



Pozitif Cerrahi Sınırın Uzunluğu ve Tümör Derecesinin Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükse Etkisi Var mıdır?

Do Length and Tumor Grades of Positive Surgical Margin Have an Impact on Biochemical Recurrence After Prostatectomy?

Dr. Murat Yavuz Koparal¹, Dr. Cenk Acar², Dr. Betül Ögüt³, Dr. Eda Tokat¹, Dr. Fatih Bıçaklıoğlu⁴, Dr. İpek Işık Gönül³, Dr. Ali Furkan Batur⁵, Dr. Tevfik Sinan Sözen¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Özel Eryaman Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴İzmit Seka Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

⁵Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Radikal prostatektomi (RP) sonrasında cerrahi sınır (CS) pozitifliği saptanan hastaların tümünde biyokimyasal nüks (BKN) gelişmemektedir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde RP uygulanan hastalarda saptanan pozitif CS'deki uzunluk, yaygınlık ve Gleason derecesi gibi ek özelliklerin BKN'ye olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde RP veri tabanına kayıtlı ve Ağustos 2001-Ocak 2015 tarihleri arasında retropubik RP uygulanan takipli hastalardan patolojik evreleri pT2-3aN0M0 olan ve CS pozitifliği saptanan 56 hastanın klinikopatolojik verileri ve CS özellikleri incelenerek BKN ile olan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların takip süreleri ortalama 39,4 (13-208) ay idi. Hastaların 17'sinde (%30,3) BKN saptandı. BKN saptanan hastaların tanı sırasındaki prostat spesifik antijen düzeyleri, tümör hacimleri ve tümör yüzdelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). BKN grubunda fokal CS pozitifliğinin, hastalısız izlem grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkta görüldüğü saptandı (sırasıyla %47,1 ve %94,9; $p<0,001$). Cerrahi sınır Gleason derecesi (CSGD) ve CS uzunluğu ile BKN arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kaplan-Meier sağkalım analizine göre CSGD ile BKN saptanma süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$). CSGD 5 hastalarda BKN gelişme süresi anlamlı olarak kısa saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizine göre hiçbir faktörün BKN üzerine etkili olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç: CS pozitifliği BKN için önemli faktörlerden biridir. Ancak CS pozitif saptanan hastalar oldukça heterojen bir grup olup, tüm hastaların aynı şekilde tedavi edilmemeleri gerektiği aşıkardır. CS yaygınlığı, uzunluğu, Gleason skoru ve derecesi gibi ek CS özelliklerinin değerlendirilip, hastaların risk gruplarına göre ayrılarak adjuvan tedavi kararının verilmesi akılcı gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Radikal prostatektomi, pozitif cerrahi sınır, Gleason derecesi

Abstract

Objective: Biochemical recurrence (BCR) does not occur in all patients with surgical margin (SM) positivity after radical prostatectomy (RP). The aim of our study is to evaluate the effect of additional features such as length, extent and Gleason grade on BCR in the positive SM determined in patients undergoing RP in our clinic.

Materials and Methods: Clinicopathologic data and SM characteristics of 56 patients with pathologic stages of pT2-3aN0M0 and surgical border positivity were recorded from patients admitted to our RP database with retropubic RP between August 2001 and January 2015 and their relationship with BCR was evaluated statistically.

Results: The median follow-up time of the patients was 39.4 (13-208) months. BCR was detected in 17 (30.3%) of the patients. Prostate specific antigen levels, tumor volumes and tumor percentages were found significantly higher in the patients with BCR ($p<0.05$). In the BCR group, focal SM positivity was found statistically less frequent compared with the disease-free follow-up group (47.1% and 94.9% respectively; $p<0.001$). There was no statistically significant relationship between BCR both surgical margin Gleason grade (SMGG) and SM length ($p>0.05$). According to the Kaplan-Meier survival analysis, the relationship between SMGG and the time of BCR was statistically significant ($p=0.04$). In SMGG 5 patients, the duration of BCR development was found significantly shorter. According to multivariable Cox regression analysis none of the factors were found to be effective on BCR ($p>0.05$).

