



# D'Amico Düşük-Risk ve Orta-Risk Grubundaki Hastalarda Evre ve Derece Yükselmesi ile İlişkili Preoperatif Faktörler

## Preoperative Factors Related to Stage and Grade Increase in D'Amico Low-Risk and Intermediate-Risk Group Patients

Dr. Serdar Çelik<sup>1</sup>, Dr. Ozan Bozkurt<sup>2</sup>, Dr. Ömer Demir<sup>2</sup>, Dr. Burçin Tuna<sup>3</sup>, Dr. Kutsal Yörükoğlu<sup>3</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yusufeli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Artvin, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu yazıda kliniğimizde prostat adenokarsinomu nedenli radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan D'Amico düşük-risk ve orta-risk grubundaki hastalarda evre ve derece yükselmesine neden olabilecek preoperatif faktörler araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** RRP yapılan hastalardan prostat spesifik antijen (PSA) <10 ng/mL ve prostat iğne biyopsisi (PIB) Gleason skoru (GS) ≤6 ve klinik T1c-T2a olan hastalar D'Amico düşük-risk grubunda; PSA 10-20 ng/mL ve/veya PIB GS=7 ve/veya klinik T2b olan hastalar D'Amico orta-risk grubunda değerlendirildi. PIB GS ve klinik evresine göre RRP GS ve T evresinde yükselme olan ve olmayan hastalarda, PIB GS ve klinik evresine göre RRP GS ve T evresinde yükselme olan ve olmayan hastalar araştırıldı, bununla birlikte PIB GS 3+4=7 (7a) olup da RRP GS 4+3=7 (7b) olanlar da derecede yükselme olarak değerlendirildi. Hastaların PSA verileri, PIB ve RRP patoloji verileri ile biyokimyasal nüks oranları incelendi. Mevcut veriler evre ve derece yükselmesine göre düşük-risk ve orta-risk grubunda karşılaştırılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Düşük-risk grubundaki 151 hastanın 21'inde evrede, 63'ünde ise derecede yükselme saptanmışken, orta-risk grubundaki 187 hastanın 84'ünde evrede, 39'unda ise derecede yükselme saptandı. Düşük-risk grubunda PIB tümör yüzdesi derecede yükselme olan grupta yüksek saptandı (p<0,001). Orta-risk grubunda ise PSA, PSA dansitesi, PIB perinöral invazyon (PNI) pozitifliği, tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısının evrede yükselme olan grupta; PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB GS ve tümör yüzdesinin de derecede yükselme olan grupta yüksek saptandı (p<0,05). Postoperatif faktörlere bakıldığında ise tümör hacmi ve cerrahi sınır pozitifliğinin evre ve derece yükselmesiyle ilişkili olduğu gözlemlendi.

**Sonuç olarak,** düşük-risk grubunda PIB tümör yüzdesinin derece yükselmesi ile ilişkili olduğu, orta-risk grubunda ise PSA, PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesinin hem evre hem de derece yükselmesi ile PIB PNI pozitifliği ve pozitif odak sayısının ise sadece T evresinde yükselme ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** D'Amico risk sınıflaması, düşük-risk ve orta-risk prostat kanseri, prostat iğne biyopsisi, derecede yükselme, evrede yükselme

### Summary

**Objective:** In this study we searched preoperative factors that may cause upstaging and upgrading at D'Amico low-risk and intermediate-risk group patients who underwent radical prostatectomy (RRP) due to prostate adenocarcinoma.

**Materials and Methods:** Among patients undergoing RRP retrospective evaluation, those who have PSA<10ng/mL, prostate needle biopsy (PNB) Gleason score (GS) ≤6 and clinical T1c-T2a were placed in the low-risk group. Patients with PSA 10-20 ng/mL and/or PNB GS=7 and/or clinical T2b were placed in the intermediate-risk group. In accordance with PNB GS and clinical stage, patients whose RRP GS and T stage increased or not with PNB GS 3+4=7 (7a) and RRP GS 4+3=7 (7b) were assessed as upgrade. The PSA data, PNB and RRP pathological data and biochemical recurrence rates of patients were investigated. Current data were used to separately assess and compare low-risk and intermediate-risk groups according to upstaging and upgrading.

