

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROF. DR. MEHMET KILINÇ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

SİNİR KORUYUCU OLMAYAN RETROPUBİK RADİKAL
PROSTATEKTOMİ ÖRNEKLERİNDE NÖROVASKÜLER DEMET
YAYILIMI

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ARDIÇ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ARSLAN

KONYA 2011

İÇİNDEKİLER:

KISALTMALAR.....	4
GİRİŞ ve AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
TANI.....	19
TEDAVİ	23
MATERYAL VE METOT	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	41
ÖZET	45
KAYNAKLAR	48
TEŞEKKÜR	55

KISALTMALAR

ED: Erektile disfonksiyon

NVD: Nörovasküler demet

PRM: Parmakla rektal muayene

PSA: Prostat spesifik antijen

RRP: Retropubik radikal prostatektomi

SKORRP: Sinir koruyucu olmayan retropubik radikal prostatektomi

SKRRP: Sinir koruyucu retropubik radikal prostatektomi

TRUSG: Transrektal ultrasonografi

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri 4. en sık görülen erkek malignitesidir. ^[1] İnsidans oranları ırk, diyet, yaşam tarzı, tarama çalışmaları gibi faktörlerden dolayı farklı populasyon ve ülkelerde değişkenlik gösterir. En düşük insidans Japonya ve Çin'deyken (1.9/100.000), İskandinav ülkeleri ve özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyededir (272/100.000). Prostat kanseri gelişme riskinin 40 yaşın altında 1/10.000, 40-59 yaş arasında 1/103 ve 60-79 yaş arasında 1/8 olduğu belirtilmiştir. ^[2] Prostat spesifik antijen (PSA)' in yaygın olarak kullanılmadığı 1987 ve öncesinde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır. 1991'den beri metastatik hastalık sıklığının beyaz erkeklerde yılda %17.9 azaldığı gösterilmiştir. ^[3] Klinik lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi, primer tedavi prosedürlerinden birisidir. Prostatın anatomik olarak anlaşılmasından sonra cerrahi teknikler açıklanmıştır. 1970'lerden sonra Walsh'ın katkıları ile radikal prostatektomi erektil fonksiyonu bozmadan, idrar inkontinansı çok az oranda görülerek, cerrahi sınırların temiz olarak sonlanması sağlanabilen ve tüm dünyada kullanılmaya başlayan bir ameliyat olmuştur. ^[4] Bununla birlikte halâ ürologlar intraoperatif kanamayla, iyatrojenik pozitif cerrahi marjinle ve postoperatif komplikasyonlardan olan inkontinans ve erektil disfonksiyonla (ED) karşılaşmaktadırlar. Periprostatik dokunun mikroskopik anatomisinin incelenmesi yeterli olmayıp cerrahi prosedürler ve patolojik değerler açısından periprostatik doku anatomisinin özellikleri net bilinmemektedir. Son beş yıl içinde bazı araştırmacılar, nörovasküler demet (NVD)' in anatomik varyasyonları olduğunu söyleyerek, NVD'nin klasik anatomik tanımına karşı çıktılar. Bazı raporlar dikkatlice yapılmış sinir koruyucu retropubik radikal prostatektomi (SKRRP) sonrası erektil fonksiyonun gözlendiğini bildirmişlerdir. Buna bağlı olarak bazı cerrahlar standart SKRRP tekniğini modifiye etmişlerdir. Anatomiye göre farklı modifikasyonlar tanımlanmış olsa da bunun sonuçlarının kliniğe yansımaları beklendiği gibi olmamıştır. Eretil işlev bozukluğu açısından Walsh'ın tekniğinde büyük merkezlerin serilerinde %62-86 arasında ereksiyon korunma oranları bildirilmektedir. Bu oranlar Scardino, Huland, Klein ve arkadaşları tarafından da benzer oranlarda rapor edilmiştir. ^[5-6-7] İzole olarak prostatın posterolateralinde dağılan NVD bildiğimiz gibi prostatın anterolateral yüzeyine spreng şeklinde dağılmaktadır. Bu da cerrahları pratikte zorlamaktadır ve erektil fonksiyonun korunmasında yeni teknikler gerektirmektedir.

Kavernoz sinir anatomisini insanlarda ilk tanımlayan 1836 da Müller olmuştur. Müller multiple sinir liflerinin hipogastrik veya pelvik pleksustan çıkıp prostatik pleksusa girip prostat tabanının posterolateralinde yerleşip sonra prostat boyunca ilerleyip penis tabanından kavernoz pleksusa girmekte olduğunu belirtmiştir. Kavernoz sinirler pelvik ağdan ayrıldıktan sonra komşu damarlarla birlikte prostat, levator ani kası ve rektum arasındaki üçgen şeklinde ki boşlukta uzanarak prostat ve levator ani fasyası arasında NVD'yi oluştururlar. Güncel çalışmalar, NVD'nin sadece bazı vakalarda lokalize yerde olduğunu söylemektedir. Ayrıca fetal gelişim ve yaşlanma sürecinde, kavernöz sinirlerin yönünün değiştiğini, sinirlerin anteriora dağıldığını rapor etmişlerdir. **NVD'nin ve prostatı saran sinirlerin, prostat büyüklüğüne de bağlı olarak lokalizasyonları ve ereksiyona katkıları, cerrahi diseksiyon tekniği için net olarak bilinmemektedir. Bu gerekçe ile biz NVD anatomisini histolojik olarak ortaya koyup, prostatın büyüklüğüyle NVD'nin lokalizasyonunun değişip değişmediğini araştırdık.**

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Embriyoloji

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından köken alır. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Bu süreçte ortaya çıkan oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve bu gelişim doğuma kadar sürer.^[1]

Beş grup epitel tomurcuğundan en sonunda anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayrık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler. Anterior lobun tübülleri diğer lobların tübülleri ile aynı anda gelişmeye başlarlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu

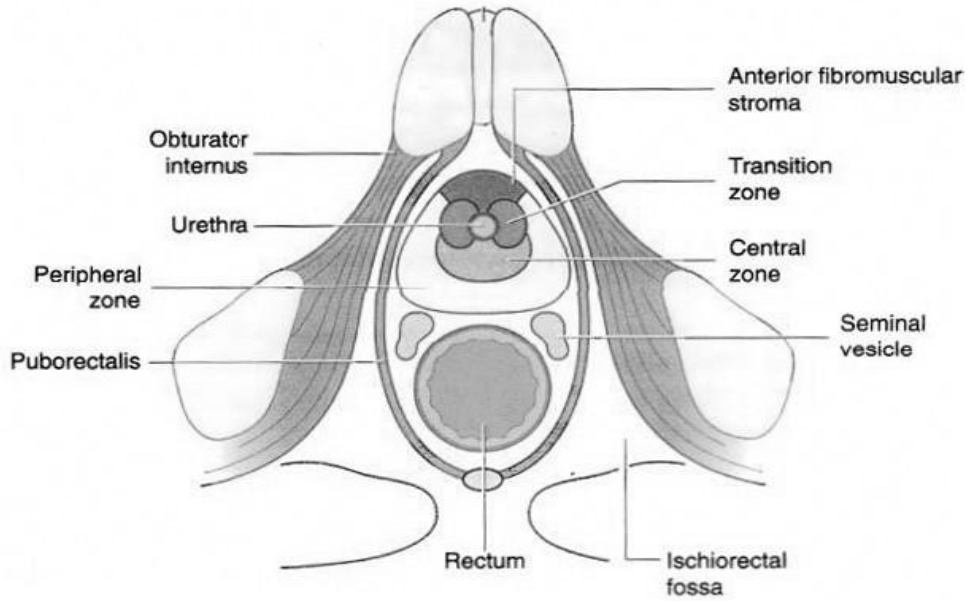
tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar.^[1]

2.1.2. Anatomi – Komşulukları

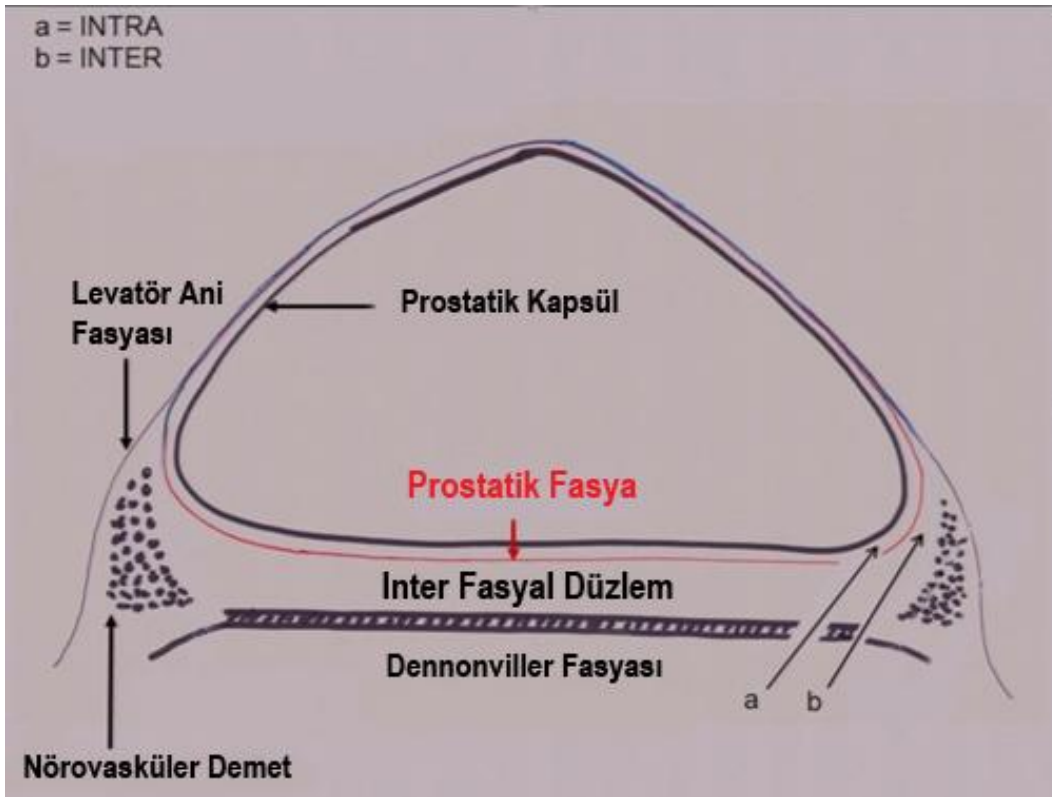
Prostat mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Normal prostat 20 gram ağırlığında olup 3 cm uzunluğunda 4 cm genişliğinde 2 cm kalınlığında olup içerisinden üretra geçer. Ovoid bir yapı göstermesine rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzeylere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülün posterior ve lateralde ortalama kalınlığı 0.5 mm olup bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül, endopelvik fasya ile karışır. Puboprostatik ligamanlar apekse doğru prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Prostat lateralde, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın birleştiği yerin altında pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır, arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur.^[8]

Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezlerinin fibromusküler stroma ya da kapsüle karışmaksızın çizgili kaslara uzandığı görülebilir. Prostatın tabanında detrüsörün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile harmanlanır. Orta sirküler ve iç longitudinal kaslar prostatik üretradan aşağı doğru preprostatik sfinkter olarak uzanırlar. Apekte olduğu gibi gerçek kapsül prostatı mesaneden ayırmaz. Cerrahi olarak rezeke edilmiş prostat kanserlerinde bu özel anatomik oluşum, bu sınırların zor yorumlanmasına yol açar. Bazı patoloğlar bu nedenle prostatın gerçek bir kapsülü olmadığına inanırlar.^[8]

Posterior uretra prostat icinden geçer ve yaklaşık 2,5 cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat icinde apeks (tepe) ve bazis (taban) arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın süperoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek beraberce ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar.^[9]



Şekil 1: Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü



Şekil 2: Prostatın şekilsel anatomisi (NVD ve fasyalar ile birlikte)

2.1.3. İç Yapı

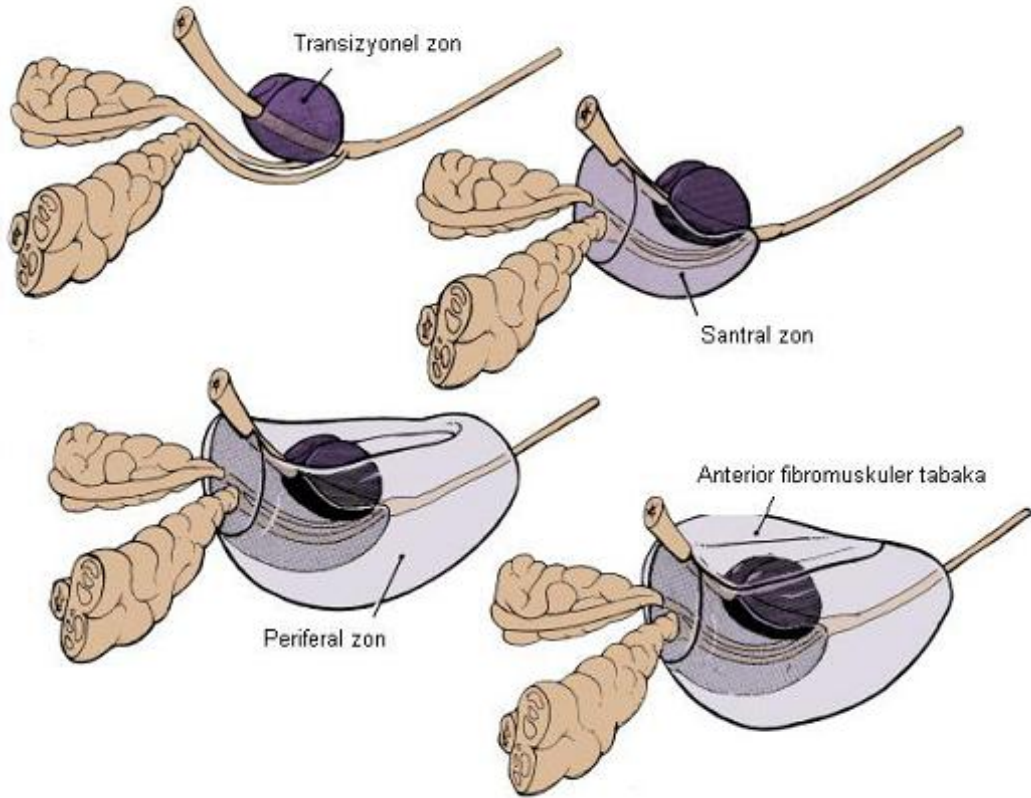
Prostat % 70 glandüler elamanlardan ve % 30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Stroma kapsülle devam edip kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, prostat sekresyonunu üretraya atmak için kontrakte olur. Sekretuar hücreler arasında saçılmış fonksiyonu bilinmeyen nöroendokrin hücreler mevcuttur. Her asinüste epitelyal hücrelerin altında bazal hücreler yer alır. Prostat histolojik yapısına göre ve farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır. İlk olarak 1968'de McNeal'in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik diseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama prostat dokusunun prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanır ve buna göre prostat periferel zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır. ^[10-11] Bunlardan ilk üçü prostatın glandüler kısmına karşılık gelirken, anterior veya fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge prostat dokusunun non glandüler kısmını oluşturur.