Conclusion: SM positivity is one of the important factors for BCR. However, patients with positive SMs are quite heterogeneous and it is obvious that not all patients should be treated in the same way. It is wise to assess adjunctive SM features such as SM, length, Gleason score and grade, and decide according to the patients' risk groups to decide on adjuvant treatment.

Keywords: Radical prostatectomy, positive surgical margin, Gleason grade

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Yavuz Koparal, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 612 51 45 E-mail: drkoparal@yahoo.com ORCID-ID: orcid.or/0000-0002-8347-5727

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2017

Bu çalışma, 18-22 Kasım 2015 tarihleri arasında yapılan 12. Üroonkoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Radikal prostatektomi (RP) sonrası hastaların %27-53'ünde biyokimyasal nüks (BKN) gelişmektedir (1,2,3). Çok değişkenli analizlerde RP sonrası BKN'yi belirleyen faktörler preoperatif prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, klinik evre, biyopsi-prostatektomi Gleason skoru (GS) ve patolojik evre olarak belirlenmiştir (4,5). Prostatektomi spesmenlerinin %12-42'sinde cerrahi sınır (CS) pozitifliği görülmekte ve bu durumun BKN riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı belirtilmektedir (6,7,8). Bu nedenle, CS pozitifliği BKN'yi öngörmeye önemli faktörlerden biri olarak nomogramlarda yerini almıştır (9,10). Öte yandan CS pozitifliği saptanan hastaların önemli bir kısmında BKN gelişmemektedir. Bunun nedeninin prostat kanserinin çoğunlukla multifokal olması, indeks tümörün Gleason derecesi (GD) bakımından heterojen olması ve cerrahi sınırdaki GD'inin (CSGD), ana tümörün primer GD'sine göre farklılık göstermesi olabileceği düşünülmektedir (11). Tek başına CS pozitifliğinin BKN'yi öngörmeye yetersiz kalması CS lokalizasyonu, uzunluğu, yaygınlığı ve GD'si gibi ek özelliklerin araştırılması gerekliliğini doğurmuştur. CS özelliklerini inceleyen çalışmalarda özellikle CS uzunluğunun (CSU), BKN ile anlamlı ilişkisi saptanmakla birlikte, prognostik katkısı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (12,13,14,15,16).

Biz bu çalışmada RP uygulanan hastalarda saptanan ek CS özelliklerinin BKN'ye etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz RP veri tabanına kayıtlı olan ve tek merkezde, tek cerrah tarafından Ağustos 2001-Ocak 2015 tarihleri arasında retropubik RP uygulanan 720 hasta içerisinde CS pozitifliği saptanan 90 hastanın klinikopatolojik verileri retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan veya adjuvan hormonal tedavi almış, patolojik evresi T3b-4 olan ve klinik/patolojik lenf nodu pozitifliği saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Patoloji preparatları tekrar değerlendirilebilen patolojik evresi pT2-T3aN0M0 olan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, tanı anındaki PSA düzeyleri, tümör hacmi ve yüzdesi, ana tümörün GS, tümörün patolojik evresi; yaygınlık, uzunluk ve GD gibi CS özellikleri ve BKN'ye kadar geçen süreleri kaydedildi. BKN, hastaların postoperatif takipleri sırasında herhangi bir zamanda iki kez üst üste ölçülen serum PSA düzeyinin 0,2 ng/mL'den büyük saptanması olarak belirlendi (17). Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiğinden etik kurul ve hasta onayı alınmamıştır.

Patolojik Değerlendirme

Hastaların prostatektomi materyallerine ait tüm blok ve kesitler uzman bir üropatolog tarafından CS özellikleri açısından tekrar