**Results:** Among the 151 patients in the low-risk group, it was identified that 21 had upstage and 63 had upgrade, while in the 187 patients in the intermediate-risk group 84 had upstage and 39 had upgrade. In the low-risk group, the PNB tumor percentage was identified to be high in the upgrade group (p<0.001). In the intermediate-risk group, PSA, PSA density, PNB perineural invasion (PNI) positivity, tumor percentage and positive core numbers were high in the upstage group. However, in the intermediate-risk group PSA, fPSA, PSA density, PNB GS and tumor percentage were high in the upgrade group (p<0.05). When postoperative factors were examined, tumor volume and surgical margin positivity were observed to be correlated with upstaging and upgrading.

**Conclusion:** In conclusion, in the low-risk group PNB tumor percentage was related to upgrading, in the intermediate-risk group, PSA, PSA density and PNB tumor percentage were correlated with both upstaging and upgrading, while PNB PNI positivity and positive core numbers were observed to be correlated with T stage increase only.

**Keywords:** D'Amico risk classification, low-risk and intermediate-risk prostate cancer, prostate needle biopsy, upgrading, upstaging

## Giriş

Prostat kanseri, kansere bağlı mortalitesi en yüksek olan kanserlerden birini oluşturmaktadır (1). Mortalite oranlarını düşürmek ve hastalarda kür sağlamak adına son yıllarda özellikle prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat iğne biyopsisi (PIB) verilerini içeren, erken tanı ve tedavi sağlamak amaçlı, lokal hastalığı öngören risk grupları ve nomogramlar oluşturulmuştur (2,3,4). D'Amico risk sınıflaması da bunlardan biridir. Bu nomogramlarda amaç prostat kanseri evresini, derecesini ve biyokimyasal nüks olasılığını önceden öngörmek ve bu öngörüyle prostat kanseri patolojik parametrelerinin temelini oluşturan Stanford tekniğine göre tanımlamaktır (5). Radikal retropubik prostatektomi (RRP) patolojisine göre tanımlanmış olan parametreler RRP Gleason skoru (GS), tümör hacmi, ekstraprostatik yayılım varlığı ve düzeyi, seminal vezikül invazyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve T evresidir (6). Aynı amaçla öngörü oluşturabilmek adına başta PIB perinöral invazyon (PNI) pozitifliği, tedavi öncesi serum testosteron ve estradiol düzeyleri olmak üzere nomogram dışı da birçok faktör araştırılmıştır (7,8,9). D'Amico risk sınıflamasını değerlendirdiğimizde özellikle yüksek risk grubu hasta dışında kalan düşük-risk ve orta-risk grubundaki hastalarda kür sağlamak amacıyla RRP sonrası T evresinde ve GS'de yükselmeyi öngören preoperatif parametreleri tanımlamak önem kazanmaktadır. Bu nedenle kliniğimizde prostat adenokarsinomu tanısıyla RRP yapılan D'Amico düşük-risk ve orta-risk grubundaki hastalar değerlendirildi. Düşük-risk ve orta-risk grubu hastaların RRP materyalinde evre ve derece yükselmesine neden olabilecek preoperatif faktörler 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. Bu hastalardan PSA <10 ng/mL ve PIB GS ≤6 ve klinik T1c-T2a olan hastalar yani D'Amico düşük-risk grubundaki hastalar ile PSA 10-20 ng/mL ve/veya PIB GS=7 ve/veya klinik T2b olan hastalar yani D'Amico orta-risk grubundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Preoperatif faktörlerden PIB patolojisindeki GS ve klinik evresine göre hastaların postoperatif RRP patolojisindeki GS'de ve patolojik T evresinde yükselme olup olmadığı değerlendirildi. RRP patolojisinde GS ve patolojik T evresinde yükselme olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı ikiye bölünerek gruplara ayrıldı. PIB GS'de 3+4=7 (7a) saptanan fakat RRP GS 4+3=7 (7b) olan orta-risk grubu hastalar da derecede yükselme olan hastalar grubunda değerlendirildi. Hastaların PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB patoloji verileri [GS, PNI ve yüksek dereceli prostat intraepitelial neoplazi (HPIN) varlığı, biyopsi tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısı] ve RRP patoloji verileri (GS, tersiyer Gleason paterni, patolojik T evresi, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği ve tümör hacmi) ile biyokimyasal nüks verileri incelendi. Önce düşük-risk grubunda sonra da orta-risk grubunda, veriler evre ve derecede yükselme olan ve olmayan gruplar içinde ayrı ayrı olacak şekilde karşılaştırılarak değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Hasta verilerinin gruplar arası dağılımları Kolmogorov Smirnov testine göre değerlendirildi. Düşük-risk grubunda evre yükselmesi saptanan grupta hasta sayısının azlığı ve dağılımlarının normal olmaması nedeniyle evre yükselmesi olan ve olmayan gruplar arası değerlendirme nonparametrik analiz