Periferel zon, prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur ve bezin posterior (arka) ve lateral (yan) bölümlerini sarar. Apeks doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferel zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır. Ayrıca bu zon kronik prostatitte en sık etkilenen zondur.

Santral zon, glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır. ^[12] Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır ve bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

Transizyonel zon, prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandüler dokudan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı temel bölgedir, Ayrıca prostat kanserinin %10'u da bu zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferel ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır.

Anterior fibromüsküler stroma, genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter verumontanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakulasyonu önlemede de görev almaktadır. [11-13-14]



Şekil 3. Prostatın bölgesel anatomisi

2.1.4. Vasküler Dolaşım

Prostatın temel arteriyel kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 5 ve 7 pozisyonunda prostata girerek periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferal dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini

sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir. [15]

Prostatın venöz drenajı, parankim içindeki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülmesi ile gerçekleşir. Bu pleksus kapakçık bulundurmaz ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşir. Penisin dorsal veni simfis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusa katılır. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür.

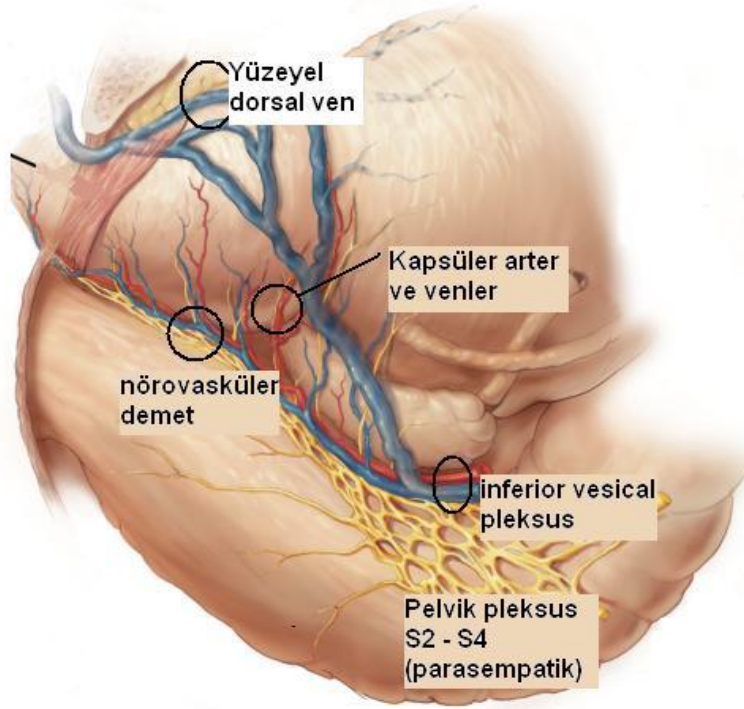
Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler. [11-14]

2.1.5. İnervasyon

Pelvik organların otonomik sinirler tarafından inervasyonu adrenerjik, kolinerjik, ve adreno-kolinerjik olmayan peptiderjik sinir lifleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Prostatı pelvik (parasempatik) ve hipogastrik (sempatik) sinirlerden oluşan pelvik ganglion dalları inerve eder. [16] Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanır ve sekresyonu uyarır. Sempatik lifler kapsül ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlar. Prostatik inervasyon ejakülasyon ve işemenin kontrolünü idare eder. [17]

Prostat intramural ganglialar gibi tek tek ayrımı zor olan birçok siniri içeren zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatik lifler; spinal kordun son 3 torasik (T10-12) ve ilk 2 lomber (L1-2) segmentlerin gri cevherlerinin lateral sütunlarından oluşur. Lomber sempatik paravertebral zincirden geçer ve süperior hipogastrik pleksus ve sempatik trunkusun pelvik uzantıları aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Süperior hipogastrik pleksus; çöliak pleksus ve iki hipogastrik sinire ayrılan ilk 4 lomber splanik sinir tarafından oluşturulur. [16-18-19] Prostat diğer kromafin organlardan 5-6 kat daha fazla sempatik sinir dağılımına sahiptir. [20] Parasempatik lifler; S2-4 sakral spinal sinirlerin intermediolateral sütunlarından köken alır. Pelvik splanik sinir olarak ortaya çıkarlar hipogastrik sinirle ve sakral sempatik gangliyonun gelen dallarla pelvik (inferior hipogastrik) pleksusu oluşturmak için birleşirler. [8-21]

Pelvik pleksus; kaudal kısmı, prostati inerve eder ve kavernoza sinirleri oluşturur. [22] Seminal veziküllerin uçlarından geçtikten sonra, bu sinirler lateral endopelvik fasya ile Denonvillier fasyasıyla birleşim noktasına kadar uzanırlar. [23] Prostatın posterolateral sınırında rektum önünde ve prostatik kapsül damarların lateralinde seyrederek. [17-24] Bu yapı nörovasküler demet olarak adlandırılır. Prostatik cerrahi sırasında, özellikle saat 5 ve 7 lokalizasyonunda olmak üzere apekte bu sinirler yaralanmaya açıktır. Bu demetten çıkan bazı sinir lifleri prostat kapsülünü perfore ederek sonlanırlar. Pelvik pleksusun anterior dallarından gelen diğer lifler mesane boynunun ön yüzü ile birleşmek için prostatın lateral yüzeyinden dolanırlar. [21] Şekil 4'te prostat inervasyonu şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4. Prostatın nörovasküler anatomisi[8]

2.2 PROSTAT KANSERİ

2.2.1 Prostat Kanseri Epidemiyoloji ve İnsidans

Prostat kanseri dünyada 4. en sık görülen erkek malinitesidir ^[1] İnsidans ve mortalite oranları ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve önleyici tedavi gibi nedenlerden dolayı farklı etnik popülasyonlarda ve ülkelerde değişkenlik gösterir. 1990'ların başından itibaren yeni tanısal yöntemler ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalite oranlarında anlamlı düzelmeler olmuştur. En düşük insidans başta Japonya ve Çin olmak üzere Asya ülkelerindeyken (1.9/100.000), İskandinav ülkeleri ve Kuzey Amerika'da, özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran en yüksek seviyededir (272/100.000). Prostat kanseri nedeniyle mortalite oranlarına bakacak olursak en yüksek oran İsveç'teyken (23/100.000 yıl) en düşük oran Asya ülkelerindedir (<5/100.000 yıl).^[25] Prostat kanser insidansı 1995'ten beri yıllık yaklaşık % 1,7 artış gösterirken, mortalite oranı 1994'ten bu yana her yıl için % 4 azalmaya devam etmektedir.^[26]

Türkiye'de epidemiyolojik anlamda ilk olan prostat kanseri insidans çalışması İzmir ilinde Fidaner ve arkadaşları tarafından 1993-94 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserleri, larinks kanserinden sonra en sık görülen 5.kanserdir ve insidansı yüzbinde 9,1 olarak tespit etmişlerdir.^[27] Türkiye'de yapılan ikinci insidans çalışması yine İzmir'de yapılmıştır. Eser ve arkadaşları, 1993-2002 yıllar arasında yaptıkları çalışmada, prostat kanserinin akciğer, mesane, kolon ve rektum, larinks kanserinden sonra en sık görülen 5. kanserdir ve insidansı yüzbinde 13,8 olarak tespit etmişlerdir.^[28] Bu oranlar Doğu Avrupa ülkeleri seviyesinde olup ABD'nin 1/12'sidir. Her iki araştırma sonucunda prostat kanserinin erkeklerde ürogenital kanserler arasında mesane kanserinin ardından ikinci sırayı aldığı belirtilmiştir.^[27-29]

Prostat kanseri 50 yaş altı erkeklerde nadiren görülürken (% 0,1), insidansı 70–74 yaş arasında pik yapar ve tanı konulan hastaların % 85'i 65 yaş üzerindedir.^[30] Prostat spesifik antijen ölçümünün tanımlanmasıyla birlikte 50–59 yaş arası erkeklerde prostat kanser insidansı belirgin şekilde artmıştır.^[3] Yeni tarama çalışmalarıyla birlikte prostat kanserine daha erken yaşta tanı konulur hale gelmiştir ve lokal bölgesel hastalığın insidansı artarken metastatik hastalığın insidansı azalmıştır. Günümüzde yeni tanı konulan

olguların % 75'ini palpe edilemeyen kanserler oluşturmaktadır.^[31] Bu değişikliklere paralel olarak klinik lokalize prostat kanser insidansı artmış ve radikal prostatektomi ile tedavi edilmiş erkeklerin yüzdesi 1983'de % 7'den 1992'de % 32'ye yükselmiştir.^[3] Tarama yapılan popülasyonda mortalitede belirgin azalmayı gösteren randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle prostat kanseri taraması modern ürolojide en çok tartışılan konularından biridir. Bu düşünceyi savunanlar, erken tanının mümkün olabileceğini ve uygun tedaviyle kür sağlanabilecek hasta sayısının artabileceğine inanmaktadırlar. Karşı düşüncede olanlar ise erken tanının prostat kanserinin mortalitesinde değişikliklere yol açtığına dair kanıtların olmadığını ve gereksiz tedavinin yarardan çok zarar verebileceğini ileri sürmüştür. ^[32-33] Sonuç olarak son yıllardaki gelişmeler prostat kanseri insidansında artışa ve tanının erken evrelere kaymasına neden olmuştur.

2.2.2 Etiyoloji

Prostat kanserinin bilinen tek etyolojik nedeni yoktur ve dolayısıyla etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat yaş, ırk, genetik ve çevresel faktörler gibi bazı risk faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Yaş: Prostat kanseri etiyolojisinde önemli bir risk faktörüdür. Elli yaşından sonra hem insidans hem de mortalitede artış görülür^[29]. ABD'de prostat kanseri vakalarının %75'inden fazlası 65 yaş ve üstü erkeklerde teşhis edilmektedir.

Coğrafi Özellikler: İnsidans ve mortalitenin Afrikalı Amerikalı'larda beyazlara göre, beyazlarda da sarı ırka göre daha yüksek olması ırkın da etyolojik bir faktör olduğunu göstermektedir. Siyahlarda bütün yaşlarda prostat kanser insidansı daha yüksektir. Ayrıca siyahlarda prostat kanseri daha erken yaşta ve daha ileri evrede iken teşhis edilir. Tüm evrelerdeki prostat kanserleri için 5 yıllık sağkalım oranı siyahlarda %62 iken, beyazlarda bu oran %72'dir ^[29-34]

Genetik: Ailede birinci veya ikinci dereceden akrabalarda prostat kanseri bulunması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında en güçlü risktir. Prostat kanseri vakalarının %9'unda görülen otozomal dominant geçişli, genellikle 55 yaşından genç erkekleri etkileyen herediter formu, ilk defa Carter ve arkadaşları tarafından 1992'de tanımlanmıştır. Birinci dereceden akrabalarında prostat kanseri olan erkeklerde prostat kanserine yakalanma riski genel

populasyona oranla 1,3-18 kat daha fazladır.^[35-36] Prostat kanserli akraba sayısı arttıkça bu risk daha da artar. Prostat kanseri gelişimi için yüksek riske sahip, pozitif aile öyküsü olan erkeklerin, erken yaşta ve sık aralıklarla yapılan PSA tarama testinden, genel populasyona göre yarar görebileceği bugün için kabul edilen görüştür. Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerde yapılan çalışmalar sonucu herediter prostat kanserinden sorumlu genin (*HPC1-Hereditary Prostate Cancer gene*) 1. kromozomun kısa kolunda 1q24-25 lokalizasyonunda olduğu gösterilmiştir.^[37-38] Bu genin kalıtsal prostat kanserlerinin sadece %33'ünde veya belki tüm kanserlerin sadece %3'ünde görüldüğüne inanılmaktadır.^[38]

Hormonlar: Testosteron ve onun daha potent metaboliti olan dihidrotestosteron normal prostat büyümesi için gereklidir. Hangi androjenlerin veya androjen metabolitlerinin prostat kanserine ne kadar etkisi olduğu halen ayrı bir tartışma konusudur. Uzamış androjen stimülasyonun hücre bölünmesini arttırdığı, prostat hücre ölümünü inhibe ettiği ve böylelikle prostat karsinogenezine yol açtığı iyi bilinmektedir.^[39] Ekzojen androjen verilmesiyle ratlarda prostat kanseri geliştiği Noble tarafından gösterilmiştir.^[40] Prostat kanserinin androjenlere olan duyarlılığı kanserin cerrahi ya da tıbbi kastrasyon sonrası regresyona uğramasıyla ortaya konmuştur.^[41] Rose ve arkadaşları yaptıkları çalışmada siyah erkeklerde total serum testosteron düzeyinin beyaz erkeklere göre %15 daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgunun siyah erkeklerdeki yüksek prostat kanseri insidansını açıklayabileceğini düşünmüşlerdir. Buna karşılık, Guess ve arkadaşları ile Barrett-Connor ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmalarda androjen ve onların metabolitlerinin prostat kanseri ile bağlantılı olmadığını savunmuşlardır.^[42-43]

60 yaşından başlayarak plazmadaki ortalama testosteron seviyesi düşmeye başlar. Testislerdeki Leydig hücrelerinin sayısının azalması bunun nedenidir. Yaşlı erkeklerde periferik dokularda androjenin östrojene olan dönüşümü artarak efektif androjen östrojen oranı düşmektedir.^[44] Prehn ve arkadaşları prostat kanserinin düşük androjen düzeylerinin veya yaşlılıkla birlikte görülen androjen düzeylerindeki azalmaya bağlı olabileceğini savunmuşlardır. Androjen ve östrojen arasındaki dengenin de prostat karsinogenezinde önemli olduğuna inanılmaktadır.^[45]

Diyet: Yağ tüketiminin prostat kanseri için bir risk faktörü olduğundan uzun zamandır şüphelenilmektedir. Prostat kanseri mortalite oranlarıyla ortalama yağ tüketimi arasında tüm dünyada bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyetle yüksek miktarda yağ tüketimi hem in

vitro hem de in vivo olarak prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilmektedir.^[46-47]