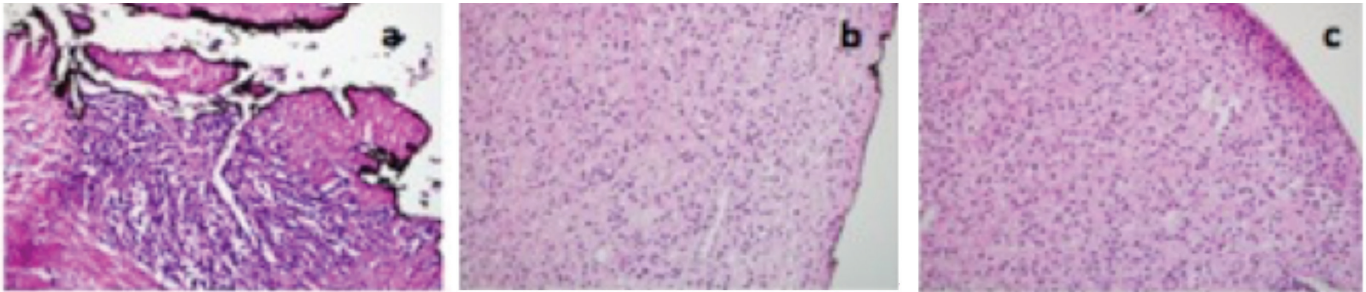
gözden geçirilerek raporlandı. CS boyasının tümöre değdiği kesitler ayrılarak "pozitif CS" alanları belirlendi. CS pozitifliği tüm olgularda fokal ve yaygın olarak 2 kategoriye ayrıldı. Birden fazla odakta CS pozitifliği saptanan olgular "yaygın" olarak kabul edildi. Pozitif CSU tüm olgularda dijital görüntüleme yöntemiyle ölçüldü. Yaygın olan olgularda toplama yapılarak hesaplandı. CS'de devamlılık gösteren tümörün patolojik derecesi 2014 ISUP Modifiye Gleason skorlama sistemine göre verildi (Şekil 1, 2, 3) (18).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler bilgisayar tabanlı bir istatistik programı kullanılarak yapıldı. Hastaların verileri normal dağılıma uymadığı için kategorik veriler için ki-kare ve numerik veriler için Student-t testleri kullanıldı. Sağkalıma göre verileri değerlendirmek için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel fark $p < 0,05$ iken anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortanca yaşı 62,5 (49-72) yılıdır. Tümör-nod-metastaz-2009 evreleme sistemine göre 45 (%80,3) hastanın pT3aN0M0 ve 11 (%19,7) hastanın pT2N0M0 evresinde olduğu saptandı. Hastaların takip süresi ortanca 39,4 (13-208) aydır. Hastaların 17'sinde (%30,3) ortanca 24 (8-87) ayda BKN saptandı. BKN saptanan hastaların, hastalısız izlem grubuna göre tanı sırasındaki PSA düzeyleri, tümör hacimleri, tümör yüzdeleri daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,04$; $p=0,003$ ve $p=0,002$). CS pozitifliği fokal ve yaygın olarak iki gruba ayrıldı. BKN grubunda fokal CS pozitifliğinin, hastalısız izlem grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkta görüldüğü saptandı (sırasıyla %47,1 ve %94,9; $p < 0,001$). Pozitif CSU, BKN grubunda ortanca 1,6 (0,3-10,4) mm ve hastalısız izlem grubunda ortanca 1,8 (0,9-10) mm bulundu. Her iki grup arasında CSU açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Kırk altı hastanın CSGD'si değerlendirilebildi. Hastaların %50'sinde CSGD, ana tümör primer GD ile aynıydı ve %41,6'sında daha düşüktü. CSU ve CSGD ile BKN arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,202$; $p=0,583$) (Tablo 1). CSGD 3, 4 ve 5 olan hastalarda sırasıyla ortanca 19,5 ay, 24,5 ay ve 12 ay sonra BKN saptandı. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre CSGD 5 saptanan hastalarda BKN'ye kadar geçen sürenin istatistiksel anlamlı olarak kısa olduğu görüldü ($p=0,04$). CSGD 3 ve CSGD 4 hastalar arasında BKN'ye kadar geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Çok değişkenli Cox regresyon analizine göre hiçbir faktörün tek başına BKN üzerine etkili olmadığı saptandı ($p > 0,05$).