**Tablo 1. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi T evresinde preoperatif klinik evreye göre yükselme olan ve olmayan D'Amico düşük-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması**

	Evre yükselmesi olan grup (n=21)	Evre yükselmesi olmayan grup (n=130)	p
Yaş (yıl) (minimum-maksimum)	62,4±5,4 (54,7-74,1)	61,3±6,4 (46,8-73,6)	0,441
PSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	5,8±1,6 (3,3-9,5)	5,7±1,8 (2,3-9,9)	0,808
fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	0,9±0,4 (0,3-1,5)	0,9±0,4 (0,05-2)	0,815
PSA dansitesi (ng/mL/mL) (minimum-maksimum)	0,15±0,07 (0,06-0,3)	0,14±0,07 (0,04-0,5)	0,403
PIB GS	6	6	1
PNI varlığı n, (%)	2 (9,5)	11 (8,5)	0,872
HPIN varlığı n, (%)	13 (61,9)	78 (60)	0,869
Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum)	21,5±18,2 (5-70)	17,2±20,6 (5-100)	0,417
Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum)	1,8±1,1 (1-4)	1,7±1,1 (1-9)	0,725
Klinik evre <T2c/>T2c, n	21/0	130/0	
RRP evre T2/T3, n	0/21	130/0	<0,001
RRP GS (minimum-maksimum)	6,8±0,4 (6-7)	6,4±0,5 (6-8)	0,001
Tersiyer Gleason paterni (minimum-maksimum)	4,6±0,5 (4-5)	4,2±0,4 (4-5)	0,092
Ekstra prostatik yayılım yaygın/fokal n, (%)	21 (100)12/9	0 (0)	
Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum)	2,6±1,3 (1,1-5,4)	1,2±2,4 (0,01-22)	0,022
Cerrahi sınır pozitifliği n, (%)	10 (%47,6)	12 (%9,2)	<0,001
Lenf nodu pozitifliği n, (%)	0 (%0)	0 (%0)	1
Biyokimyasal nüks n, (%)	4 (%19)	12 (%9,2)	0,175

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelial neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

ile değerlendirilirken, diğer gruplar arası değerlendirmeler parametrik analiz ile değerlendirildi. Buna göre düşük-risk grubunda evre yükselmesine etki eden faktörler Mann Whitney U test ve Pearson  $\chi^2$  test ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Düşük-risk grubunda derece yükselmesine etki eden faktörler ile orta-risk grubunda evre ve derece yükselmesine etki eden faktörler ise ayrı ayrı T-test ve Pearson  $\chi^2$  test ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20.0; SPSS, Chicago, III) kullanıldı ve p değeri  $\leq 0,05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