Prostat kanseri riskini arttırmada birçok mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yağlar androjen seviyesini değiştirebilir. Sonuçta az yağ tüketen erkeklerin daha düşük testosteron seviyesine sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^[48-49] Alınan kalsiyum miktarının fazla olmasının prostat kanseri için risk oluşturduğu gösterilmiştir.^[50] Yağdan zengin diyet riski artırırken soya içeriği yüksek olan diyet rejimleri prostat kanserine karşı koruyucu özelliكتedir. Selenyum ve E vitaminin antioksidan özellikleri nedeniyle koruyucu etkisinin olduğu bununla birlikte A ve D vitamini eksikliğinin kanser riskini artırabileceği düşünülmektedir.^[51] Sigara içiminin fatal prostat kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[52] Epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu alkol tüketimi ile prostat kanser gelişimi arasında bir ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir. Deneysel çalışmalar, aspirin ve non-steroidal anti-enflamatuar ilaçların prostaglandin sentezinde rol oynayan siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonuyla, prostat kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozisi indüklediği ve prostat kanser metastazını azalttığını göstermiştir.^[53-54]

2.2.3 Patoloji

En sık görülen prostat kanseri histopatolojik tipi adenokarsinomdur (%98). Histopatolojik derecelendirme prostat kanserinde önemli bir prognostik bulgudur. Pek çok derecelendirme sistemi arasında en yaygın kullanılan Gleason derecelendirmesidir.^[55] Mikroskop altında küçük büyütmede tanınan glandüler paterne dayanan bir sistemdir. Sitolojik özellikler göz ardı edilir. Bu paternler 1 en iyi, 5 en kötü olacak şekilde sınıflandırılır. Gleason patern 1, nadir ve tanınması güçtür. Uniform şekil, boyut ve dağılımdaki asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Patern 2, patern 1'e çok benzer; asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir. Patern 3 en sık görülen paterndir, özelliği asinusların birbirlerinden farklı şekil ve boyutlarda oluşu ve mesafelerle ayrılmasıdır. Patern 4'ün karakteristik özelliği bezlerin füzyonudur. Patern 5'de ise glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları vardır. En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bu iki sayının toplamı ile Gleason skoru hesaplanır. Gleason skoru 2 ve 10 arası bir değer olur. 2-4 arası iyi diferansiye, 5-7 arası orta diferansiye ve 8-10 arası

kötü diferansiye postat kanseri olarak sınıflanır.^[56] Gleason skoru bağımsız prognostik değere sahip bir parametredir. Prostatik duktuslardan kaynaklanan prostat duktal adenokarsinomları tüm prostat kanserlerinin %0,4–0,8’ini oluşturur. Prostat skuamöz karsinomları %0,6 oranda izlenir. Bu tümörler PSA negatiftir ve kötü prognozludur. Prostat küçük hücreli karsinomları da çok nadir görülmekte olup diğerleri gibi agresif ve kötü prognozludur.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül bir lezyondur. Ayrıca PIN ve prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir. Mikroskopik olarak hiperkromazi, hücrel pleomorfizm ve nükleol belirginliği söz konusudur. Tanımlandığı dönemden beri 3 grupta sınıflanan PIN (PIN1, PIN2, PIN3) günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Eski sınıflamadaki PIN1 şu an düşük dereceli, PIN2 ve PIN3 ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmektedir. Prostat adenokanserlerinin %80-100’ünde PIN odakları mevcuttur.^[57]

Ayrıca PIN tıpkı prostat kanseri gibi bezin periferik bölgesinde daha fazla görülmektedir.^[58] Yüksek dereceli PIN sonrası yapılan biyopsilerde prostat kanseri saptanma insidansı yüksektir.^[59] Zaman aralığı konusunda net bir fikir olmasa da PIN sonrası rebiyopsi yapılması önerilmektedir.^[60] Tüm bu verilere rağmen PIN’in klinik önemi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Mai ve arkadaşlarının yeni bir çalışmasında prostat biyopsisinde bir lobda tümör olup radikal prostatektomi yapılan hastaların biyopside tutulum olmayan karşı lobu patolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta yüksek dereceli PIN’in istatistiksel olarak anlamlı biçimde prostat kanserini öngörmediği bulunmuştur.^[61] Bir diğer çalışmada ise yüksek dereceli PIN olarak rapor edilen biyopsilerden sonra kanser riski %21,5 BPH olarak rapor edilen biyopsilerden sonra ise kanser riskinin %23 olduğu bulunmuştur.^[62]

Atipik küçük asiner proliferasyon (*Atypic small aciner proliferation*, ASAP) prostat iğne biyopsilerinde rapor edilen bir ifadedir. Yaygın olan fikre karşın aslında prekanseröz bir lezyon değildir. ASAP yerine göre bir karsinom odağını, kanser ile karışabilecek benign bir lezyonu, PIN odağını ya da yakın kümelenmiş prostat bezlerini temsil edebilen tanımsal bir ifadedir. Literatürde prostat iğne biyopsilerinde ASAP oranı %1,5-10 arasında değişmektedir. 15,753 hastalık bir çalışmada ASAP oranı %7 olarak bulunmuştur ^[63]

2.2.4 Klinik Bulgular

PSA'nın yaygın kullanılmadığı 1987 öncesi dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır. Prostat kanseri hastalarının hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Prostat bezinde meydana gelen büyüme, işeme disfonksiyonu semptomlarına yol açabilir. Bu semptomlar dizüri, sıkışma, nokturi, idrar sıklığında artma, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon gibi geniş bir yelpazede olabilir. Bu semptomların mesane boynunun fonksiyonel ya da mekanik olarak obstrükte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^[64] Ancak hiçbirisi prostat kanserine özgü değildir. Brawn ve arkadaşları prostat kanserli hastalarda obstrüksiyon varlığının sağkalım üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir.^[65] Ayrıca karsinom tipik olarak periferik lokalizasyondaki (%75-80) multifokal lezyonlardan geliştiğinden, hastaların %15-20'inde gelişen periüretral transizyonel zondaki malignansilerin dışında, küçük tümörlerden kaynaklanan mesane çıkımı obstrüksiyonu sık görülen bir durum değildir. Hematüri hastaların %15'inden azında görülen bir bulgudur.^[66] Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu gelişir. Hematospermi de nadir bir bulgu olup hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile bağlantılıdır. Rektal tutulum, genelde prostat kanserinin geç lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın habercisidir. Rektal tutulum genelde Denonvillier fasyası tarafından engellenir. Fakat rektal tutulum olduğunda bulgular rektosigmoid kanserin bulgularıyla benzerlik gösterir. Konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve aralıklı diyare izlenebilir. Priapizm kavernoöz cisimlerin tümöral tutulumundan kaynaklanır. Bu tutulum ilerlediğinde penil endurasyon, ödem ve şişlik izlenebilir. Tümörün sefalik yönde ilerlemesi ve trigona invazyonu sonucu üretral obstrüksiyon gelişerek anüri, oligüri, ödem, renal yetmezlik, üremi ve pulmoner ödem ile sonuçlanır.^[67]

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür.^[68] En sık kemik metastazı vertebralar (%74 en sık lomber ve torasik bölge), kaburgalar (%70), pelvis (60%), femur (%44) ve omuz (%41) bölgelerinde izlenir.^[69] Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir.^[70] Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon olduğunda kord kompresyonu görülebilir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder.

Fakat ilerlemiş vakalarda pelvik lenf düğümlerinin tutulumu ve iliak venlere bası neticesinde alt ekstremité ödemi görülebilir. Metastatik hastalığın daha nadir görülen diğer bulguları arasında kanser hücrelerinin periüreteral lenfatikler boyunca yayılarak malign retroperitoneal fibrozise yol açması, ektojik hormon üretiminden dolayı paraneoplastik sendromlar ve yaygın intravasküler koagülasyon yer alır. İleri evrelerde paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen bir semptom kötü prognoz göstergesidir.^[68]

2.2.5 Tanı

Prostat kanserinde kullanılan en önemli tanı yöntemleri, parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUSG) ve prostat-spesifik antijen (PSA) düzeyi ve PSA türevleridir. Kesin tanı histopatoloji ile konabilmektedir.

2.2.5.1 Parmakla Rektal Muayene

PRM prostat kanseri tanısı ve evrelelendirmesi için kesin yapılması gereken bir değerlendirmedir. Prostat kanseri tanısında ilk başvuru ve en temel tanı yöntemidir. Endürasyon, nodüller, yüzey düzensizliği, prostatın normal şeklinde bozulma ve muhtemelen de asimetri PRM'de prostat kanseri ile ilgili değişikliklerdir. Ayırıcı tanıda benign prostat hiperplazisi, prostatit, geçirilmiş prostat cerrahisi, biyopsiye ikincil değişiklikler, prostat taşları, tüberküloz akılda tutulmalıdır.

Birçok çalışmada PRM'de son derece şüpheli nodüllerin %39-50'sinin biyopsi sonucunda malign olduğu ortaya konmuştur.^[71] Prostat kanseri riski nedeniyle, PSA değerine bakılmaksızın şüpheli rektal muayenesi olan her hastaya biyopsi önerilmektedir. Çünkü prostat kanseri olan erkeklerin %25'inde PSA değeri 4 ng/mL'nin altındadır. Tarama yapılan ve yapılmayan popülasyonlarda PRM ile tanı konan prostat kanserlerinin %50'sinden fazlası patolojik olarak ileri evrededir. Ancak bu yöntemle tanı konulabilmesi için prostat kanserinin yeterli ölçülere kadar büyümesi ve PRM ile palpe edilebilecek şekilde bezin arka yüzeyinde değişiklikler meydana getirmesi gerekmektedir. PSA seviyesi 0-4 ng/mL değerleri arasında şüpheli rektal muayene varsa, erkeklerin %10-17'sinde biyopside prostat kanseri tespit edilmiştir.^[72]

2.2.5.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA prostat kanserinin tanısında, tedavi planlamasında ve tedavi izleminde günümüz şartlarında bilinen en iyi tümör belirteçidir. Şüphesiz organa özgü karakteri nedeniyle prostata ait tüm klinik durumlarda seviyesi yükselebilir. Prostat spesifik antijeni ilk defa 1970 yılında prostat dokusunda gösterilmiş.^[73] ve 1971'de insan seminal plazmasından izole edilmiştir.^[74] 1979 yılında prostat dokusundan izole edilmiştir.^[75] Ancak klinik önemi 1980'li yıllarda prostat kanseri için potansiyel bir belirteç olarak kullanabileceği bildirildikten sonra anlaşılmıştır.^[76] Aynı zamanda az konsantrasyonlarda normal ve malign meme dokusundan, anne sütünden, kadın serumundan, adrenal ve renal karsinomlardan da izole edilmiştir. PSA hem asinüslerde hem de duktal epitelde sentezlenir. Takiben prostatik kanalların lümenine salgılanır ve seminal sıvı içeriğinin önemli bir kısmını oluşturur. PSA seminal veziküllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve buradaki esas görevi, ejakülasyonla ortaya çıkan seminal koagulumun likefikasyonudur.^[77]

Pratik ve klinik olarak PSA organa spesifiktir, fakat kansere spesifik bir belirteç değildir. Bu nedenle prostatı etkileyen pek çok faktör PSA yükselmesine neden olmaktadır. Bu faktörlerin arasında BPH, travma, inflamasyon, idrar retansiyonu, enstrümantasyon, ejakülasyon, prostat masajı ve prostat biyopsisi yer almaktadır. Finasterid kullanımı, serum PSA düzeyinde, 6 ayda ortalama %50 azalmaya neden olur. Fakat serbest/total PSA oranında değişiklik yapmaz. Bu nedenle 6 aydan uzun süre finasterid kullanan hastalarda serum PSA değerinin 2 ile çarpılması önerilmektedir.^[78]

2.2.5.2.1 Yaşa Özgü PSA

Oesterling ve arkadaşları tarafından ortaya konulan yaşa özgü PSA referans aralıkları şu şekildedir: 50 yaş altında 0-2,5 ng/ml, 50-59 yaş grubu için 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaş için 0-4,5 ng/ml ve 70-79 yaş için 0-6,5 ng/ml.^[79] Yaşa özgü PSA değerleri tarama ve tanı için güvenli değildir.

2.2.5.2.2 PSA Dansitesi

Serum PSA düzeyinin TRUSG ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile elde edilir. Benson ve arkadaşlarının çalışmasında prostat kanserinin BPH'dan ayırımında üst sınır değeri 0,15 (> 0,15 iğne biyopsi endikasyonu) olarak önerilmiştir. TRUSG ile prostat volümünün belirlenmesinde %30'a varan hatalı sonuçlar elde edilmesinden dolayı PSAD güvenilir bir PSA türevi olarak kabul edilmemektedir.

2.2.5.2.3 PSA Hızı (PSA velositesi)

PSA'nın zaman içindeki artışının ölçümüdür. İlk olarak Carter ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, en az 2 yıl içerisinde, en az 3 PSA bakılarak hesaplanan PSA hızının 0,75 ng/ml ve üzerinde olması %95 özgüllük ve %72 duyarlılıkla prostat kanserini saptadığı gösterilmiştir. ^[80] Smith ve arkadaşlarının yaptığı prospektif tarama çalışmasında, PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan hastalarda PSA'daki artışın 0,75 ng/mL/yıl üst sınır değeri alındığında prostat kanseri tanısı konulmasında duyarlılık %79, özgüllük %66 olarak bulunmuştur. ^[81] Avrupa Prostat Kanserinde tarama ile ilgili randomize (ERSPC) çalışması, PSA hızının düşük PSA değerlerinde erken evre prostat kanserini saptamak için yeterli bir tarama aracı olmadığı bildirmiştir. ^[82]

2.2.5.2.4 Serbest (s) PSA ve serbest/Total (s/T) PSA Oranları

Serumda total PSA'nın %5 kadar serbest halde bulunur. Catalona ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında eşik değer olarak %25 kabul edildiğinde, serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış ve %95 kanser saptama oranı elde edilmiştir. ^[83] Klinik kullanımda klinisyenler %14–25 arası eşik değerlerini kullanmaktadır. Yapılan çalışmalarda serbest/total PSA oranı %10'un altındaysa biyopside kanser bulma oranı%56, bu oran %25'in üzerindeyse kanser bulma oranı %8'den küçüktür. Akılda kalması gereken serbest PSA oranı için eşik değeri ne kadar düşürülürse kanser kaçırma oranının o kadar azalacağı, ancak gereksiz biyopsi oranının artacağı, eşik değeri yükseltilecek olursa, gereksiz biyopsi oranı azalırken, kanser kaçırma riskinin artabileceğidir.

2.2.5.3 Transrektal Ultrasonografi

Prostat kanserinin değerlendirilmesinde muayeneden sonra algoritmadaki ilk görüntüleme yöntemi TRUSG, prostat kanserinin tanısında ve prostatın anatomisini değerlendirmede önemli bir radyolojik tetkiktir. Özellikle PRM ve serum PSA seviyesi ile birlikte değerlendirildiğinde, önemi daha da artmaktadır. TRUSG ile periferik ve santal zon ayırımı net şekilde izlenebilir ve %60 oranında hipoekoik olarak izlenen prostat kanseri nodülleri görülebilir. TRUSG'nin asıl faydası eş zamanlı kılavuzluğu ile prostat biyopsisi alınarak prostat kanserinin kesin tanısının konulabilmesidir.

