktörler | | |
| RRP evre T2/T3 | 0,091 | 0,877 |
| RRP GS | 0,228 | 0,930 |
| Tersiyer Gleason paterni | - | 0,254 |
| Cerrahi sınır pozitifliği | <0,001 | 0,12 |
| Tümör hacmi | 0,390 | - |
| Tümör dansitesi | 0,351 | - |
| Tümör dansitesi $\leq 4,34 / > 4,34$ cc/cc | 0,137 | - |
| Biyokimyasal rekürrens | - | 0,255 |

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

hastalarda cerrahi sonrası prostat kanseri risk değerlendirme skorunda risk artışı ve BR ilişkisi saptanmıştır (27). Fakat çalışmada BR ilişkisinin tümör çapında daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Bunun tümör hacmi hesaplamasında sadece dominant tümör hacminin kullanılmasından kaynaklanabileceği yadsınmaz. Çalışmamızda ise stereoloji ölçüm yöntemi ile prostat dokusundaki tüm tümöral lezyonlar patolojik olarak ölçülerek hesaplanan tümör hacminin prostat hacmine oranı yani tümör dansitesi hesaplanarak değerlendirilmiştir. Tümör hacmi ve tümör dansitesi dışındaki diğer postoperatif prognostik faktörlere baktığımızda cerrahi sınır pozitifliğinin BR üzerine önemli bir faktör olduğu (28), seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu pozitifliğinin ise halen tartışmalı faktörler olduğu söylenebilir (11,29,30,31). Çalışmamızı değerlendirdiğimizde preoperatif prediktif faktörlerden PIB GS, odak sayısı ve PNI varlığı tek başına BR ile ilişkili olduğu, postoperatif prognostik faktörlerden ise sadece cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına ilişki gösterdiği saptandı. Anlamlı verilere baktığımızda bulguların literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda tümör dansitesi yüksek (>4,34 cc/cc) saptanan hastalarda BR'nin 4,65 kat daha fazla olduğu gözlenmiş olup, 4,34 cc/cc değerinin BR için sensitivitesi %68,3 spesifitesi %68,4 olarak saptandı.

Preoperatif prediktif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ile ilişkili olduğu; postoperatif prognostik faktörlerden ise hiçbir faktörün tek başına anlamlı olmadığı gözlendi. Ayrıca tümör dansitesi ile preoperatif prediktif veriler arasında pozitif korelasyon ilişkisi de saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızı sınırlayan etmenlere baktığımızda en önemli etmenin hasta verilerinin retrospektif verilerden oluşmasından kaynaklandığı görülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, tümör dansitesinin değerlendirildiği bu çalışmada, BR'ye etki eden en önemli prognostik faktörlerin cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek tümör dansitesi olduğu saptanmıştır. Preoperatif prediktif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ile ilişkili olduğu ve tüm prediktif faktörlerin tümör dansitesi ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Buna göre, preoperatif prediktif faktörlerden özellikle yüksek PSA dansitesi, tümör yüzdesi ve odak sayısı olan hastalarda yüksek tümör dansitesinin

Tablo 3. Tümör dansitesi >4,34 ve ≤4,34 saptanan gruplar arasında preoperatif veriler ile biyokimyasal rekürrens oranlarının karşılaştırmalı sonuçları

| | Tümör dansitesi >4,34 cc/cc (n=130) | Tümör dansitesi ≤4,34 cc/cc (n=208) | p |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| Yaş (yıl) (min-maks) | 62,7±6 (42,9-74,9) | 62,3±5,9 (46,8-75,4) | 0,586 |
| PSA (ng/mL) (min-maks) | 10,6±7,8 (2,6-47) | 6,9±4 (1,1-27) | <0,001 |
| PSA dansitesi (ng/mL/mL) (min-maks) | 0,32±0,25 (0,06-1,8) | 0,16±0,11 (0,03-1) | <0,001 |
| PIB GS | 6,7±0,6 (6-9) | 6,4±0,5 (6-8) | <0,001 |
| PNI varlığı n, (%) | 50 (38,5) | 23 (11,1) | <0,001 |
| Biyopsi tümör yüzdesi (min-maks) | 47,6±33,7 (5-100) | 22,4±20,4 (5-85) | <0,001 |
| Pozitif odak sayısı (min-maks) | 3,5±2,5 (1-10) | 1,9±1,2 (1-7) | <0,001 |
| D'Amico risk sınıflaması, n | Düşük risk | 31 | <0,001 |
| | Orta risk | 77 | |
| | Yüksek risk | 22 | |
| RRP evre T2/T3, n | 59/71 | 177/31 | <0,001 |
| RRP GS (min-maks) | 6,9±0,5 (6-9) | 6,5±0,5 (6-9) | <0,001 |
| Tersiyer Gleason paterni (min-maks) | 4,9±0,3 (4-5) | 4,3±0,5 (4-5) | <0,001 |
| Cerrahi sınır pozitifliği n, (%) | 53 (40,8) | 18 (8,7) | <0,001 |
| Biyokimyasal rekürrens, n, (%) | 43 (33,1) | 87 (41,8) | <0,001 |