RRP yapılan düşük-risk grubundaki 151 hasta ile orta-risk grubundaki 187 hasta retrospektif değerlendirildi. D'Amico risk gruplarının temelini oluşturan PSA, klinik evre ve PIB patolojisindeki GS ve diğer PIB verileri ile bu verilerin ortanca ya da ortalama, minimum ve maksimum değerleri tablolarda verilmiştir. Preoperatif klinik evre ve RRP patolojik evre verilerine göre yapılan değerlendirmede düşük-risk grubu hastaların 130'unda T evresinde yükselme gözlenmezken 21'inde evrede yükselme saptandı (Tablo 1). Orta-risk grubunda ise 103'ünde T evresinde yükselme gözlenmezken 84'ünde evrede yükselme saptandı (Tablo 2). Düşük-risk grubunda evrede yükselme saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada preoperatif verilerde anlamlı farklılık saptanmadı. Postoperatif verilerden ise evre yükselmesi ile paralel olacak şekilde RRP GS, tümör hacmi ve cerrahi sınır pozitifliğinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 1). Orta-risk grubunda evrede yükselme saptanan ve saptanmayan gruplar

arasında yapılan karşılaştırmada preoperatif verilerden PSA ve PSA dansitesi ile PIB verilerinden PNI pozitifliği, tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısı T evresinde yükselme gözlenen grupta anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. Postoperatif verilerden RRP GS, Tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks oranlarında ise T evresinde yükselme ile paralel olacak şekilde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 2).

Düşük-risk grubu hastaların PIB GS ve RRP GS verilerine göre yapılan değerlendirmede hastaların 88'inde derecede yükselme gözlenmezken 63'ünde yükselme saptandı (Tablo 3). Orta-risk grubu hastaların ise 148'inde derecede yükselme gözlenmezken 39'unda yükselme saptandı (Tablo 4). Düşük-risk grubunda derecede yükselme saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise preoperatif verilerden sadece PIB tümör yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Postoperatif verilerden ise tersiyer Gleason paterni, patolojik T evresi, tümör hacmi ve cerrahi sınır pozitifliğinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 3). Orta-risk grubunda derecede yükselme olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ise preoperatif verilerden yaş, PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB GS ve tümör yüzdesinin derece yükselmesi olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Postoperatif verilerden ise sadece tümör hacminde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4).

## Tartışma

Prostat kanserinin doğru evrelemesi ve doğru derecelendirilmesi RRP sonrası patolojik inceleme ile mümkün olmaktadır. Bu

**Tablo 2. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi evresinde preoperatif klinik evreye göre yükselme olan ve olmayan D'Amico orta-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması**

	Evre yükselmesi olan grup (n=84)	Evre yükselmesi olmayan grup (n=103)	p
Yaş (yıl) (minimum-maksimum)	63,2±5,7 (42,9-74,8)	62,5±5,8 (46,3-75,4)	0,425
PSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	9,4±4,9 (1,1-19,8)	8,1±3,8 (2,3-17,2)	0,049
fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	1,1±0,6 (0,4-3)	1,2±1 (0,2-7,6)	0,430
PSA dansitesi (ng/mL/mL) (minimum-maksimum)	0,3±0,2 (0,03-1,1)	0,2±0,12 (0,05-0,6)	0,014
PIB GS (minimum-maksimum)	6,8±0,4 (6-7)	6,8±0,4 (6-7)	0,239
PNI varlığı n, (%)	33 (39,3)	21 (20,4)	0,005
HPIN varlığı n, (%)	61 (72,6)	79 (76,7)	0,522
Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum)	56,3±31,2 (5-100)	35±26,3 (5-90)	<0,001
Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum)	3,5±2,3 (1-10)	2,6±1,9 (1-8)	0,004
Klinik evre <T2c / >T2c, n	84/0	103/0	
RRP evre T2/T3, n	8/76	103/0	<0,001
RRP GS (minimum-maksimum)	7,1±0,5 (6-9)	6,7±0,4 (6-7)	<0,001
Tersiyer Gleason paterni (minimum-maksimum)	4,9±0,2 (4-5)	4,6±0,5 (4-5)	0,001
Ekstra prostatik yayılım yaygın / fokal n, (%)	76 (90,5)/43/33	0 (0)	
Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum)	4,3±5,2 (0,2-36)	2,1±2,3 (0,02-11,7)	<0,001
Cerrahi sınır pozitifliği n, (%)	33 (%39,3)	13 (%12,6)	<0,001
Lenf nodu pozitifliği n, (%)	1 (%0,7)	0 (%0)	
Biyokimyasal nüks n, (%)	30 (%35,7)	11 (%10,8)	<0,001