2.2.6 Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat Karsinomlarının TNM Sınıflandırılması (WHO 2004)

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0 Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.

T1 Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor, görüntülenemiyor.

T1a Tümör, rezeke edilen dokunun %5'inden az insidental olarak mevcut.

T1b Tümör, rezeke edilen dokunun %5'inden fazla insidental olarak mevcut.

T1c Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (Ör. Yüksek PSA).

T2 Tümör palpable ve prostat dışına çıkmadan prostata lokalize.

T2a Tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı.

T2b Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor.

T2c Tümör her iki lobu da kaplıyor.

T3 Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor.

T3a Kapsül dışına taşma (tek taraflı ya da çift taraflı).

T3b Tümör tek ya da her iki seminal vezikülü invaze ediyor.

T4 Tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvis duvarı).

Bölgesel Lenf Düğümleri (N)

Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.

N0 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.

N1 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var.

Uzak Metastaz (M)

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiçbir şekilde değerlendirilmemiş).

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

M1a Bölgesel olmayan lenf düğümlerinde metastaz.

M1b Kemiklerde metastaz var.

M1c Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölgelerde metastaz var.

PRM ile tespit edilen prostat kanseri genellikle büyük (ortalama 3 cc) ve ilerlemiş (2/3'si ekstrakapsüler) olma eğilimindedir. PSA yüksekliği nedeniyle tanı konulan prostat kanseri (T1c) ise sıklıkla düşük volümlü (ortalama 1 cc) ve organa sınırlıdır (%70) [84] Kemik sintigrafisi prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarını tespit etmekte kullanılan en duyarlı metodlardan biridir [85] Kemik radyografisinde metastazın görülebilmesi için kemiğin en az %50'sinin metastatik tutulumu olması gerekirken, sintigrafide %10'luk bir tutulum teşhis için yeterlidir [86] Serum PSA değeri 20 ng/mL'nin altında olan hastalarda kemik metastazı olasılığı %0,8'dir [87] Her ne kadar PSA'nın kemik metastazlarını öngörmeye çok kuvvetli bir parametre olmadığı bilinse de serum PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında olanlarda kemik metastazı olasılığının çok düşük olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla asemptomatik ve düşük PSA değeri olan hastalarda kemik sintigrafisinin yapılmaması yanlış olmaz. Fakat yüksek Gleason skorlu hastalarda kemik sintigrafisi önerilmektedir [87] PSA seviyesi >20 ng/mL, Gleason skoru 8-10 arasında olan hastalarda lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir [88]

2.2.7 Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Günümüzde lokalize prostat kanserinin altın standart tedavisi radikal prostatektomidir. Diğer tedavi seçenekleri arasında önemli yer tutanlar halen tartışılan aktif izlem ve radyoterapidir.

2.2.7.1 Eksternal Radyoterapi

Radyoterapi 1960'lı yıllardan beri prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. İlk başlarda perineal ve intraüretral radyoizotoplar kullanılan bu yöntemde, lineer akselatörlerin devreye girmesiyle belirgin bir gelişim yaşanmıştır. Günümüzde üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi teknikler sayesinde morbidite azaltılmış ve radikal prostatektomiye benzer kanser kontrol oranları sağlanmıştır. Önceden alınmış pelvik radyoterapi, aktif inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), kronik diyare ve düşük mesane kapasitesi, radyoterapi tedavisinin kontraendikasyonları arasında sayılabilir.

Hedeflenen bölge düşük riskli grupta prostat ve proksimal seminal veziküller, orta riskli grupta prostat ve tüm seminal veziküller, yüksek riskli grupta ise pelvis, prostat ve seminal veziküllerdir. Tercih edilen doz konvansiyonel radyoterapi için 65-70 Gy, üç boyutlu konformal radyoterapi için 74-78 Gy'dir. Eksternal radyoterapi günde yaklaşık 10-20 dakikalık seanslar halinde haftanın 5 günü uygulanır. Genellikle tedavi 7-8 hafta sürer. Eksternal radyoterapi sonrası en sık görülen yan etkiler üriner sistem ve gastrointestinal sistemle ilgilidir. Sık idrara çıkma, noktüri, dizüri başlıca üriner yakınmalar olup, tenezm, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler nadir değildir. Bu akut yan etkiler tedavinin üçüncü, dördüncü haftalarında belirginleşip, tedavi bitiminden sonra kaybolmaktadır. Radyoterapi sırasında asiner hücrelerin ölümüyle dolaşıma salgılanan PSA nedeniyle, serum PSA düzeylerinde geçici yükselmeler görülebilir. Radyoterapi sonrasında ise PSA düzeyi 1-2 yıl içerisinde yavaş yavaş düşerek nadir seviyesine ulaşır.

2.2.7.2 Brakiterapi

Erken prostat kanseri tedavisinde çok hasta sayılı ve uzun izlem süreli brakiterapi serilerinin sonuçları, risk grupları göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, radikal prostatektomiye benzerdir. Brakiterapi MR veya TRUS eşliğinde transperineal radyoaktif iğnelerin prostat içerisine yerleştirilmesi esasına dayanır. Radyoaktif madde olarak paladyum veya İyot 125 kullanılmaktadır. Transperineal düşük doz brakiterapi Evre T1b-T2a NO MO, Gleason skoru <6, PSA <10 ng/ml, biyopside tümör yüzdesi <%50, prostat hacmi <50cc ve uluslararası prostat semptom skoru iyi olan hastalarda güvenli ve etkili bir tekniktir.^[89] Prostat brakiterapisi ilk kez 20.yüzyılın başında radyum tüplerinin üretradan yerleştirilmesi ile yapılmıştır. Zaman içinde açık cerrahi dahil pek çok yöntemin kullanılmasını takiben 1980'li yıllarda ilk kez transperineal yöntem tanımlanmıştır^[90]

Brakiterapi uygulanan hastaların izleminde ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir PSA ölçümü ve PRM yapılmalıdır. PSA seviyesinin 0,5 ng/mL altına düşüşü 4 yıla kadar uzayabilir ^[91] Düşük risk grubundaki hastalarda monoterapi olarak tercih edilirken orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda eksternal radyoterapi ile kombine kullanılır. Yan etki profiline bakılacak olursa, başında üriner komplikasyonlar gelen bu profil, hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Üriner komplikasyonlar genellikle erken dönemde ortaya çıkan noktüri, pollaküri, dizüri ve geç dönemde ortaya çıkan üretral stenoz ve prostatittir. Ayrıca işlem sonrası ödem ve kanama nedeniyle prostat hacminde artış ve buna

bağlı üriner retansiyon görülebilir. Brakiterapi sonrası ED'nin nörovasküler demetin radyasyon nedeniyle hasar görmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak brakiterapi sonrası ED'nin PDE-5 inhibitörleri ile %85 oranında tedavi edilebildiği gösterilmiştir^[92-93]

2.2.7.3 Aktif izlem

Bugün Gleason skoru, klinik evre ve PSA progresyon gelişimi ihtimali için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Son verilere göre düşük riskli prostat kanseri hastaları (PSA <10, biyopsi Gleason skoru <6, T1c ve T2a, yaşam beklentisi 10 yılın altında olanlar) aktif izlem için iyi adaylardır. Yapılan çalışmalarda düşük dereceli lokalize prostat kanserlerinde 10-15 yıl içerisinde progresyon riskinin düşük olduğu gösterilmiştir.^[94] Chodak^[95] ve Albertsen^[96] yaptıkları çalışmalarda iyi diferansiye prostat kanserli hastalarda 20 yıllık yaşam beklentisini % 80-90 oranlarında bulmuşlardır.

Aktif izlemin iki amacı bulunmaktadır: Birincisi progresyon gösterebilecek lokalize prostat kanserinde kesin tedaviyi sağlayabilmek, diğeri progresyon göstermesi beklenen prostat kanserli hastalarda tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonları azaltmaktır. Ortalama izlem süresi 64 ay olan 299 aktif izlem hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %34 ünde hızlı biyokimyasal progresyon ve klinik veya histolojik progresyon ortaya çıkmıştır. ^[97]Bilinen belirgin bir aktif izlem şeması olmamakla birlikte iyi bir aktif izlem periyodik fizik muayene, PSA takibi ve periyodik prostat biyopsilerini içermelidir.

2.2.7.4 Radikal Prostatektomi

Lokalize prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi, PSA'nın yaygın kullanılmasıyla başlayan, Walsh'un teknikle ilgili tanımlamaları ile büyüyen bir ilginin kaynağı olmuş, sonrasında artan deneyim ve evre göçünün getirdiği, hayat kalitesi ve kanser kontrolünde ulaşılan mükemmel sonuçlarla birlikte, en sık tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. Bu ameliyat ilk kez 1867 yılında Billroth tarafından gerçekleştirilmiştir. 1940'lı yıllarda BPH tedavisinde kullanılmaya başlayan retropubik girişimle beraber tekrar gündeme gelmiş ve 1970'lerden sonra Walsh'un teknikle ilgili katkıları ile daha da gelişmiş, böylece lokalize prostat kanserinin tedavisinde çok önemli bir yer tutar hale gelmiştir.

Prostatın kritik anatomik yerleşimi nedeniyle, ameliyat sırasında ve sonrasında pek çok zorluk cerrahı beklemektedir. Bulunduğu alanın kanlanması çok fazla olması, hayati organlara yakın komşuluğu, manipülasyona rahat izin vermeyen anatomik bölge cerraha

zorluklar yaşatırken, cerrahinin hem ekstirpatif hem de rekonstrüktif olması sıkıntıları arttırır. Bu zorlukları minimale indirmek amacıyla, ameliyat öncesi belli şartlar sağlanmalıdır. İlki prostat biyopsisinden sonra geçen zamanın ayarlanmasıdır. Biyopsiden sonra 6-8 hafta süre geçmesinin hem cerrahi planların daha rahat diseksiyone edilebilmesini sağlar hem de rektum yaralanması riskini en aza indirir.^[4] Rektal yaralanma olduğunda da tamiri rahat olması için cerrahiden önce mekanik barsak temizliği yapılması ve kontaminasyon ve enfeksiyon riskini de azaltmak amacıyla, ameliyattan 30 dakika önce antibiyotik profilaksisi yapılması da önerilmektedir.

Ameliyat supin pozisyonunda yapılır.^[98] Göbek altından orta hat insizyonun açılarak rektus kasları geçilir ve periton kraniale doğru serbestleştirilir. Endopelvik fasya açıldıktan sonra puboprostatik ligamanlar ortaya konular ve kesilir. Kanama açısından en önemli nokta bu aşamada karşımıza çıkar. Dorsal ven kompleksi dönülüp bağlanmalıdır. Bu noktadan sonra üretra serbestlenir, 270 derece kesilir ve anastomoz sütürleri konular. Genellikle tercih edilen 6 adet anastomoz sütürü (saat 1, 3, 5, 7, 9 ve 11 hizalarında) konulmasıdır. Bu aşamadan sonra üretra kesilir. Lateraldeki levator fasya kesilir ve rektum ön yüzüne yaklaşılır. Sinir koruyucu yaklaşım uygulanıp uygulanmamasına göre bu aşamada cerrahi yöntem değişecektir. Sinirlerin korunması için uygun hasta seçimi tartışma konusudur. Ortak bir konsensus olmayan bu kararda belli prensipler vardır. 65 yaşından genç ve erektil sorunu olmayan T1c hastalarda, belli bir tarafta üçten fazla korutulumu yoksa, herhangi bir pozitif korun %30'dan fazlasını tümör tutmuyorsa hastalara sinir koruyucu cerrahi uygulanabilir. Muayenede palpe edilen nodül varsa veya ameliyat öncesi bakılan nomogramda ekstrakapsüler uzanım ihtimali yüksekse sinir koruyucu cerrahi uygun olmayabilir. Tabii ki son karar ameliyat sırasında verilecektir.

Kavernozal sinirler levator fasyası ve prostatik fasya arasındadır. Sinir koruma sırasında prostat fasyasına zarar verilmemesi gerekmektedir. Ayrıca bu aşamada elektrokoter kullanılmaması ve prostata giren damarların küçük klipslerle kontrol edilmesi önerilmektedir. Kranialden, yani mesane boynu tarafından levator fasya açılır ve her iki yanda damar-sinir paketi görülür. Daha sonra seminal veziküller düzeyinde lateral pediküller bağlanarak kesilir. Böylece seminal veziküller ortaya konulmuş olur. Seminal vezikülün üzerini örten Denovilliers fasyası ile rektum üzerindeki bağlar açılarak diseksiyona devam edilir. Vaz deferenslerin kesilmesini takiben seminal veziküller ayrılır ve prostat çıkarılır.

Bu aşamadan sonra ameliyatın rekonstrüksiyon aşaması başlar. Mesane boynu everte edilerek tenis raketi şeklinde dikilir. Burada mesane boynunda uygun miktarda açıklık bırakmak gerekmektedir. Kabaca işaret parmağının geçeceği bir açıklık yeterlidir. Daha sonra foley kateter mesaneye kadar yerleştirilir ve üzerinden üretra anastomozu önceden konulmuş sütürler yardımı ile yapılır. Foley kateterden yapılan irrigasyon ile ekstrevasyon olmadığı kontrol edilir ve yerleştirilen drenajlar sonra katlar kapatılır.

Radikal prostatektomi ameliyatının komplikasyonları, intraoperatif ve erken ve geç ameliyat sonrası olarak sınıflandırılır. Ameliyat sırasında gelişen komplikasyonlarda ilk bahsedilmesi gereken kan kaybıdır. Radikal prostatektomi yüksek kan kaybı ile giden bir ameliyattır ve bu kanama genellikle dorsal ven kompleksi ile prostat pediküllerinin bağlanma ve kesilmesi sırasında meydana gelir. Literatürdeki çok çeşitli çalışmalarda ortalama kan kaybı 600 cc ile 1600 cc arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Rektal yaralanma diğer bir önemli peroperatif komplikasyondur. Yaklaşık 14.000 hastaya ait meta-analizde rektal yaralanma oranı %1,8 bulunmuştur.^[99] Bu oran son yıllardaki serilerde %1'in altına inmiştir. Şüphesiz cerrahi tecrübe ile azalan bu komplikasyon, fazla sayıda biyopsi, geçirilmiş pelvik cerrahi, radyoterapi öyküsü, geçirilmiş TUR-P'ye bağlı prostatik inflamasyon bulunan hallerde daha yüksek oranda görülür. Diğer bir peroperatif komplikasyon olan üreter yaralanması, literatürde %0 ile %1,6 arası değişen rakamlarda bildirilmiştir.^[100]

Ameliyat sonrası erken dönemde karşılaşılan sorunların başında uzamış drenaj gelir. Lenfösel gelişimi, idrar yolu enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu karşılaşılabilen diğer bazı erken dönem komplikasyonlardır. Radikal cerrahi ile bağlantılı olabilecek sistemik komplikasyonlar ise miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner embolidir.