Şekil 1. Prostatektomi materyali cerrahi sınır Gleason derecesi 5 prostat kanseri (tümör üzerinde siyah mürekkep). a) Tümör koter artefaktı ile birlikte, hematoxilen-eozin, x200 büyütme, b, c) Tümör diffüz infiltratif hücre tabakalarından oluşmaktadır, hematoxilen-eozin, x100 büyütme

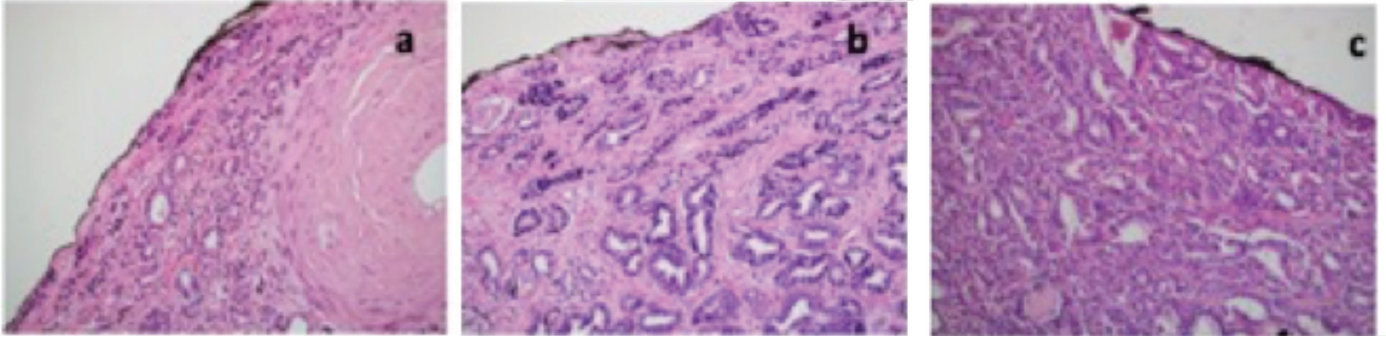
Tartışma

CS pozitifliğinin, BKN gelişimi ile anlamlı ilişkisi saptanmış olsa da prognostik katkısı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. RP uygulanan 4569 hastanın 20 yıllık kansere özgü sağkalımının değerlendirildiği bir çalışmada, CS pozitif ve negatif hastalarda sağkalım oranları sırasıyla %75 ve %93 olarak bulunmuştur (19). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Denetleme, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı veri tabanından RP yapılmış 65,633 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise CS pozitifliğinin kanser spesifik mortaliteyi 2,6 kat arttırdığı görülmüştür (8). Ancak bu iki çalışmanın aksine, Swindle ve ark.'nın (7) 1389 RP hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, CS pozitifliği ile kanser spesifik sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bir başka çalışmada ise farklı bir yaklaşım gösterilerek RP sonrasında hastalar; preoperatif PSA, patolojik evre ve GS'lerine göre 4 farklı risk grubuna ayrılmış ve sonuçta orta-yüksek risk grubundaki hastalarda CS pozitifliğinin, klinik rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Bu hastalarda adjuvan tedavi kararı alırken risk gruplarına göre değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. Öte yandan, CS pozitif hastaların bir kısmında BKN gelişmemektedir (1,2,3). En sık prostat apeksinde görülen CS pozitifliğinin, apekte gerçek bir kapsül olmadığı için artefakt olarak değerlendirilebileceği ve bu nedenle BKN'nin gözlenmeyebileceği belirtilmektedir (21). Bu bulgular nedeniyle CS pozitifliği dışında ek özelliklerin araştırılmasına gerek duyulmuştur.

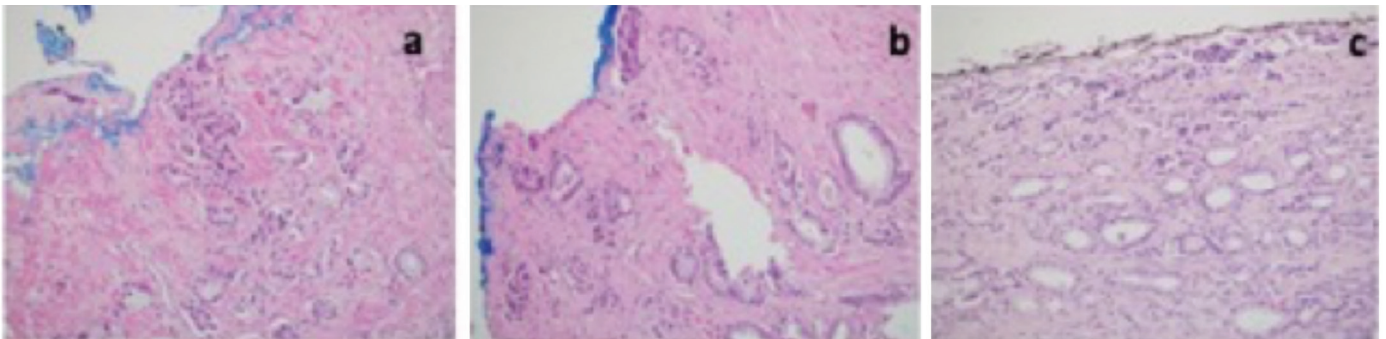
Literatüre bakıldığında, CS yaygınlığı ve uzunluğunun BKN ile olan ilişkisinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Stephenson ve ark. (14), RP uygulanan 7,160 hastanın

verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların 7 yıllık progresyonsuz sağkalımlarını %60 olarak saptamışlardır. Yapılan çok değişkenli analizde pozitif CS yaygınlığının [göreceli olasılıklar oranı (OR)=1,3; p=0,004] ve pozitif CS sayısının (OR=1,4; p=0,002) BKN'yi belirleyen faktörler olduğu ancak nomograma eklendiğinde CS durumuna (pozitif/negatif) kıyasla ek bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir (14). Biz çalışmamızda RP spesmeninde CS pozitifliği saptanan ve takiplerinde BKN gelişen hastaların, hastalısız izlem grubuna göre tanı anındaki PSA, tümör hacmi ve tümör yüzdesini anlamlı olarak yüksek saptadık. Pozitif CS yaygınlığı ve BKN arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptasak da çok değişkenli Cox-regresyon analizinde hiçbir faktörün BKN üzerine tek başına etkili olmadığını gördük.

Bizim çalışmamızın aksine, birçok çalışmada pozitif CSU'nun BKN ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir; ancak prognostik katkısı tartışmalıdır. Pozitif CSU'nun prognostik katkısının değerlendirildiği 3 çalışmadan Servoll ve ark.'nın (12) ortalama 68 ay takipteki 303 RP olgusunu, Shikanov ve ark.'nın (15) ortalama 12 ay takipteki 1398 RP olgusunu, Ochiai ve ark.'nın (16) ortalama 43 ay takipteki 117 RP olgusunu inceledikleri çalışmalarında; >3,0 mm pozitif CSU'yu, BKN ile anlamlı olarak ilişkili saptamışlar ve BKN'yi öngörmede bağımsız prediktör olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Udo ve ark.'nın (13) 2,150 RP hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında ise CSU, BKN ile ilişkili bulunmuştur; ancak CSU'nun tek başına CS pozitifliğine göre ek prognostik katkı sağlamadığı belirtilmiştir. Her ne kadar yaptığımız çalışmada CSGD ile BKN arasında anlamlı bir ilişki saptasak da CSGD'nin ve cerrahi sınır Gleason skorunun (CSGS) BKN ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.



Şekil 2. Prostatektomi materyali cerrahi sınır Gleason derecesi 4 prostat kanseri. a) Tümör koter artefaktı ile birlikte, hematoksilen-eozin, x100 büyütme, b, c) Tümör, iyi oluşmamış ve birleşme eğilimindeki glandüler paterninden oluşmaktadır, hematoksilen-eozin, x200 büyütme



Şekil 3. Prostatektomi materyali cerrahi sınır Gleason derecesi 3 prostat kanseri, hematoksilen-eozin, x100 büyütme (a, b, c)

Tablo 1. Hasta karakteristikleri, cerrahi sınır özellikleri ve biyokimyasal nüks ilişkisi