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

yüzden RRP öncesi T evresini, GS'yi, biyokimyasal nüks riskini öngörebilmek için PIB bulgularını da içeren risk grupları ve nomogramlar kullanılmaktadır (3,10,11,12,13,14). Bunlardan en önemlileri PSA, klinik evre ve PIB GS ile bu üç veriyi içererek geliştirilen D'Amico risk sınıflamasıdır. Bu risk sınıflamasına göre düşük-risk, orta-risk ve yüksek-risk grupları tanımlanmış olup, çalışmamızda da bu risk gruplarına göre ayrılan hastalardan düşük-risk ve orta-risk gurubu hastalar değerlendirilmiştir. Fakat bu risk grupları içerisinde de farklı sonuçlar barındıran hastalar gözlenebilmektedir. Bu yüzden klinik evreye göre T evresinde yükselme saptanan hastalarda başka preoperatif faktörler de araştırılmıştır. Bu faktörlere baktığımızda aktif izlem hasta seçiminde temel unsurlardan olan PIB tümör yüzdesi, pozitif odak sayısı ve PSA dansitesi ile daha önce tarafımızca da araştırılmış olan tedavi öncesi serum testosteron ve estradiol düzeyleri ile PIB PNI pozitifliği gibi faktörleri görmekteyiz (7,8,9,15,16). Daha önce kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada aktif izlem kriterlerine uyan çok düşük-risk grubu (D'Amico düşük-risk grubuna PIB tümör yüzdesi %50'nin altında ve pozitif odak sayısı <3 olan hastalar) hastalarda özellikle PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesinin evre yükselmesinde etkili faktörler olduğu gösterilmiştir (15). Son zamanlarda yapılan çalışmalara baktığımızda özellikle düşük-risk grubu hastaların değerlendirildiğini görmekteyiz, bu çalışmalardan birinde yaş, PSA, PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesi ile pozitif odak sayısının; diğer bir çalışmada ise yine yaş, PSA, prostat volümü ve PIB tümör yüzdesinin evre yükselmesi ile ilişkili faktörler olduğu gösterilmiştir (17,18). Düşük-risk grubuna oranla daha az araştırılmış olan orta-risk grubu hastalarda ise yaş, PSA ve PIB

tümör hacmi ve pozitif odak sayısının evre yükselmesinde etkili faktörler olduğu raporlanmıştır (19). Hastalık seyrine ve biyokimyasal nüke etki eden faktörler; sadece T evresi ve T evresine etki eden faktörlerle açıklanamamaktadır. Bu yüzden ki PIB GS'ye göre RRP patolojisi derecesindeki yükselmenin tanımlanmasıyla birlikte bu yükselmeye etki eden faktörler de araştırılmaya başlanmıştır (20,21,22). Zaten yapılan çalışmalarda da PIB GS ile RRP GS uyumsuzluğunun yüksek oranda saptanması ve hastaların %50'sinde GS'de yükselme olduğunun gösterilmiş olması da bu araştırmalara olan gereksinimi destekler nitelikte görülmektedir (23,24). Düşük-risk (GS 5-6) grubu hastalarda yüksek yaş (>60 yıl), yüksek PSA düzeyi ve yüksek PIB tümör yüzdesi ile düşük RRP prostat ağırlığının (<34,5 mL) RRP sonrası GS'de artış ile ilişkili öngörü faktörleri olduğu gösterilmiştir (21,22). Aktif izlem kriterlerini taşıyan hasta grubunda yapılan analizlerde de PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesinin derece yükselmesi ile ilişkili faktörler olduğu gösterilmiştir (15). Bu bulgular neticesinde derece yükselmesine etki eden en önemli faktörlerin prostat volümü ve PSA dansitesi olduğu vurgulanmaktadır (25). Fakat diğer faktörlerin de önemini koruduğunu söyleyebiliriz. GS'de yükselme gözlenen hastalarda biyokimyasal nüks oranının yüksek olması nedeniyle GS'deki artış öngören tüm faktörlerin tam anlamıyla aydınlatılması önem arz etmektedir (26,27). Ayrıca PIB GS'yi değerlendiren patoloğun da belli bir tecrübeyle dikkatli değerlendirmesinin önemli etkenlerden biri olduğu belirtilmektedir, bu bakış açısı ile yapılan bir çalışmada üropatolog tarafınca değerlendirilen hastalardaki derece yükselmesinin diğer gruba göre daha düşük oranda saptandığı vurgulanmaktadır (28). Çalışmamızda