Ameliyat sonrası geç dönem komplikasyonlar arasında en önemlileri ED, idrar inkontinansı ve mesane boynu darlığıdır. RP sonrası erektil fonksiyonu etkileyen en önemli faktörler hasta yaşı, komorbiditesi, ameliyat öncesi erektil fonksiyonun durumu, cerrahi teknik ve sinirlerin korunması ve cerrahın deneyimidir. En deneyimli ellerde sinir koruyucu cerrahi sonrası Catalana ve arkadaşları hasta yaşına göre erektil fonksiyon oranlarını 40'li, 50'li, 60'li ve 70'li yaşlar için sırasıyla %90, %80, %60 ve %47 olarak bildirmiştir.^[101] Walsh tarafından, iki taraflı sinir korunan hastalarda %83'lük ereksiyon oranı bildirilmiştir.^[102] Bu konudaki genel veriler ise bu kadar iç açıcı değildir. 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada büyük seriler değerlendirilmiş ve şu sonuçlar

bulunmuştur: Eretil fonksiyonun geri gelme oranı %11-40 arasında, ortalama %19'dur.^[103]

Geç komplikasyonların en önemlilerinden biri de inkontinanstır. Literatürde inkontinans oranları %5 ile %30 arasında değişiklik göstermektedir. Bu geniş oranın temel nedeni inkontinansın tanımlanmasındaki farklılıklardır. Genellikle inkontinansı anlamak üzere hastalara sorulan pet kullanımına hastaların yaklaşımı ve verdikleri cevaplardaki farklılık bu tanımı zorlaştırmaktadır.

RP sonrası mesane boynu darlığı da nadir olmayan bir komplikasyondur. Literatürde %0,8 ile %20 arası rapor edilmektedir.^[101-104-105] Etiyolojisinde geçirilmiş prostat cerrahisi, peroperatif aşırı kanama, anastomozdan idrar kaçağı, dikiş reaksiyonu, mukozadan mukozaya anastomozun iyi yapılamaması, mesane boynunun dar bırakılması ve iskemi suçlanmıştır. Reaktif olmayan sütürlerin kullanılması, mesane boynunun everte edilmesi ile bu komplikasyon azaltılabilir. Tüm bu komplikasyonlara rağmen radikal prostatektominin günümüzde lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart olmasını sağlayan faktör ise kanser kontrolüdür. Çok yakın tarihli yayınlanmış ve uzun dönem sonuçları içeren önemli bir seri Catalona'nın serisidir.^[106] 3478 hastanın dahil edildiği çalışmada, 5 ve 10 yıllık biyokimyasal progresyonsuzluk oranları sırasıyla %80 ve %68 olarak bulunmuştur. Bu yüksek oranlardan bahsederken hastanın cerrahi öncesi değerlerinin önemini vurgulamak gerekir. Şöyle ki, bu hasta grubunda cerrahi öncesi serum PSA değeri 10 ng/ml'den yüksek olanlar için bu oran %49'a, evre T2b ve T2c olanlarda ise %59'a düşmektedir. Bir diğer önemli seri Scardino tarafından bildirilen ve 1700 hastayı içeren radikal prostatektomi serisidir.^[107] Bu çalışmada biyokimyasal progresyonsuzluk 5, 10 ve 15 yıllar için sırasıyla %84, %78 ve %73 olarak sunulmuştur. Walsh tarafından yayınlanan 2312 hastalık seride ise serum PSA seviyesi 10 ng/ml'den düşük olanlarda 5 yıllık progresyonsuzluk %94 olarak verilmiştir. Bu hastalardan evre T1 ve T2 olanların kansere özgü sağkalım oranları 10 yılda %96, 15 yılda %90 gibi çok yüksek rakamlardır. Tüm bu serilerde de bahsedildiği üzere serum PSA seviyesinin yüksekliği, Gleason skorunun fazlalığı ve tümörün organa sınırlı olmaması kanser kontrol oranlarını düşürmektedir. Cerrahi teknikten bağımsız bu faktörlerin yanında progresyona etki eden çok önemli bir diğer faktör cerrahi sınır pozitifliğidir. Yaklaşık 6000 hastayı içeren yakın tarihli bir çalışmada cerrahi sınırı pozitif olan ve olmayan hastalar için 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %83'e %70 ve %53'e %30 gibi

birbirlerinden çok farklı değerler olarak ortaya konulmuştur.^[108] Şüphesiz cerrahi sınır pozitifliği cerrahi deneyimle azalmaktadır; az önce bahsedilen Walsh'un serisi %9,8 ile literatürdeki en düşük orandan bahsetmektedir. Günümüzde %15'in üzerindeki cerrahi sınır pozitifliği yanlış hasta seçimine veya cerrahi deneyimsizliğe bağlanmaktadır.

3. MATERYAL VE METOT

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2010-Ekim 2010 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri tanısıyla sinir koruyucu olmayan radikal prostatektomi yapılan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar yüksek PSA ve/veya normal dışı parmakla rektal muayene bulgusu nedeniyle TRUSG eşliğinde iğne biyopsisi yapılan ve prostat kanseri tanısı alanlardı. Hastalara abdominal bilgisayarlı tomografi ve/veya kemik sintigrafisi yapılarak, hastalık evresi değerlendirildi. TNM sınıflamasına göre klinik olarak organa sınırlı prostat kanseri tespit edilen ve radikal retropubik prostatektomi operasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce herhangi bir hormonal tedavi ve/veya pelvik radyoterapi öyküsü olan ve transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile prostat kanseri tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

TRUSG biyopsi endikasyonları; şüpheli parmakla rektal muayene ve yükselmiş PSA düzeyleri (PSA >3ng/ml) idi. NVD anatomisinin histolojik olarak değerlendirilebilmesi için sinir koruyucu RRP yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Erektile sorunu olmayıp, T1c evresine kadar, belli bir tarafta üçten fazla kor tutulumu olmayan ve tümör herhangi bir pozitif korun %30'dan fazlasını tutmayan hastalar seçilerek sinir koruyucu cerrahi yapıldı. Laparoskopik veya açık ameliyat yapılan hasta ayırımı gözetilmedi.

Çalışmamıza alınan her bir hastanın yaşı, PSA değeri, prostat hacmi, Gleason skoru ve patolojik spesmeni değerlendirildi. Prostat hacimleri transrektal ya da transpubik USG ile yapılarak ve ameliyat sonrası çıkarılan spesmenlerin ağırlık ölçümleri yapılarak teyit edildi.

Histopatolojik olarak patoloğ tarafından dokular hazırlandı ve incelendi:

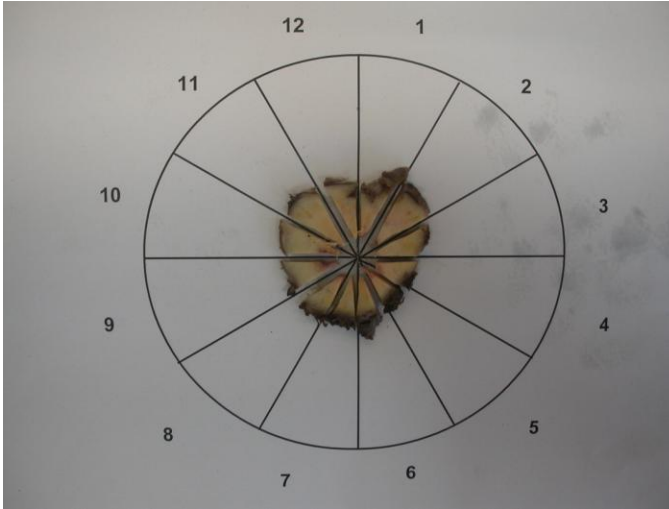
A) Dokuların Hazırlanışı

Tüm Radikal Prostatektomi materyalleri % 10'luk formalin içerisinde bir gece bekletildikten sonra, makroskopik olarak saat şeklinde 12'ye bölünmüş slide üstünde, üretra merkezde olacak şekilde, 4-5 mm aralıklarla dilimlendi. Her olgudan apex, orta ve

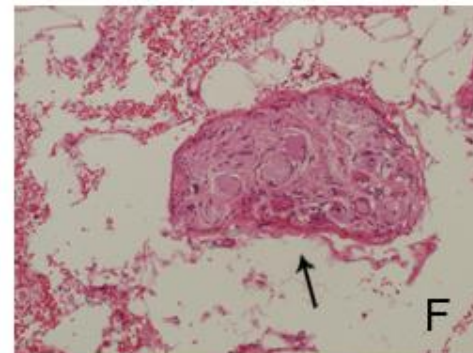
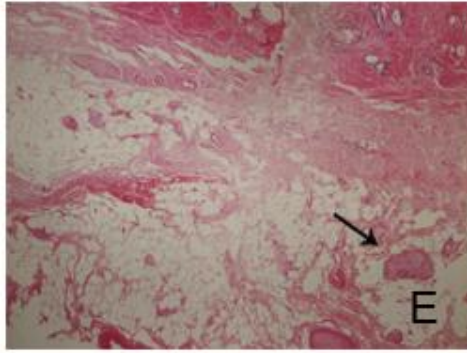
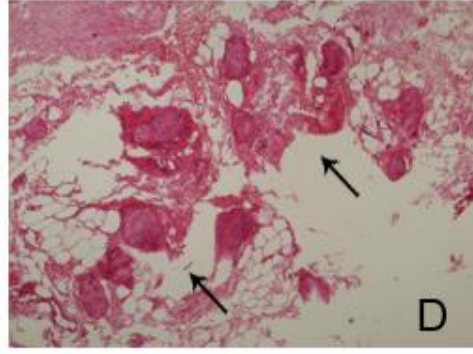
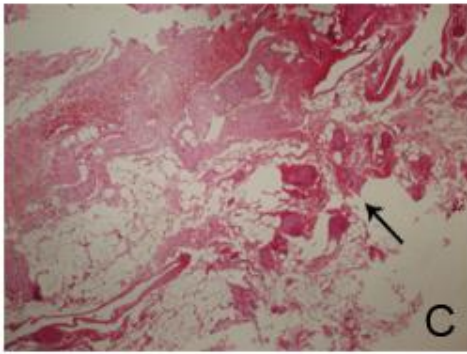
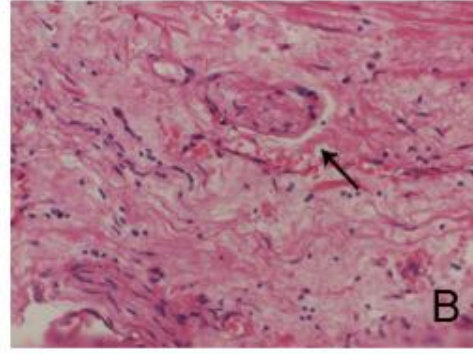
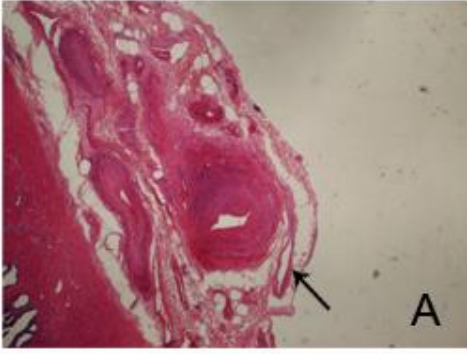
taban ın her birinden 2 slide olmak üzere, sağ ve sol prostat lobuda dahil olduğunda toplam 12 kesit hazırlandı. Dokular Leica marka Otoneknikon cihazında rutin doku takip işleme alındı. Doku takip işlemleri tamamlanan dokular, daha sonra parafin bloklama ve sonrasında da mikrotom cihazında, 4-5 mikron kesitler alınmak üzere işlem yapıldı. Kesit işlemleri tamamlanan dokular, Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanıp, incelemeye hazır hale getirildi.

B) Dokuların İncelenmesi

Hazırlanmış kesitlerin hepsi Olympose BX51 model ışık mikroskopunda, 12 zona bölünmüş çember şeklinde dizayn edilmiş, slayt üzerinde incelendi. Daha sonra prostat kapsülünün dışındaki sinirler ve ganliyonlu sinirler manuel olarak sayıldı. Ayrıca prostatın apexi, ortası ve tabanı ayrı ayrı sayıldı. Bir zondaki total sinir sayısı total sinir sayısına bölünerek yüzdeliği hesaplandı. Ganliyonlu sinirler de ayrı ayrı hesaplandı. Işık mikroskopunda sinir ayrımı yapılamayan olgular, immunhistokimyasal S-100 boyası kullanılarak değerlendirdi.



Şekil 5. Kesitin 12 zona bölünmüş çember şeklindeki slayt üzerinde şematize edilmiş görünüşü (Saat 4-5. ve 8-9. bölgeleri prostatın posterolateralini göstermektedir)



Resimler: A-B-D Hemotoksilen Eozin*40'lık büyütme

C-E Hemotoksilen Eozin*20' lik büyütme

F Hemotoksilen Eozin*100'lük büyütme

A saat 3 yönünden, B saat 9 yönünden alınan kesitlerdeki sinir hücreleri görülmekte, C ve D saat 5 hizasından alınmış kesitte çok sayıda sinir hücresi görülmekte, E ve F de saat 8 hizasından alınmış kesitler olup, gangliyonlu sinir hücresi görülmektedir.

İstatiksel analiz için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 13,0 paket programı kullanıldı. Apeks, orta ve bazaldeki sayılan sinirlerin medyan değerleri bulundu. Apeks, orta ve bazaldeki sinir ve ganliyon sayılarının, medyan değerlerinin hangi zonda daha anlamlı olduğunu anlamak için Friedman Test'i yapıldı. Üç grubun aralarında karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Test'i yapıldı. Toplam sinir sayılarının prostat volümü ve yaşla olan ilişkisi için T Test yapıldı. $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 64,2 (yıl), ortalama PSA değeri 11 (ng/ml), ortalama prostat hacimleri 53,5 (ml) idi.

Tablo-1: Hastaların ortalama yaş, PSA, prostat hacmi değerleri

	MİN.	MAKS.	ORTALAMA
YAŞ(yıl)	50	75	64,2
PSA(ng/ml)	2,6	47	11,0
PROSTAT HACMİ(ml)	30	150	53,5

Bütün vakalarda, prostatı saran sinirler not edildi. Sinirlerin en fazla görüldüğü bölge prostatın posterolateralindeydi. (saat 4-5 ve 8-9).