		Hastalısız izlem (n=39) (ortanca) (aralık)	Biyokimyasal nüks (n=17) (ortanca) (aralık)	p
Yaş (yıl) (ortanca) (aralık)		62,5 (49-72)	66 (55-71)	0,259
Tanı PSA (ng/mL) (ortanca) (aralık)		6,95 (3,1-26)	9,5 (3,9-30)	0,04
Patolojik T evresi	pT2a	3 (7,5)	0	0,599
	pT2b	1 (2,5)	0	
	pT2c	5 (12,5)	2 (11,8)	
	pT3a	30 (77,5)	15 (88,2)	
Gleason skoru n (%)	6	15 (37,5)	9 (56,2)	0,186
	7	18 (45,0)	3 (18,8)	
	8-10	7 (17,5)	4 (25,0)	
Toplam tümör hacmi (mm ³) (ortanca) (aralık)		3 (0,32-56)	9,1 (2-36)	0,003
Tümör yüzdesi (ortanca) (aralık)		8 (0,32-56)	22 (8-93)	0,002
Pozitif cerrahi sınır yaygınlığı n (%)	Fokal	37 (94,9)	8 (47,1)	<0,001
	Yaygın	2 (5,1)	9 (52,9)	
CSU (mm) (ortanca) (aralık)		1,6 (0,3-10,4)	1,8 (0,9-10)	0,583
CSGD n (%)	3	17 (51,5)	4 (30,8)	0,202
	4	15 (45,5)	7 (53,8)	
	5	1 (3)	2 (15,4)	
Hastalısız izlem ve BKN'ye kadar geçen süre (ay) (ortanca) (aralık)		19,5 (1-84)	24 (8-87)	0,36

PSA: Prostat spesifik antijen, CSU: Cerrahi sınır uzunluğu, CSGD: Cerrahi sınır Gleason derecesi, BKN: Biyokimyasal nüks

CSGS'nin değerlendirildiği indeks çalışma olan Brimo ve ark.'nın (22) 2010 yılında yapmış oldukları ve ana tümör GS 7 olan 108 CS pozitif olgunun incelendiği çalışmada CSGS >6, BKN ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. Üç yüz otuz altı CS pozitif hastanın yer aldığı ve prognozunu da değerlendirildiği başka bir çalışmada, ana tümör GS 7 olan olgularda, CSGS 8-10'u BKN ile anlamlı olarak ilişkili bulmuşlar ve BKN açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (23). Bu çalışmada ana tümör GS 6 (3+3) olan hastalarda, CSGS %99 oranında 6 olarak saptanmıştır. Ayrıca CSGS ile ana tümör GS, preoperatif PSA, patolojik tümör evresi ve pozitif CS lineer uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Savdie ve ark. (24) ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi CSGS yerine CSGD'yi değerlendirmişler ve CSGD ≥ 4 'ün, BKN'yi öngörmede bağımsız prediktif rolü olduğunu saptamışlardır. Udo ve ark. (13) yapmış oldukları çalışmada CSGD 4-5'i BKN ile ilişkili bulsalar da tek başına CS pozitifliğine göre ek prognostik katkı sağlamadığını belirtmişlerdir. CSGD ile sistemik progresyon ve kanser spesifik mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, ana tümörün GS 7 olan hastalarda ortalama 13 yıllık takipte CSGD 4 paterninin artmış sistemik progresyon ve prostat kanserine bağlı artmış ölüm riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Biz çalışmamızda, CSGD ile BKN gelişimi açısından anlamlı bir ilişki saptayamasak da BKN grubundaki CSGD 5 olan hastalarda BKN gelişme süresini, CSGD 3 ve CSGD 4 hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa saptadık (sırasıyla 12 ay, 19,5 ay ve 24 ay; p=0,04). CSGD 3 ve CSGD 4 hastalar arasında ise BKN gelişme süresi bakımından anlamlı fark saptayamadık (p>0,05). CSGD 3

hastalarla karşılaştırıldığında daha kısa sürede BKN gelişmesi beklenen CSGD 4 hastalarda, bizim çalışmamızda daha uzun sürede BKN gelişmesini açıklayacak klinikopatolojik bir veri saptayamadık. Bu durumun nedeninin hasta sayımızın azlığı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların %50'sinde CSGD'yi, ana tümör primer GD ile aynı, %41,6'sında ise ana tümör primer GD'sinden düşük olarak saptadık. 2016 yılında Kates ve ark.'nın (26) 4,082 RP hasta içerisinde CS pozitifliği saptanan 405 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, ana tümörün GS ≥ 7 olan hastaların %44'ünde CSGS'nin, ana tümör GS ile aynı olduğu; %56'sında ise daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da önceki verileri destekler nitelikte daha düşük CSGS, azalmış BKN riski ile ilişkili bulunmuştur.