**Tablo 3. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi Gleason skorunda prostat iğne biyopsisi Gleason skoruna göre derece yükselmesi olan ve olmayan D'Amico düşük-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması**

	Derece yükselmesi olan grup (n=63)	Derece yükselmesi olmayan grup (n=88)	p
Yaş (yıl) (minimum-maksimum)	62,2±6 (48-74,1)	60,9±6,4 (46,8-73,6)	0,224
PSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	5,5±1 (2,3-9,5)	5,7±1,6 (2,5-9,9)	0,474
Prostat volümü (mL) (minimum-maksimum)	42,7±17,6 (16-91)	47,6±16,6 (13-92)	0,082
fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	0,9±0,5 (0,2-2)	0,9±0,4 (0,05-2)	0,477
PSA dansitesi (ng/mL/mL) (minimum-maksimum)	0,15±0,08 (0,04-0,5)	0,13±0,06 (0,04-0,5)	0,241
PIB GS	6	6	1
PNI varlığı n, (%)	6 (9,5)	7 (7,9)	0,872
HPIN varlığı n, (%)	39 (61,9)	52 (59,1)	0,869
Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum)	26,1±25,6 (5-100)	12,6±13,3 (5-80)	<0,001
Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum)	1,8±1,4 (1-9)	1,7±0,9 (1-6)	0,458
Klinik evre <T2c / >T2c, n	63/0	88/0	
RRP evre T2/T3, n	47/16	83/5	0,002
RRP GS (minimum-maksimum)	7±0,1 (7-8)	6	<0,001
Tersiyer Gleason paterni	5	4	<0,001
Ekstra prostatik yayılım yaygın / fokal n, (%)	16 (25,4) 8/8	5 (5,7)1/4	
Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum)	2,4±3,3 (0,02-22)	0,8±0,9 (0,01-3,6)	0,022
Cerrahi sınır pozitifliği n, (%)	13 (%20,6)	9 (%10,2)	0,074
Lenf nodu pozitifliği n, (%)	0 (%0)	0 (%0)	1
Biyokimyasal nüks n, (%)	10 (%15,9)	6 (%6,8)	0,075

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

patolojik değerlendirmeler üropatologlar tarafınca yapılmış olup, GS’de yükselme oranlarımız düşük-risk grubunda %41,7 ve orta-risk grubunda ise %20,9 oranları ile düşük oranlarda saptanmış olup, patoloğun tecrübesinin bu konudaki önemini destekler nitelikte bulunmuştur. PIB’yi uygulayan cerrahin tecrübesinin derece yükselmesine olan etkisini değerlendiren çalışmalar bugüne kadar yapılmamış olup, manyetik rezonans füzyon biyopsi uygulamalarının artmasıyla birlikte biyopsi tecrübesinin önemini değerlendirildiği çalışmalar planlanabilir.

Öncelikle çalışmamızda hasta gruplandırmalarımız D’Amico risk sınıflamasına göre yapılmış olduğu için düşük-risk ve orta-risk grubundaki bu hastalar PSA, klinik evre ve PIB GS verileri ile kısmen de olsa D’Amico ile standardize edilerek değerlendirilmiştir. Çalışmamıza baktığımızda düşük-risk ve orta-risk hasta grupları ayrı ayrı hem evre hem de derecede yükselme olup olmamasına göre değerlendirilmiş olup, bu yükselmelerle ilgili farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Düşük-risk ve orta-risk grubu hastaların T evresine göre sonuçlarını incelediğimizde düşük-risk grubunu oluşturan hastalarda herhangi bir preoperatif parametrenin T evresinde artış ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Buna göre çalışmamız D’Amico risk sınıflamasının tek başına düşük-risk grubu hastalarda T evresindeki yükselmeyi öngörebildiği sonucunu yansıtsa da bu grup analizin gerek dağılımının normal olmaması ve gerekse T evresinde yükselme olan hasta sayısının düşük olması nedeniyle nonparametrik analize tabi tutulması ile de açıklanabilmektedir. Bu yüzden bu durumun daha geniş serilerle değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Çalışmamızda orta-risk grubuna baktığımızda ise PSA, PSA dansitesi, PNI pozitifliği, prostat biyopsi tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısının T

