



**TC.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE VE PROSTAT KANSERLERİNDE PERFÜZYON
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İNCELEMESİNİN
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBA AKINCI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. SADİ GÜNDOĞDU**

ANKARA 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ.....	3
KISALTMALAR.....	4
TABLolar ÇİZELGESİ.....	5
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	6
GRAFİKLER ÇİZELGESİ.....	7
1.GİRİŞ.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	9
2.1.Embriyoloji.....	9
2.1.1.Mesane Embriyolojisi.....	9
2.1.2.Prostat Embriyolojisi.....	9
2.2.Histoloji.....	10
2.2.1.Mesane Histolojisi.....	10
2.2.2.Prostat Histolojisi.....	11
2.3.Anatomi.....	12
2.3.1.Mesane Anatomisi.....	12
2.3.2.Prostat Anatomisi.....	14
2.4.Epidemiyoloji.....	17
2.4.1.Mesane Kanseri Epidemiyolojisi.....	17
2.4.2.Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	20
2.5.Histopatoloji.....	22
2.5.1.Mesane Kanseri Histopatolojisi ve Evreleme.....	22
2.5.1.1.Epityyal Hiperplazi ve Metaplazi.....	22
2.5.1.2.Displazi.....	22
2.5.1.3.İnverted Papillom.....	22
2.5.1.4.Nefrojenik Adenom.....	23
2.5.1.5.Vezikal Lökoplaki.....	23
2.5.1.6.Psödosarkom (Postoperatif iğ hücreli nodül).....	23
2.5.1.7.Ürotelyal Karsinom.....	23
2.5.1.7.1.Karsinoma in situ (CİS).....	23
2.5.1.7.2.Değişici Epitel Hücreli Karsinom.....	24
2.5.1.7.3.Skuamoz hücreli karsinom.....	24

2.5.1.7.4.Adenokarsinoma.....	24
2.5.1.8.Mesane Kanselerinde Klinik Evreleme.....	25
2.5.1.9.Mesane Kanselerinde Histolojik Dereceleme.....	26
2.5.2 Prostat Kanselerinde Histopatoloji ve Evreleme.....	27
2.5.2.1.Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN).....	27
2.5.2.2.Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP).....	28
2.5.2.3.Prostat Adenokarsinomunda Evreleme.....	28
2.5.2.4.Prostat Adenokarsinomunda Dereceleme.....	29
2.6.Tanı.....	30
2.6.1.Prostat Kanselerinin Tanısı.....	30
2.6.1.1.Prostat Kanseri Semptomları.....	30
2.6.1.2.Parmakla Rektal Muayene (PRM).....	31
2.6.1.3.Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	31
2.6.1.4.Transrektal Ultrasonografi (TRUS).....	32
2.6.2.Mesane Kanselerinin Tanısı.....	32
2.6.2.1.Erken Teşhis ve Semptomlar.....	32
2.6.2.2.Fizik Muayene.....	33
2.6.2.3.Görüntüleme.....	33
2.6.2.4.İdrar Sitolojisi.....	34
2.6.2.5.Sistoskopi ve TUR.....	34
2.7.Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	34
2.8.Perfüzyon BT.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1.Olgular.....	40
3.2.Görüntüleme ve Analiz.....	40
3.3.İstatistiksel Analiz.....	41
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA.....	58
6.SONUÇ.....	62
7.ÖZET.....	63
8.SUMMARY.....	64
9.KAYNAKLAR.....	65

ÖNSÖZ

Radyoloji kliniğine başladığım günden itibaren bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen, başta değerli tez danışmanım sayın Prof.Dr.Sadi GÜNDOĞDU'ya, değerli anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Mehmet Ali YINANÇ'a, sayın Prof.Dr.Emel ÖZTÜRK'e, sayın Prof.Dr.Tanzer SANCAK'a, sayın Doç.Dr.Demet KARADAĞ'a ve sayın Yrd.Doç.Dr.Gökçe Kaan ATAÇ'a; bölümümüzde bana manevi destek veren, başta istatistik analizi konusunda yardımlarını esirgemeyen Dr.Nalan Çiçek ÖZDÖL olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; başta çekimler konusunda yardımlarını esirgemeyen teknikerimiz Hakan Çağlar olmak üzere Ufuk Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı tüm çalışanları ve Ufuk Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı doktorları ile çalışmalarım süresince bana destek olan aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Tuğba AKINCI