Ayrıca gangliyonlu sinirlerde sayıldı. 25 vakanın hepsinde, gangliyonlu sinirler de anlamlı olarak prostatın posterolateral bölgesinde daha fazla görüldü.

25 hasta için, apekte sayılan sinir sayıları, saat 4-5. ve 8-9. bölgelerde, istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu. ($p<0,01$) (Tablo2).

Tablo-2: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan apekteki sinir sayıları

APEKS	Saat 1	Saat 2	Saat 3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat 10	Saat 11	Saat 12	Sinir Top.
1	2	2	4	10	13	5	4	11	9	5	3	3	71
2	1	1	3	8	8	3	3	6	9	3	2	1	48
3	1	3	2	9	16	4	2	10	6	4	2	2	61
4	1	1	3	6	11	3	2	14	10	2	1	1	55
5	0	2	1	8	15	5	7	13	6	4	1	3	65
6	4	4	6	17	21	2	8	14	8	5	5	4	98
7	0	2	1	5	9	3	1	9	5	1	0	1	37
8	3	4	2	11	5	6	2	14	10	4	2	2	65
9	2	1	0	6	9	3	1	10	6	4	2	2	46
10	5	2	1	8	8	3	5	8	5	2	2	3	52
11	3	0	1	5	11	3	2	9	5	2	1	0	42
12	1	5	2	9	6	2	4	8	2	1	1	1	42
13	0	2	2	11	13	4	1	9	6	3	3	3	57
14	0	4	4	14	11	2	1	5	6	1	1	2	51
15	4	1	5	6	11	3	2	8	4	2	1	4	51
16	2	2	2	8	12	5	3	12	5	3	3	0	57
17	2	2	3	11	8	4	3	6	4	3	2	1	49
18	0	2	5	12	10	5	2	9	5	4	0	2	56
19	6	1	3	9	9	1	2	8	5	2	0	1	47
20	1	3	3	7	12	5	3	8	11	2	1	2	58
21	0	2	4	7	13	2	6	7	12	2	4	2	61
22	4	4	5	7	11	4	2	10	12	3	1	2	65
23	2	3	3	6	10	3	3	7	5	1	3	1	47
24	0	1	1	9	9	2	6	7	7	2	1	2	47
25	2	2	1	5	6	1	2	11	10	2	0	1	43

Ortada sayılan sinir sayıları, saat 4-5. ve 8-9. bölgelerde, istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu. ($p<0,01$) (Tablo 3).

Tablo-3: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan ortadaki sinir sayıları

ORTA	Saat 1	Saat 2	Saat 3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat 10	Saat 11	Saat 12	Sinir Top.
1	5	1	5	14	19	4	6	17	12	5	3	5	96
2	3	4	5	11	14	6	3	9	11	5	1	0	72
3	1	6	5	13	21	2	2	16	8	6	5	4	89
4	4	6	4	10	18	5	5	21	15	3	4	4	99
5	2	8	4	12	18	5	5	19	10	4	4	7	98
6	4	5	5	19	24	4	6	19	12	8	4	3	113
7	3	3	2	9	15	2	4	13	8	5	2	0	66
8	5	3	4	12	10	4	6	18	11	6	2	8	89
9	3	5	6	8	13	2	0	15	8	7	5	3	75
10	8	3	4	10	11	5	2	15	8	4	3	6	79
11	2	0	2	8	14	6	5	14	7	4	1	1	64
12	3	9	6	11	9	6	0	12	4	2	4	3	69
13	3	4	2	16	17	6	3	12	9	2	3	5	82
14	4	6	6	12	17	4	2	9	12	2	5	4	83
15	4	2	4	11	16	5	4	14	6	4	1	6	77
16	3	3	3	12	17	8	3	21	7	5	4	2	88
17	5	1	6	11	15	5	3	12	10	2	2	0	72
18	1	0	8	15	14	4	5	11	12	2	0	0	72
19	4	5	5	14	12	0	4	14	6	5	6	6	81
20	3	8	2	9	16	7	1	21	13	5	1	4	90
21	5	4	6	13	15	6	4	15	12	2	8	2	92
22	2	3	4	10	16	2	4	17	11	7	1	6	83
23	3	2	5	11	11	3	3	20	10	3	3	3	77
24	2	4	3	8	15	5	5	15	7	5	5	4	78
25	4	3	4	12	12	2	4	17	6	2	2	2	70

Bazalde sayılan sinir sayıları, yine saat 4-5. ve 8-9. bölgelerde, istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu. ($p<0,01$) (Tablo 4).

Tablo-4: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan bazaldeki sinir sayıları

BAZAL	Saat 1	Saat 2	Saat 3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat 10	Saat 11	Saat 12	Sinir Top.
1	7	4	3	18	25	5	5	24	14	6	5	7	123
2	5	6	5	15	21	4	2	12	16	4	3	3	96
3	3	7	2	18	31	8	6	19	14	4	7	7	126
4	8	11	7	18	22	8	4	23	19	5	6	8	139
5	5	6	12	18	26	8	6	22	15	8	6	11	143
6	11	9	14	22	34	4	9	25	17	6	5	8	164
7	4	2	4	8	21	4	6	19	10	6	4	4	92
8	7	7	2	13	19	4	4	25	14	7	5	11	118
9	5	2	8	9	15	4	5	18	10	10	4	8	98
10	5	6	8	12	20	6	4	19	9	5	2	6	102
11	3	1	1	14	20	4	4	20	14	2	2	7	92
12	9	4	4	18	13	4	4	18	9	3	2	6	94
13	6	5	3	18	25	5	5	18	12	4	4	2	107
14	3	2	2	20	29	3	2	12	20	3	2	9	107
15	4	6	6	13	25	2	9	22	6	4	1	6	104
16	3	3	3	12	17	8	3	21	13	3	8	6	100
17	11	2	5	21	25	2	5	17	15	5	8	6	122
18	5	4	6	15	24	6	10	21	14	5	8	11	129
19	3	6	10	20	22	4	2	24	14	5	4	11	125
20	10	4	2	15	27	5	8	29	17	5	5	2	129
21	6	7	8	18	22	6	8	25	16	8	5	5	134
22	7	2	1	18	26	8	3	27	14	9	4	4	123
23	5	3	7	16	26	4	7	25	12	5	5	5	120
24	8	5	5	15	20	7	5	18	10	7	3	8	111
25	4	2	4	22	19	3	4	20	15	4	4	4	105

Toplam olarak sayılan sinir ve gangliyon sayılarının median değerleri, yine saat 4-5 ve 8-9. bölgelerde, istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,01$) (Tablo 5-6).

Tablo-5: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan toplam(apeks+orta +bazal) sinir sayıları

TOPLAM SINİR	Saat 1	Saat 2	Saat 3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat 10	Saat 11	Saat 12	Sinir Top.
1	14	7	12	42	57	14	15	52	35	16	11	15	290
2	9	11	13	34	43	13	8	27	36	12	6	4	216
3	5	16	9	40	68	14	10	45	28	14	14	13	276
4	13	18	14	34	51	16	11	58	44	10	11	13	293
5	7	16	17	38	59	18	18	54	31	16	11	21	306
6	19	18	25	58	79	10	23	58	37	19	14	15	375
7	7	7	7	22	45	9	11	41	23	12	6	5	195
8	15	14	8	36	34	14	12	57	35	17	9	21	272
9	10	8	14	23	37	9	6	43	24	21	11	13	219
10	18	11	13	30	39	14	11	42	22	11	7	15	233
11	8	1	4	27	45	13	11	43	26	8	4	8	198
12	13	18	12	38	28	12	8	38	15	6	7	10	205
13	9	11	7	45	55	15	9	39	27	9	10	10	246
14	7	12	12	46	57	9	5	26	38	6	8	15	241
15	12	9	15	30	52	10	15	44	16	10	3	16	232
16	8	8	8	32	46	21	9	54	25	11	15	8	245
17	18	5	14	43	48	11	11	35	29	10	12	7	243
18	6	6	19	42	48	15	17	41	31	11	8	13	257
19	13	12	18	43	43	5	8	46	25	12	10	18	253
20	14	15	7	31	55	17	12	58	41	12	7	8	277
21	11	13	18	38	50	14	18	47	40	12	17	9	287
22	13	9	10	35	53	14	9	54	37	19	6	12	271
23	10	8	11	45	49	9	10	43	25	14	9	10	243
24	9	10	9	52	38	12	14	45	32	11	11	13	256
25	12	9	14	33	42	15	16	52	18	17	7	8	243

Tablo-6: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan toplam(apeks+orta +bazal) gangliyon sayıları

TOPLAM GANG.	Saat 1	Saat 2	Saat 3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat 10	Saat 11	Saat 12	Gang. Top.
1	2	1	1	8	11	1	2	9	7	2	2	2	48
2	1	0	1	10	7	1	0	4	8	1	0	0	33
3	0	2	0	5	13	1	1	8	4	1	2	3	40
4	0	2	1	7	8	2	2	10	8	1	0	1	42
5	0	2	1	5	12	1	0	10	6	2	1	4	44
6	2	1	1	7	13	1	3	11	8	2	3	2	54
7	1	0	0	7	10	0	1	7	9	0	0	0	35
8	0	2	0	9	10	1	1	11	6	2	1	3	46
9	1	0	1	7	10	0	1	9	6	4	1	1	41
10	2	0	2	6	7	1	0	8	4	0	0	0	30
11	0	0	2	8	11	2	5	8	6	0	0	1	43
12	1	3	1	10	7	0	0	7	6	0	0	0	35
13	0	1	0	11	9	1	0	7	9	0	0	0	38
14	0	1	2	6	13	0	0	5	11	0	1	1	40
15	3	0	1	8	10	2	1	11	8	1	0	3	48
16	1	1	0	5	12	2	1	11	7	0	1	0	41
17	3	1	2	9	10	2	0	10	11	1	1	0	50
18	1	0	4	10	11	1	2	8	7	2	1	2	49
19	2	2	2	9	10	0	0	9	7	0	1	2	44
20	2	2	1	7	10	2	2	15	7	0	1	0	49
21	2	0	3	10	8	1	2	6	7	1	2	2	44
22	2	1	2	7	11	1	0	15	10	4	0	2	55
23	1	1	1	8	10	1	1	8	6	1	1	1	40
24	1	0	1	9	8	0	1	5	8	0	0	0	33
25	0	1	0	6	12	1	1	7	5	1	2	2	38

Bütün vakalar için toplam sayılan sinirlerin, %9,1'i prostatın anteriorunda (saat 1-12), %9,7'si prostatın posteriorunda (saat 6-7) , %63,3'ü prostatın posterolateralinde [%33,8 (saat 4-5) ve %29,5 (saat 8-9) olmak üzere], olduğu görüldü. (Tablo7-8)

Tablo-7: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan toplam(apeks+orta +bazal) sinir yüzdeleri.

	Saat 1	Saat 2	Saat3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat10	Saat11	Saat12
Sinir yüzdeleri	%4,45	%4,26	%4,86	%14,69	%19,14	%5,06	%4,65	%17,91	%11,6	%4,95	%3,67	%4,70

Tablo-8: Anterior, posterior ve posterolateral bölgelerdeki sinir yüzdeleri.

	Anterior (Saat1-12)	Posterior (saat 6-7)	Posterolateral (saat 4-5)	Posterolateral (saat 8-9)
Sinir yüzdeleri	%9,1	%9,7	%33,8	%29,5

Bütün vakalar için toplam sayılan gangliyonların, %5,6'sı prostatın anteriorunda (saat 1-12), %4,8'i prostatın posteriorunda (saat 6-7), %79,8'i prostatın posterolateralinde [%42,1 (saat 4-5) ve %37,7 (saat 8-9) olmak üzere], olduğu görüldü. (Tablo9-10)

Tablo-9: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan toplam(apeks+orta+bazal) gangliyonlu sinir yüzdeleri.

	Saat 1	Saat 2	Saat3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat10	Saat11	Saat12
Gangliyonlu sinir yüzdeleri	%2,64	%2,26	%2,83	%18,3	%23,86	%2,35	%2,54	%20,66	%17,07	%2,45	%1,98	%3,01

Tablo-10: Anterior, posterior ve posterolateral bölgelerdeki gangliyonlu sinir yüzdeleri.

	Anterior (Saat1-12)	Posterior (saat 6-7)	Posterolateral (saat 4-5)	Posterolateral (saat 8-9)
Gangliyonlu sinir yüzdeleri	%5,6	%4,8	%42,1	%37,7

Bütün vakalar için sayılan gangliyonlu sinirlerle birlikte toplam sinirlerin, %8,8'i prostatın anteriorunda (saat 1-12), %9'u prostatın posteriorunda (saat 6-7), %16,5'ği prostatın anterolateralinde [%8,5 (saat 2-3) ve %8,0 (saat 10-11) olmak üzere], %65,6'sı prostatın posterolateralinde [%35,0 (saat 4-5) ve %30,6 (saat 8-9) olmak üzere], olduğu görüldü. (Tablo11-12)

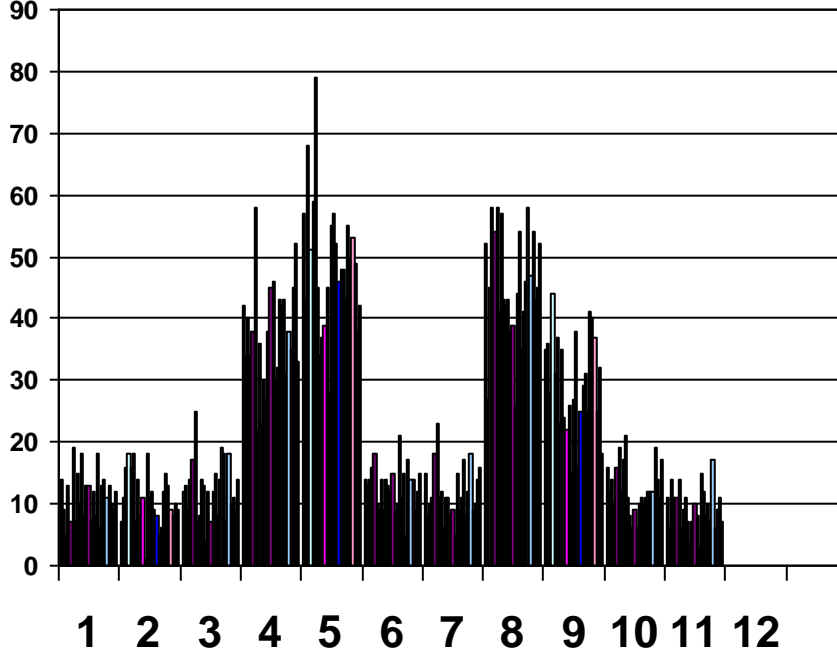
Tablo-11: 25 hastaya ait saat 1 den 12'ye kadar olan gangliyonlu sinirlerle birlikte toplam sinir yüzdeleri.