evresinde yükselme saptanan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle PNI pozitifliğinin önceki bir çalışmamızda da değerlendirildiğini ve bu bulgularla paralel olacak şekilde PIB PNI pozitifliğinin T3 hasta grubunda T evre artışı ve ekstraprostatik yayılım düzeyi (T3a fokal, T3a yaygın ve T3b) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Düşük-risk ve orta-risk grubu hastaların GS’ye göre derecedeki değişimlerini incelediğimizde ise düşük-risk grubunu oluşturan hastalarda literatür ile uyumlu olarak sadece PIB tümör yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,001); hasta yaşının, PSA dansitesinin ve prostat volümünün ise anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Orta-risk grubuna baktığımızda ise yaş, PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB GS ve tümör yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Bulgulara baktığımızda yaş, PSA dansitesi ve tümör yüzdesinin literatür ile uyumlu olarak derece yükselmesi olan grupta daha yüksek olduğu saptanmışken, prostat volümünün anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda postoperatif verilere baktığımızda düşük-risk ve orta-risk gruplarında hem evre hem de derece yükselmesi saptanan hastalarda RRP tümör hacminin yüksek oranda arttığı görülmektedir. Zaten literatüre bakıldığında da çalışmamızla uyumlu olacak şekilde özellikle RRP tümör hacminin hem evre hem de derece yükselmesi ile ilişkili postoperatif bulgulardan olduğu görülmektedir (15). Bunun dışında evre yükselmesi olan düşük-risk ve orta-risk gruplarında da RRP GS ve cerrahi sınır pozitifliğinin de tümör hacmine ek olarak arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızı sınırlayan en önemli etmen verilerin retrospektif oluşudur.

Sonuç olarak D’Amico risk sınıflamasında düşük-risk ve orta-risk grubunun değerlendirildiği ve hastaların bu gruplarda

**Tablo 4. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi Gleason skorunda prostat iğne biyopsisi Gleason skoruna göre derece yükselmesi olan ve olmayan D’Amico orta-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması**

	Derece yükselmesi olan grup (n=39)	Derece yükselmesi olmayan grup (n=148)	p
Yaş (yıl) (minimum-maksimum)	65,2±5,3 (48-72,6)	62,2±5,7 (42,9-75,4)	0,004
PSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	11,2±4,6 (1,1-18,2)	8±4 (2,3-19,8)	<0,001
Prostat volümü (mL) (minimum-maksimum)	46,1±27,8 (21-180)	44,3±21,2 (14-140)	0,141
fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum)	1,6±1,4 (0,4-7,6)	1±0,6 (0,2-3,5)	0,004
PSA dansitesi (ng/mL) (minimum-maksimum)	0,28±0,16 (0,03-0,8)	0,21±0,15 (0,05-1,1)	0,013
PIB GS (minimum-maksimum)	6,9±0,3 (6-7)	6,4±0,5 (6-7)	<0,001
PNI varlığı n, (%)	11 (28,2)	43 (29)	0,917
HPIN varlığı n, (%)	28 (71,8)	112 (75,7)	0,619
Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum)	47,3±30,6 (5-100)	33,8±27,8 (5-90)	0,015
Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum)	3,1±2,2 (1-10)	2,6±1,8 (1-9)	0,202
Klinik evre <T2c / >T2c, n	39/0	148/0	
RRP evre T2/T3, n	18/21	93/55	0,068
RRP GS (minimum-maksimum)	7,3±0,7 (7-9)	6,8±0,4 (6-7)	0,004
Tersiyer Gleason paterni (minimum-maksimum)	5	4,7±0,4 (4-5)	0,101
Ekstra prostatik yayılım yaygın / fokal n, (%)	21 (53,8) 12/9	55 (37,2) 31/24	
Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum)	5,5±6,7 (0,5-36)	2,4±2,4 (0,02-21)	<0,001
Cerrahi sınır pozitifliği n, (%)	12 (%30,8)	34 (%23)	0,315
Lenf nodu pozitifliği n, (%)	1 (%0,9)	0 (%0)	
Biyokimyasal nüks n, (%)	9 (%23,1)	32 (%21,6)	0,845