ANKARA 2011

KISALTMALAR

- PSA** : Prostat Spesifik Antijen
PAP: Prostatik Asit Fosfataz
KİDEM: İzmir Kanser Kayıt Merkezi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
PUNLMP: Papiller Ürotelyal Neoplazmlar
AJCC: American Joint Committee on Cancer
UICC: Union International Contre le Cancer
PİN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
ASAP: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
TRUS : Transrektal Ultrasonografi
TNM : Tümör-Nodül-Metastaz
BCG : Bacille Calmette Guerin
TUR : Transüretal Rezeksiyon
CİS : Karsinoma İn situ
PRM: Parmakla Rektal Muayene
BTP: Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BV : Blood Volume
BF : Blood Flow
TTP : Time to Peak
MTT : Mean Transit Time
PS : Permeability Surface Area Product
PEI : Peak Enhancement İntensity
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
MRP: Manyetik Rezonans Perfüzyon
SPECT: Single Foton Emisyon Tomografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
İV: İntravenöz
KM: Kontrast Madde
BPH: Benign Prostat Hipertrofisi

TABLULAR ÇİZELGESİ

Tablo I: Mesane Kanserinde TNM 2002 Sınıflaması

Tablo II: WHO ve International Pathology Consensus Committee Tarafından Yapılan Histolojik Sınıflama; 1973 ve 2004

Tablo III: Prostat Kanserinin Histolojik Sınıflaması

Tablo IV: Prostat Karsinomunda Klinik Evreleme

Tablo V: Prostat Karsinomunda Patolojik Evreleme

Tablo VI: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri

Tablo VII: Tüm olguların kas dokularında ve mesane veya prostat dokularında, BV (mL/100g), BF(mL/100g/dk), MTT(sn) ve PS (mL/100g/dk) değerleri

Tablo VIII: Minimum, maksimum ve ortalama, kan hacim değerleri

Tablo IX: Minimum, maksimum ve ortalama, kan akım değerleri

Tablo X: Minimum, maksimum ve ortalama, ortalama geçiş zamanı değerleri

Tablo XI: Minimum, maksimum ve ortalama, permeabilite değerleri

Tablo XII: Benign ve malign prostat patolojilerinde ortalama perfüzyon parametreleri

Tablo XIII: Benign ve malign mesane patolojilerinde ortalama perfüzyon parametreleri

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Mesane duvarı katlarının görünümü

Şekil 2: Mesanenin orta düzlemde uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü

Şekil 3: Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

Şekil 4: Prostatın zonal anatomisi

Şekil 5: Gleason Derecelendirme Sisteminin Şematik Diyagramı

Şekil 6: Spiral BT'deki kesit geometrisinin şematik olarak gösterimi

Şekil 7: 1 no'lu olgu: 62 yaş, erkek, asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)

Şekil 8: 14 no'lu olgu: 78 yaş, erkek, değişici epitel hücreli kanser, low grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)

Şekil 9: 4 no'lu olgu: 71 yaş, erkek, BPH

Şekil 10: 20 no'lu olgu: 60 yaş, erkek, mesane epitelinde ağır displazik değişiklikler, invaziv tm (-), nonspesifik iltihabi değişiklikler

Şekil 11: 22 no'lu olgu: 67 yaş, erkek, kan ve kan elemanlarından oluşan materyal

Şekil 12: 2 no'lu olgu: 56 yaş, erkek, asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (-), cerrahi sınır (-)

Şekil 13: 17 no'lu olgu: 76 yaş, erkek, değişici epitel hücreli kanser, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)

Şekil 14: 10 no'lu olgu: 77 yaş, erkek, asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 4+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)

GRAFİKLER ÇİZELGESİ

Grafik 1: Kan hacim değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı

Grafik 2: Kan akım değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı

Grafik 3: Ortalama geçiş zamanı değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı

Grafik 4: Permeabilite değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı

Grafik 6: Benign ve malign mesane patolojilerinde perfüzyon değerlerinin karşılaştırması

Grafik 5: Benign ve malign prostat patolojilerinde perfüzyon değerlerinin karşılaştırması

1.GİRİŞ

Bilgisayarlı tomografi (BT), doku anatomisini göstermede ve ürogenital patolojileri saptamadaki duyarlılığına rağmen doku içerisindeki fizyolojik değişiklikleri gösteremez. İntravenoz (İV) kontrast madde kullanılması BT görüntülemenin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır; ancak tümör, infeksiyon, inflamasyon kontrastlı-kontrastsız görüntülerde ayırteci özelliklere sahip olmayabilir (1).

Son yıllarda, fizyolojik görüntüleme teknikleri, BT görüntülemenin yukarıda belirtilen sınırlamaları ve bazı klinik sorunlara getirebileceği çözüm potansiyeli nedeniyle araştırmacılar için ilgi çekici bir alan durumuna gelmiştir (2).