	Saat 1	Saat 2	Saat3	Saat 4	Saat 5	Saat 6	Saat 7	Saat 8	Saat 9	Saat10	Saat11	Saat12
Toplam sinir yüzdeleri	%4,19	%3,98	%4,57	%15,20	%19,82	%4,67	%4,35	%18,30	%12,38	%4,59	%3,42	%4,64

Tablo-12: Anterior, posterior ve posterolateral bölgelerdeki gangliyonlu sinirlerle birlikte toplam sinir yüzdeleri.

	Anterior (Saat 1-12)	Posterior (saat 6-7)	Posterolateral (saat 4-5)	Posterolateral (saat 8-9)	Anterolateral (saat 2-3)	Anterolateral (saat 10-11)
Toplam sinir yüzdeleri	%8,8	%9,0	%35,0	%30,6	%8.5	%8.0

Tablo-13: 25 Hastaya ait saat 1'den 12'ye kadar olan sinir dağılımları



Ortakdaki sinir ve gangliyon sayısı, istatistiksel açıdan, apekte sayılandan daha fazla olmak üzere anlamlı, bazaldeki sinir sayısı ise apeks ve ortaya göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. ($p < 0,01$)

Prostat hacmi için; 49ml. ve altına grup 1, 50 ml. ve üstüne grup 2 denildiğinde, her iki gruptaki toplam sinir ve gangliyon sayılarının lokalizasyonları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü. ($p > 0,05$)

Yaş için; 64 ve altına grup 1, 65 ve üstüne grup 2 denildiğinde, her iki gruptaki toplam sinir, ve gangliyon sayılarının lokalizasyonları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü. ($p > 0,05$)

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Kavernöz sinirler pelvik ağdan ayrıldıktan sonra komşu damarlarla birlikte prostat, levator ani kası ve rektum arasındaki üçgen şeklindeki boşlukta uzanarak prostat ve levator

ani fasyası arasında NVD'yi oluştururlar. Patrick Walsh ilk olarak anatomik radikal prostatektomi tekniklerini anlatarak NVD'yi tarif etmiş ve NVD'nin uygun vakalarda korunabilir olduğunu söylemiştir. Literatürler unilateral NVD'in korunmasıyla potans oranlarının %11-58 oranında olduğunu, bilateral korunmasıyla %68-82 oranında olduğunu göstermektedir.^[109-110] Diğer taraftan sinir koruyucu cerrahilerde, yanlış diseksiyon prostatik kapsüle zarar vermekte ve pozitif cerrahi sınıra sebep olabilmektedir. **Radikal prostatektomi tekniklerinde cerrahi sınırların temizliğini sağlayarak sinirleri olabildiğince korumak, NVD anatomisinin tam olarak anlaşılmasıyla gerçekleştirilir.**

Yakın zamanlara kadar NVD'nin prostatın posterolateral bölgesinde lokalize sinir demeti olduğu düşünülürken periprostatik doku topografik çalışmaları, periprostatik sinirlerin yaklaşık yarısının posterolateralde lokalize olduğunu ve demet yapısından çok spreylen şekilde yayıldığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda, bütün vakalarda sinirlerin en fazla görüldüğü NVD, prostatın posterolateralinde lokalize olarak bulunduğunu, sinirlerin anteriora doğru da spreylen tarzında yayıldığını gördük. Ayrıca çalışmamızda koter kullanımına bağlı yanlış sonuçlar olabileceği düşünülse de, genel olarak sinir sayılarından anlaşıldığı gibi çalışmamız, NVD'nin korunabileceğini göstermektedir.

Prostatın anatomisinde prostat kapsülü ile prostatik fasya arasından yapılan diseksiyona intrafasyal, prostatik fasya ile denonviller fasyası arasındaki yapılan diseksiyona interfasyal plan denmektedir.(Şekil 2) Montorsi ve ark. levator ve prostatik fasyanın saat 1 ve 11 hizasından insize edilerek NVD diseksiyonuna başlamanın kavernoze sinirleri koruduğunu söylemişler. Ayrıca diseksiyonda doğru planın prostatik fasya ve prostatik kapsül arasından yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.^[111] Kiyoshima ve ark.'nın yaptığı 79 SKORRP spesmenlerinde, 41 vakada(%52) damar ve sinir kökleri seyrek olarak lateral yönden prostatın anterior yüzüne doğru kesin demet formasyonu olmadan yerleşmiş, 38 vakada(%48) ise prostatın posterolateral bölgesine doğru yerleştiği görülmüştür. RP operasyonunda prostatın lateral yönünün geniş diseksiyonunu önermişlerdir. Bu grup ayrıca NVD'nin yeri ve lokalizasyonunun prostatik kapsül ve lateral pelvik fasya arasındaki birleşime ve yakınlığına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.^[112] Hong ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, prostatik kapsül ve lateral pelvik fasyanın yapışarak birleştiği vakalarda, NVD'nin posterolateralde demet formasyonunda olduğunu, iki fasyanın aralarında boşluk kaldığı vakalarda, NVD tam lokalize olmadan dağıldığını açıklamışlardır. Vakaların yaklaşık yarısında, NVD'nin lokalize yerde demet şeklinde

olduğunu, bu nedenle bütün vakalarda posterolateral bölgenin basit diseksiyonuyla, cerrahların sinir koruyucu prosedürü tamamlayamayacaklarını söylemişlerdir. ^[113] Bu çalışmalara benzer şekilde Menon ve ark. da sinir koruyucu prosedür için periprostatik fasyanın anteriordan ve NVD'ye paralel olarak insize edilmesi gerektiğini söylemişler. ^[114] Çalışmamızda en az gangliyon ve sinir görülen saat 1-2 ve 11 bölgeleri bu çalışmalarını desteklemektedir. Prostatik fasya ve kapsül arasından diseksiyon da sinirler korunacaktır, fakat pozitif cerrahi marjin(sınır) olasılığı bu diseksiyonda artacaktır.

Lunacek ve ark. fetal gelişimde ve yaşlanma sürecinde prostat gelişimi esnasında kavernoöz sinirlerin yönünün değiştiğini, sinirlerin anteriora dağıldığını rapor etmişlerdir. Bu nedenle klasik olarak yapılandırılmış farklı olarak NVD'yi daha anteriordan diseke ederek sinir koruyucu tekniğin modifiye edilebileceğini söylemişlerdir. ^[115-116] Çalışmamız fetal gelişim hakkında bilgi vermemektedir. Spesmenlerimizde yaşla ve prostat hacmiyle, periprostatik sinirlerin yönünün değiştiğini göremedik.

Eichelberg ve ark. periprostatik sinirlerin 1/5-1/4'ünün prostatik kapsülün ventral çevresinde olduğunu göstermişlerdir. ^[117] Ganzer ve ark. 30 prostatektomi spesmenini incelemiş ve tüm sinirlerin %26-%35' inin NVD'nin klasik yeri dışında lokalize olduğunu söylemişlerdir. ^[118] Lee ve ark.'nın yaptığı 95 SKORRP spesmenlerinde, bizim çalışmamızdaki gibi, bütün vakalarda gangliyonlu sinirlerin prostatın posterolateralinde, NVD'de konsantre olduğu görülmüş. ^[119] Sinirlerin en fazla görüldüğü bölgenin, prostatın posterolateral bölgesi olduğunu, apekteki sinir sayılarının, orta ve bazalden daha az olduğunu, 49 vakada (%51,6), sinirlerin demet şeklinde, 46 vakada (%48,4) ise anteriora doğru prostatı sprengi şeklinde sardığını bildirmişlerdir.

Takenaka ve ark. elektrofizyolojik olarak incelendiğinde, kavernoöz sinirin, rektal duvarın üstünde NVD'den ayrı bir parça olarak bulunduğunu söylediler. ^[120] Kaiho ve ark.'nın elektrofizyolojik olarak yaptığı diğer bir çalışmada, prostat kapsülünün anterior ve lateral yüzündeki periprostatik sinirlerin, posterolateraldeki sinirlerle birlikte erektil fonksiyona katkısı olduğunu göstermiştir. ^[121] Klasik olarak posterolateraldeki NVD'nin korunmasıyla ereksiyonunun yüksek oranda korunduğunu gösteren diğer çalışmalar, bu iki çalışmanın göz ardı edilebileceğini düşündürse de daha çok çalışma gerekmektedir.

SKRRP yapılan bazı hastalarda, fosfodiesteraz inhibitörü almadan potansin olduğunu, fakat bütün hastalarda bunun olmadığını biliyoruz. Bu, prostatın posterolateraline

yerleşmiş NVD'nin, daha sonra anteriora doğru yayıldığı hipotezine dayandırılabilir. Böylece, NVD varyasyonlarının SKRRP sonrasında farklı sonuçlar verdiği açıklanabilir.

NVD, levator fasya ve prostatik fasya arasında devam etmektedir. İnterfasyal diseksiyonda, maksimum kavernoza sinir korunması için diseksiyon, oldukça prostatik fasyaya yakın olmalıdır. Her ne kadar intrafasyal teknikte daha fazla sinir korunabileceği söylenebilir, bazı şüpheler vardır. Curto ve ark. preoperatif T2 evreli prostat kanserlilerde, intrafasyal prostatektominin %30,7' sinde pozitif marjin rapor etmişlerdir. [122] Seçin ve ark. NVD diseksiyonunu, intrafasyal (komplet NVD koruyucu), interfasyal (parsiyel NVD koruyucu), ve ektrafasyal (komplet veya hemen hemen komplet NVD rezeksiyonu) şeklinde sınıflandırmışlardır. [123]

Çalışmamızda, diğer RRP yapılmış serilere göre daha az olgu olmasından dolayı karşılaştırma tam yapılamamıştır. Fakat histolojik açıdan sinir dağılımının incelenmesi konusunda çok az çalışma olmasından dolayı, çalışmamız önemli olmaktadır. Prostatın anterolateral yüzündeki sinirlerin gerçek rolü tartışılmaktadır. Çünkü ED ile birlikteliği hala tam net değildir. Çalışmamız fetal gelişim hakkında bilgi vermesede, 30 gr üstünde olan prostat spesmenlerinde, sinirlerin prostatın anterior ve lateral bölgelerinde de görüldüğü ve sinirlerin demet tarzında değil, spreng şeklinde prostatın bütün bölgelerini sardığını gördük.

Bizim çalışmamız prostat büyüklüğüyle ve yaşla, NVD lokalizasyonunun değişmediğini gösterdi. Posterolateral bölgede yerleşmiş olan NVD'nin uygun vakalarda korunması ereksiyonun korunmasında en önemli basamak olsada, literatüre uygun olarak bizde %8,8 olarak prostatın anterioruna yerleşmiş sinirlerin de göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. NVD'nin korunması için uygun diseksiyonun prostat yakın olarak intrafasyal planda yapılması gerektiğidir. Fakat bu deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalı ve pozitif marjin olasılığının bu diseksiyonda arttığı unutulmamalıdır. Denonviller fasyasının üzerinden, interfasyal planda diseksiyona başlanması ve posterolatera doğru gidilerek NVD'nin korunması negatif marjin açısından daha uygundur. Fakat intraoperatif frozen yaparak pozitif marjinin azaltılması ve prostatın anteriorunda dağılmış sinirlerin ereksiyona katkısı olduğu düşünülmelidir.

Sinir koruyucu cerrahi prosedür veya NVD'nin tam anatomisi hakkında genel birlik henüz sağlanmamıştır. Prostatik sinirler yaygın olarak prostatın posterolateralinde lokalize olmasına karşın NVD'nin anatomik varyasyonları olabilir. Biz SKORRP spesmenlerinde

periprostatik doku içinde olan NVD'nin dağılımını inceledik. Sonuçlar gösterdiği, radikal prostatektomide NVD'nin tam olarak lokalizasyonunu ve periprostatik sinirlerin ereksiyona olan katkısını değerlendirmek için daha çok çalışma gerekmektedir.

ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER

Sinir koruyucu olmayan retropubik radikal prostatektomi örneklerinde nörovasküler demet yayılımı

Amaç: Lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi primer tedavi prosedürlerinden birisidir. Sinir koruyucu cerrahi sonrası erektil fonksiyonun yüksek oranda korunduğu görülmesine rağmen bu yeterli olmamaktadır. NVD ve prostatı saran sinirlerin lokalizasyonları ve ereksiyona katkısı, prostatın büyüklüğüne göre bunların değişip değişmeyeceği net bilinmemektedir. Bu gerekçe ile biz NVD anatomisini histolojik olarak inceleyip prostatın büyüklüğüyle NVD'nin lokalizasyonunu araştırdık

Yöntem ve Gereçler: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2010- Ekim 2010 tarihleri arasında çalışma kriterlerine uyan sinir koruyucu olmayan retropubik radikal prostatektomi yapılan 25 hasta çalışmaya alındı. Her hastadan prostatın apeks, orta ve bazalinden 2 şerli olmak üzere sağ ve sol prostat lobu dahil 12 kesit alındı. Her kesit patoloğ tarafından çember şeklindeki 12 zona bölünmüş slayt üzerinde incelendi. Prostat kapsülü dışındaki sinirler ve gangliyonlu sinirler manuel olarak sayıldı.

Bulgular: Bütün vakalarda apeks, orta ve bazal dahil olmak üzere sinirlerin en fazla görüldüğü yer, prostatın posterolateralindeydi. Apekteki sinir sayıları, orta ve bazalden daha az olarak sayıldı. Hastaların yaşları ve prostat hacimleri için iki grup yapıldığında, gruplar arası NVD lokalizasyonu açısından anlamlı fark görülmedi. Gangliyonlu sinirlerle birlikte toplam sayılan sinirlerin, %8,8' i anteriorda, %9'u posteriora, %35 - %30,6'sı posterolateralde ve %8.5 - %8.0'i anterolateralde olduğu görüldü. Sinirlerin, demet şeklinde değil, prostatın anterioruna doğrudan spreng tarzında sarmakta olduğunu gözledik.

Sonuç: Prostatın büyüklüğünden bağımsız olarak prostatın posterolateralinde bulunan ve anteriora dağılan NVD'nin korunmasında uygun diseksiyonun, prostatik kapsüle yakın olarak yapılması gerektiğidir. Radikal prostatektomide pozitif marjin olasılığı her zaman düşünölmeli ve bu ameliyat deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. NVD'nin anatomik varyasyonları olabilir. Prostatın anterioruna dağılmış sinirlerin ereksiyona katkısı

akılda tutulmalıdır. Sonuçta periprostatik sinir dağılımında radikal prostatektomi ve patolojik değerlendirmede daha çok çalışma gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: prostat kanseri, sinir koruyucu radikal prostatektomi, nörovasküler demet

ABSTRACT and KEYWORDS

Distribution of neurovascular bundle in non-nerve-sparing retropubic radical prostatectomy specimens

Objective: Radical prostatectomy is one of the primary treatment procedures of localized prostate cancer. Although erectile function after nerve-sparing surgery preserves in high rate but this is not enough. Localization of NVB and the nerves surrounding the prostate and their contribution on the erection was not well known if changed or not according to the size of the prostate .With this rationale, we examine the histological anatomy of the NVB and investigated localization of NVB according to the prostate size.