Adjuvan radyoterapi (ART) kararı alma ürologların günlük pratikte karşı karşıya kaldığı en zor konulardan biridir. Çünkü belki de hiç nüks etmeyecek bir hastaya, fazladan tedavi verip tedavi ile ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açma olasılığı vardır. Bu yüzden uygun hasta seçimi çok önemlidir. ART etkinliğini araştırmak üzere yapılmış referans niteliğinde randomize kontrollü çalışmalar olan EORTC 22911(27), ARO (28) ve SWOG 8794 (29) çalışmalarına baktığımızda her üç çalışmada da gözlem grubuyla karşılaştırıldığında ART verilen grupta BKN'siz sağkalımın anlamlı derecede arttığı görülmektedir. ARO (197/307 hastada pozitif CS) ve EORTC 22911 (629/1005 hastada pozitif CS) çalışmalarında ART'nin genel sağkalımı etkilemediği aksine SWOG (135/425 hastada pozitif CS ve pozitif ekstrakapsüler yayılım) çalışmasında genel sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. Ek olarak EORTC 22911

çalışmasında ART'nin BKN üzerindeki etkisinin en fazla CS pozitif hastalarda görüldüğü vurgulanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayımızın azlığı başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir. Ayrıca hastaların takip süresi, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım değerlendirmek için yeteri kadar uzun değildir.

Sonuç

Retrospektif olarak verileri değerlendirdiğimiz çalışmamızda literatürün aksine CSU ve CSGD ile BKN arasında anlamlı ilişki saptayamamış olmamızın hasta sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. CS pozitif hastalar oldukça heterojen bir grup olup, tüm hastaların aynı şekilde tedavi edilmemeleri gerektiği aşikardır. Adjuvan tedavi kararı vermeden önce CS yaygınlığı, CSU, CSGD ve CSGS gibi CS özelliklerinin değerlendirilip; hastaların risk gruplarına ayrılarak tedavi kararı verilmesi akılcı gözükmektedir. CS özelliklerinin rutin raporlanması adına randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiğinden etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.S.S., İ.I.G., Konsept: T.S.S., İ.I.G., Dizayn: T.S.S., İ.I.G., Veri Toplama veya İşleme: E.T., F.B., A.F.B., Analiz veya Yorumlama: M.Y.K., C.A., B.Ö., Literatür Arama: M.Y.K., E.T., F.B., Yazan: M.Y.K., C.A., B.Ö.

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. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
3. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
4. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-523.
5. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910-914.
6. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;95:1215-1219.

7. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174:903-907.
8. Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010;183:2213-2218.
9. Khan MA, Partin AW, Mangold LA, et al. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology* 2003;62:866-871.
10. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117:5039-5046.
11. Kates M, Sopko NA, Han M, et al. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *J Urol* 2016;195:337-342.
12. Servoll E, Vlatkovic L, Saeter T, et al. The length of a positive surgical margin is of prognostic significance in patients with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2014;93:289-295.
13. Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, et al. Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *J Urol* 2013;189:1302-1307.
14. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, 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;182:1357-1363.
15. Shikanov S, Song J, Royce C, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182:139-144.
16. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, et al. Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology* 2008;71:308-312.
17. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.
18. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016;124:433-435.
19. Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ, et al. Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int* 2012;110:1684-1689.
20. Abdollah F, Moschini M, Sood A, et al. When Should a Positive Surgical Margin Ring a Bell? An Analysis of a Multi-Institutional Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Database. *J Endourol* 2016;30:201-207.
21. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997;50:733-739.
22. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology* 2010;76:1206-1209.
23. Cao D, Kibel AS, Gao F, et al. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 2010;34:994-1001.
24. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 2012;109:1794-1800.

25. Viers BR, Sukov WR, Gettman MT, et al. Primary Gleason grade 4 at the positive margin is associated with metastasis and death among patients with Gleason 7 prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66:1116-1124.
26. Kates M, Sopko NA, Han M, et al. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *J Urol* 2016;195:337-342.
27. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
28. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-250.
29. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, 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;181:956-962.