Min: Minimum, Maks: Maksimum, PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

Tablo 4. Tümör dansitesi ile preoperatif veriler arasında korelasyon sonuçları

| PIB verileri | Tümör dansitesi | |
|---------------|-----------------|--------|
| | p | r |
| PSA | <0,001 | 0,278* |
| PSA dansitesi | <0,001 | 0,352* |
| PIB GS | <0,001 | 0,251* |
| Tümör yüzdesi | <0,001 | 0,452* |
| Odak sayısı | <0,001 | 0,436* |

*Korelasyon 0,01 düzeyine göre anlamlı, PIB: Prostat iğne biyopsisi, PSA: Prostat spesifik antijen, GS: Gleason skoru

öngörebileceği ve dolayısıyla tümör dansitesinin de postoperatif yüksek BR ile ilişkili olabileceği ve ek tedavi gereksiniminin olabileceği söylenebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ç., O.B., G.A., Ö.D., B.T., K.Y., M.U.M., Konsept: S.Ç., Dizayn: S.Ç., O.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., O.B., Ö.D., B.T., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., O.B., G.A., Ö.D., B.T., K.Y., M.U.M., Literatür Arama: S.Ç., O.B., G.A., Yazan: S.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
2. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-1507.
3. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55:87-99.
4. Evans SM, Millar JL, Frydenberg M, et al. Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int* 2014;114:680-690.
5. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.
6. Bozkurt O, Çelik S, Demir Ö, et al. Clinical Significance of Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy in Patients Diagnosed with Extraprostatic Extension and Seminal Vesicle Invasion after Radical Prostatectomy. *Bulletin of Urooncology* 2015;14:5-7.
7. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Association between Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy and Locally Advanced Prostate Cancer. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:52-56.
8. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Significance of Pretreatment Testosterone Levels in Prostate Cancer Risk Groups. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:98-102.
9. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163:1155-1160.
10. Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012;62:20-39.
11. Cho SY, Choi YD. The Effect of Tumor-Prostate Ratio on Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *World J Mens Health* 2016;34:123-128.
12. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395-1400.
13. Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, et al. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts

and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988;96:857-881.

14. Jalloh M, Myers F, Cowan JE, et al. Racial variation in prostate cancer upgrading and upstaging among men with low-risk clinical characteristics. *Eur Urol* 2015;67:451-457.
15. Nicholson B, Theodorescu D. Angiogenesis and prostate cancer tumor growth. *J Cell Biochem* 2004;91:125-150.
16. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149:1478-1481.
17. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23:258-266.
18. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007;38:1207-1211.
19. Çelik S, Bozkurt O, Demir Ö, et al. Preoperative Factors Related to Stage and Grade Increase in D'Amico Low-Risk and Intermediate-Risk Group Patients. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:148-153.
20. Ongun S, Celik S, Gül-Niflioglu G, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014;38:499-505.
21. Alschibaja M, Wegner M, Massmann J, et al. Prostate cancer volume -- can it be predicted preoperatively? *Urol Int* 2005;75:354-359.
22. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Mod Pathol* 2005;18:886-890.
23. Chun FK, Briganti A, Jeldres C, et al. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2007;43:536-543.
24. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24:16-25.
25. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol* 1997;10:326-333.
26. Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 1997;107:704-708.
27. Kozminski MA, Palapattu GS, Mehra R, et al. Understanding the relationship between tumor size, gland size, and disease aggressiveness in men with prostate cancer. *Urology* 2014;84:373-378.
28. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:995-1000.
29. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;149:1040-1045.
30. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154:1818-1824.
31. Potter SR, Epstein JI, Partin AW. Seminal vesicle invasion by prostate cancer: prognostic significance and therapeutic implications. *Rev Urol* 2000;2:190-195.