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

kısmi standardize edildiği bu çalışmada düşük-risk grubunda preoperatif verilerden sadece PİB tümör yüzdesinin GS'de derece yükselmesi ile ilişkili olduğu, diğer verilerin ise evre ya da derece yükselmesi ile ilişkili olmadığı saptandı. Orta-risk grubunda ise preoperatif verilerden PSA ve PSA dansitesinin hem evre hem de derece yükselmesi ile ilişkili olduğu, PİB verilerinden ise PNI pozitifliği, tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısının T evresinde yükselme ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmanın sonuçlarının geniş serili prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

#### Etik

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

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Güven Aslan, Konsept: Serdar Çelik, Dizayn: Serdar Çelik, Veri Toplama veya İşleme: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu, Analiz veya Yorumlama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu, Güven Aslan, Literatür Arama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Yazan: Serdar Çelik.

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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1499-1507.
5. 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.
6. 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.
7. Bozkurt O, Çelik S, Ö. D. 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.
8. Çelik S, Bozkurt O, HA. Y. Association between hormonal evaluation before prostate needle biopsy and locally advanced prostate cancer. *Bulletin of Urooncology* 2016; 15:52-56.
9. Çelik S, Bozkurt O, HA. Y. Significance of pretreatment testosterone levels in prostate cancer risk groups. *Bulletin of Urooncology* 2016; 15:98-102.
10. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001; 165:1562-1568.
11. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996; 156:1375-1380.
12. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, et al. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 1998; 159:1251-1259.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55:572-577.
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, 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; 277:1445-1451.
15. Ongun S, Celik S, Gul-Niflioglu G, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014; 38:499-505.
16. DeLancey JO, Wood DP, Jr., He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology* 2013; 81:354-357.
17. Ammani A, Janane A, Bouzide B, et al. Pathological outcomes and aggressiveness of low-risk prostate cancer in Northern African men. *Actas Urol Esp* 2016; doi: 10.1016/j.acuro.2016.01.011.
18. Leyh-Bannurah SR, Dell'Oglio P, Tian Z, et al. A proposal of a new nomogram for predicting upstaging in contemporary D'Amico low-risk prostate cancer patients. *World J Urol* 2016; doi: 10.1007/s00345-016-1863-x.
19. Schiffmann J, Wenzel P, Salomon G, et al. Heterogeneity in D'Amico classification-based low-risk prostate cancer: Differences in upgrading and upstaging according to active surveillance eligibility. *Urol Oncol* 2015; 33:329 e313-329.
20. Sfoungaristos S, Perimenis P. Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2013; 7:E93-97.
21. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012; 61:1019-1024.
22. Sfoungaristos S, Katafigiotis I, Perimenis P. The role of PSA density to predict a pathological tumour upgrade between needle biopsy and radical prostatectomy for low risk clinical prostate cancer in the modified Gleason system era. *Can Urol Assoc J* 2013; 7:E722-727.
23. Seisen T, Roudot-Thoraval F, Bosset PO, et al. Predicting the risk of harboring high-grade disease for patients diagnosed with prostate cancer scored as Gleason  $\leq$  6 on biopsy cores. *World J Urol* 2015; 33:787-792.
24. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, et al. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *J Urol* 2014; 191:350-357.
25. 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.
26. Suer E, Gokce MI, Gulpinar O, et al. How significant is upgrade in Gleason score between prostate biopsy and radical prostatectomy pathology while discussing less invasive treatment options? *Scand J Urol* 2014; 48:177-182.
27. Alchin DR, Murphy D, Lawrentschuk N. What Are the Predictive Factors for Gleason Score Upgrade following RP? *Urol Int* 2016; 96:1-4.
28. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S, et al. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology* 2011; 77:407-411.