Materials and Methods: 25 patients undergoing non-nerve-sparing retropubic radical prostatectomy between January 2010 - October 2010 in Selcuk University Meram Medical Faculty, Department of Urology correspondent to the criteria of the study were studied. In each case, 20 to 30 slides were taken for each patient. For final examination by a single pathologist, 2 slides were taken from the apex, the mid-body, and the base of prostate for the left and right lobe, respectively, totaling 12 slides for each case. We reconstructed images from scanning the slides and prepared them for analysis by placing them on a circle divided into 12 designated zones. The number of total nerves and ganglionated nerves on the outside of the prostatic capsule was determined manually for each zone

Results: In all cases the nerve is most commonly seen in the posterolateral aspect of prostate including the apex, middle, and basal. The nerve numbers in the apex were counted as less than the middle and basal. When the patients divided in two groups according to the age of patients and prostate volume, there are no significant differences in localization of NVB between groups. Distribution of nerves including ganglions were seen 8.8% in anterior, 9% in posterior and 35% - 30.6% in posterolateral and 8.5% - 8.0% in anterolateral. We observed NVB was spread anteriorly, not bundle like formation in all cases.

Conclusion: Regardless of the size of prostate, for protection the NVB which is located in the posterolateral aspect and disturbed anterior aspect of prostate the suitable dissection should be done as close to the prostatic capsule. In radical prostatectomy, the possibility of a positive margin should be considered at any time, and this operation should be done by experienced surgeons. There may be anatomical variations of NVB. Should be remembered that the nerves spread on the anterior aspect of prostate contributed in erection. As a result further investigation is needed in radical prostatectomy and pathological assessment for periprostatic nerve distribution.

Key words: prostate cancer, nerve-sparing radical prostatectomy, neurovascular bundle

KAYNAKLAR

1. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: TanaghoEA, Mc Aninch JW, Eds. Smith's General Urology. 16th Ed. New York: Lange Medical Books, 2004; 18-30
2. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. Cancer J Clin. 1995; 45: 8-30
3. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer-Part 1:Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates. J Natl Cancer Ins. 1999;91: 1017-1024
4. Walsh PC, Anatomic radical retropubic prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan de Jr, Wein AJ eds, Campbell's Urology, Vol.4, Chapt.90, 8th edn. Philadelphia: WB Saunders Co.2002;3107-29
5. Goad JR, Scardino PT: Modifications in the technique of radical prostatectomy to minimize blood loss. Atlas Urol Clin North Am. 2: 65-80, 1994.
6. Klein EA, Kupelian PA, Tuason L, et al: Initial dissection of the lateral fascia reduces the positive margin rate in radical prostatectomy. Urology 51: 766-773, 1998.
7. Scardino PT, Kim ED: Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy. Urology 57: 1016-1019, 2001.
8. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ et al. Campbell's Urology. Philadelphia, Saunders, 2007; 38-77.
9. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995, pp 1-16.
10. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study J Urol 1972; 107:1008-1016.
11. Coffey D: The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr.(Eds):Campbell's Urology Ed. 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992 Vol 1,pp 221-226.
12. Mc Neal JE: Normal anatomy of the prostate gland. axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate: A practical course of urologist Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo alto California, January,1985
13. Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co.1992, vol 1, pp 40-69.
14. Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
15. Baydinc C: Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara 1998.
16. Vaalasti A, Hernoven A. Inervation of the ventral prostate of the rat. Am J Anat 1979; 154:231-244.
17. Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. J Ped Surg 1997; 32(4):536-541
18. Benoit G, Gillpt C, Jardin A. Reflection et propositionsur la nomenclature de la prostate. Surg Radiol Anat, 1992; 15: 325-332,
19. Zorn BH, Watson LR, Steers WD. Nerves from the pelvic plexus contribute to chronic orchialgia. Lancet 1994; 343:1161.

20. Hervonen A, Vaalasti A, Vaalasti T. Paraganglia in the urogenital tract of man. *Histochemistry* 1976;46: 307-313.
21. Benoit G, Merlaud L, Meduri G. Anatomy of the prostatic nerves. *Surg Radiol Anat* 1994; 16: 23-29
22. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *Urol* 1982; 128:492-497.
23. Lepor H, Gregerman M, Crosby R. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985; 133: 207-212,
24. Paick JS, Donatucci CF, Lue TF. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdissection study in adult male cadavers. *Urology* 1993; 42(2):145-149.
25. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *Br J Urol Intl* 2002; 90: 162-173.
26. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol* 2004; 172: 13-17.
27. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM: Incidence in İzmir in 1993-94: First results from İzmir cancer registry. *European Journal Of Cancer* 2001; 37: 83-92,
28. Sultan E, Zorlu F, et al. Incidence and Epidemiological Features of Cancers of the Genitourinary Tract in Izmir between 1993-2002, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 10,491-496.
29. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*, 118:793-803, 1993.
30. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001*, Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2004.
31. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, Myles J, Reuther AM, Klein EA. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004; 22: 300-306.
32. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1033-1039.
33. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997; 158:1427-1430,
34. Baquet CR, Horn JW, Gibbs T, Greenwald P: Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 83: 551-7, 1991.
35. Rodriguez C, Calle ee, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997;8: 653-657.
36. McCahy PJ, Harris CA, et al. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. *Br J Urol*. 1996;78: 552-556.
37. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*, 274:1371-4, 1996.
38. Granberg H, Xu J, Smith JR, et al: Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res*, 57: 4707-9, 1997.

39. Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1988;122:552,
40. Noble R. The development of prostatic adenocarcinoma in NB rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977; 37: 1929.
41. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1: 293.
42. Guess HA, Friedman GD, Sadler MC, et al: 5 alpha-reductase activity and prostate cancer: A case-control study using stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 21.
43. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al: A prospective, populationbased study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990;50: 169.
44. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edited by Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Thirteen edition. McGraw Hill, p. 2006-17; 1994.
45. Prehn RT: On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999;59: 4161.
46. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ: (1988). Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988;118:908.
47. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, et al: Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87: 1456.
48. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, et al: Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979;39: 5101.
49. Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P: Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 459.
50. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, et al. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 559-566.
51. Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R, et al. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data. *Br. Med. J (Clin Res Ed)* 1985;290(6466):417-420,
52. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol. Rev.* 2001;23: 115-125
53. Viljoen TC, van Aswegen CH, du Plessis DJ. Influence of acetylsalicylic acid and metabolites on DU-145 prostatic cancer cell proliferation. *Oncology* 1995;52: 465-469
54. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2003;191:125-135
55. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging *J Urol.* 1974;111: 58-64
56. Epstein JI, Allsbrook WCJr, Amin MA, et al. The 2005 International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29 (9): 1228-1242,
57. Qian J, Wollan P, Bostwick DG: The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 28: 143-8, 1997.
58. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KC, et al. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol.* 1997;158: 12-22,

59. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;65 (3):538-542,
60. Herawi M, Kahene H, Cavallo C, et al. Risk of prostate cancer on first rebiopsy 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):16-17.
61. Delatour NL, Mai KT. Positive predictive value of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in initial core needle biopsies of prostate adenocarcinoma. a study with complete sampling of hemi-prostates with corresponding negative biopsy findings. *Urology*. 2008 Sep;72(3):623-7.
62. Gallo F, Chiano L, et al. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology*. 2008 Sep; 72(3):628-32,
63. Novis DA, Zarbo R, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123: 687-692,
64. Barnes RW. Carcinoma of the prostate: a comparative study of modes of treatment. *J Urol* 1940;44: 169-76.
65. Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, et al: Incidence, racial differences and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer*, 74: 1607-11, 1994.
66. Stormont TJ, Farrow GW, Myers RP, et al: Clinical stage B or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 41: 3-8, 1993.
67. Venable DD, Hastings D, Misra RP. Unusual metastatic patterns of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1983;130:980-5.
68. De la Montie SM, Mocre GW, Hutchins GM: Metastatic behaviour of prostate cancer. *Cancer*, 58: 985-93, 1986.
69. Dodds PR, Craide VJ, Lytton BL. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol* 1981;126:753-5.
70. Clarke NW, McClure J and George NJ: Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol*, 68: 74-8, 1991.
71. Brawer MK. The diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 1993;71[Suppl];899-905.
72. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1 146-52,
73. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, et al. Tissue and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol*. 1970;104 (6): 1329-39.
74. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, et al: Some physico-chemical characteristics gamma seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma: forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 25: 322-4, 1971.
75. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979;17 (2):159-63.
76. Wang MC, Papsidero LC, Kuriyama M, et al: Prostate antigen; A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*, 2: 89-96, 1981.
77. Lilja H, Laurell CB: The predominant protein in human seminal coagulate. *Scand J Clin Lab Invest*, 45: 635-41, 1985.

78. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al: Effect of finasteride on prostate specific antigen density. *Urology*, 43: 53-58, 1994.
79. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA*, 270:860-4, 1993.
80. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267:2215-20, 1992,
81. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for cancer detection. *J Urol*, 152:1163-7, 1994.
82. Roobol MJ, Kranse R, et al. PSA velocity at low PSA levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (Rotterdam). *Urology* 2004;63: 309-13.
83. Catalona WJ, Partin AW. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol*. Abstract 434, 1997;157(2):111.
84. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *JAMA*, 270:948-54, 1993.
85. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA: Utilization of bone scans in conjunction with PSA levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med*, 32: 1713-7, 1991.
86. Lentle BC, McGowan DG, Dierich H: Technetium 99m polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. *Br J Urol*, 46: 543-8, 1974.
87. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, et al: Ability of serum prostate specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*, 47: 708-11, 1996.
88. Moul W, Kane CJ, Malkowicz SB: The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 28: 459-72, 2001.
89. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000: 57.
90. Charyulu KKN. Transperineal interstitial implantation for prostate cancer: a new method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6:1261-1266.
91. Radge H, Elgamal AA, Snow PB, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography –guided Iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83: 989-1001.
92. Chen CT, Valicenti RK, Lu J, Derose T, et al. Does hormonal influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):591-595.
93. Carrier S, Hricak H, Lee SS, et al. Radiation induced decrease in nitric oxide synthetase-containing nerves in the rat penis. *Radiology* 1995;95-99.
94. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006 Jan-Feb;24(1):46-50,
95. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.

96. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):975-980,
97. Zhang L, Loblaw A, Klotz L. Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 2006;176:1392-1397.
98. Özen H. Üroonkoloji Kitabı. Bölüm 53/A, Lokalize Prostat Kanserinde Retropubik Radikal Prostatektomi. Sayfa 679-865.
99. Wilt TJ, Cowper DC, Gammack JK, et al. An evaluation of radical prostatectomy at Veterans Affairs Medical Centers: time trends and geographic variation in utilization and outcomes. *Med Care*. 1999;37: 1046-56.
100. Shekarriz B, Upadhyay J and Wood DP. Intraoperative, perioperative and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2001;28: 639-53.
101. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DF, et al. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162:433-8.
102. Walsh PC, Marschke P, Ricker D and Burnett AL. Patient reported urinary continence and sexual function after anatomical radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 62-7.
103. Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urology*. 2006;50(4):711-8.
104. Taneja SS, deKernion JB. Complications of radical retropubic prostatectomy. In: Taneja SS, Smith RB, Ehrlich RM; eds. *Complications of Urologic Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2001;408-418.
105. Lerner SE, Blute ML, Lieber ML, et al. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology* 1995; 9: 379- 382,
106. Roehl KA, Han M, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3478 patients: long-term results. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):910-4.
107. Eastham JA, Scardino PT, et al. Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2207- 10,
108. Karakiewicz PI, Eastham JA; et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer. Multiinstitutional assessment of 5831 patients. *Urology* 2005; 66: 1245-50,
109. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991;145:998–1002,
110. Fowler Jr JE, Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience: 1998–1990 (updated June 1993). *Urology* 1993; 42: 622–9.
111. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2005;48:938-45.
112. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, Oda Y, Naito S, Hasegawa Y. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Aug;34(8):463-8.
113. Hong H, Koch MO, Foster RS, Bihle R, Gardner TA, Fyffe J, et al. Anatomic distribution of periprostatic adipose tissue. *Cancer* 2003; 97: 1639-43

114. Menon M, Kaul S, Bhandari A, Shrivastava A, Tewari A, Hemal A. Potency following robotic radical prostatectomy: a questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascia sparing techniques. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2291-6
115. Lunacek A, Oswald J, Schwentner C, Schlenck B, Horninger W, Fritsch H, Longato S, Sergi C, Bartsch G, Radmayr C. Growth curves of the fetal prostate based on three-dimensional reconstructions: a correlation with gestational age and maternal testosterone levels. *BJU Int*. 2007 Jan;99(1):151-6. Epub 2006 Oct 11.
116. Lunacek A, Schwentner C, Fritsch H, Bartsch G, Strasser H. Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1226-31.
117. Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol*. 2007;51:105-110
118. Ganzer R, Blana A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Fritsche HM, Wieland WF, Denzinger S. Nerve quantification and computerized planimetry to evaluate periprostatic nerve distribution-does size matter? *Urology*. 2009 Aug;74(2):398-403
119. Lee SB, Hong SK, Choe G, Lee SE. Periprostatic distribution of nerves in specimens from non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2008 Oct;72(4):878-81.
120. Takenaka A, Murakami G, Soga H, Han SH, Arai Y, Fujisawa M. Anatomical analysis of the neurovascular bundle supplying penile cavernous tissue to ensure a reliable nerve graft after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;172:1032-35
121. Kaiho Y, Nakagawa H, Saito H, Ito A, Ishidoya S, Saito S, Arai Y. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):148-54.
122. Curto F, Benijts J, Pansadoro A, Barmoshe S, Hoepffner JL, Mugnier C, Piechaud T, Gaston R. Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: our technique. *Eur Urol*. 2006 Feb;49(2):344-52
123. Secin FP, Bianco FJ. Surgical anatomy of radical prostatectomy: periprostatic fascial anatomy and overview of the urinary sphincters. *Arch Esp Urol*. 2010 May;63(4):255-66.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Kılınç ve değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet Arslan, Prof. Dr.Recai Gürbüz, Prof. Dr.Kadir Yılmaz, Prof. Dr.İ. Ünal Sert, Prof. Dr. Giray Karalezli, Doç. Dr.Ahmet Öztürk, Yard. Doç. Selçuk Güven, Yard. Doç Mesut Pişkin'e teşekkür ederim.

Tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. Mehmet Arslan'a, tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, bana her zaman destek olan değerli aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.