Fonksiyonel görüntüleme modaliteleri arasında doku kan akım dinamiği hakkında bilgi veren perfüzyon görüntüleme de yer almaktadır (3).

Perfüzyon görüntüleme parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumunu ölçer. Perfüzyon, birim zamanda (dk), birim dokuya (gr), giden kan miktarı (mililitre) olarak ifade edilir. Böylece perfüzyon yalnızca kan akımının hızı ya da hacmine bağlı değildir, dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler (4).

Klinik ve araştırma uygulamalarına yönelik geniş bir yelpazeye sahip perfüzyon BT, özellikle serebral inme geçiren hastaların değerlendirilmesinde hızlı görüntüleme zamanı ve görüntü işleme özelliği ile serebral vaskülaritenin fonksiyonel ve yapısal değerlendirilmesinde tercih edilen modalite konumuna gelmiştir (5). Perfüzyon BT, serebrovasküler değerlendirmenin dışında onkoloji alanında da, artan oranda kullanılmaktadır. Onkolojideki klinik uygulamaları arasında benign-malign ayırımına yönelik lezyon karakterizasyonu, okült malignitelerin tanımlanması, tümör vaskülaritesine dayalı prognostik öngörü ve çeşitli tedavi yöntemlerinin terapötik etkinliklerinin değerlendirilmesi gibi uygulamalar yer alır (6).

Malign tümörlerde neovaskülarizasyon, tümör büyümesi ve gelişimi için gereklidir. Tümör angiogenesis ve tümör kontrastlanma parametreleri arasındaki ilişki, BT perfüzyonun angiogenesis belirleyicisi olarak kullanılmasının geçerliliğini artırmaktadır (7,8). Perfüzyon tekniği ile görüntüleme; malign kitleleri benign patolojilerden ayırma, erken malignite saptama, tümör davranışını tahmin etme ve tedaviye cevabı değerlendirmede fayda sağlayabilir (9).

Çalışmamızın amacı mesane ve prostat kanserli hastalarda, benign-malign kitle ayırımında perfüzyon BT'nin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Embriyoloji

2.1.1.Mesane Embriyolojisi

Primitif ürogenital sinüs; ventral, pelvik ve fallik adı verilen üç bölümden oluşmuştur. Ürogenital sinüsün en büyük parçası olan ve yukarı kısmında yer alan ventral bölümden mesane gelişir. Başlangıçta mevcut olan allantois ile mesane arasındaki bağlantının 15-22. haftalar arasında oblitere olması sonucunda mesane tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon oluşur. Erişkinde bu kordon median umbilikal ligament adını alır. Ürogenital sinüsün pelvik parçasından erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçası gelişir. Ürogenital sinüsün kalıcı parçası olan fallik bölümden ise erkeklerde üretranın bir kısmı, kadınlarda ise vajinal vestibül ve vajenin 1/5 alt kısmı gelişir. Kloakanın bölünmesi sırasında mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir ve üreterlerin kendi açıklıkları meydana gelir. Böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreter orifisleri de yukarı kayar. Hem mezonefrik kanallar, hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğundan bu kanalların birleşmesinden meydana gelen mesane mukozası da (mesane trigonu) mezodermal kaynaklıdır. Trigonun mezodermal epiteli zamanla endodermal epitel ile yer değiştirir ve mesanenin içi tamamen endodermal kaynaklı epitel ile döşenmiş hale gelir (10,11).

2.1.2.Prostat Embriyolojisi

Prostat, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup, erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur (12). Fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında primitif ürogenital sinüsten gelişir. Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru yer değiştirir. Mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki üreterler mesaneye girerler. Böbrekler yukarı doğru yükseldikçe üreter orifisleri de yukarı doğru yükselir. Mezonefrik kanal orifisleri birbirine yaklaşır, prostatik üretraya açılır ve ejakulator kanalları meydana getirir (11,13). Prostat, embriyolojik hayatın onikinci haftasında fetal testisten salgılanan androjenik hormonların etkisi ile gelişmeye başlar (14). Üretradan çok sayıda epitelyal çıkıntılar gelişir. Bu çıkıntılar dallanarak duktus sistemini oluştururlar. Bu yapı mezankimal hücreler ile karşılaşır. Mezenkimal hücreler onaltıncı

haftadan itibaren túbüller çevresinde çoğalır ve kapsül yapısını oluşturur (15). Yirmiikinci haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (15). Otuzuncu haftada túbller lümenli hale gelirler ve asiner yapılar oluşmaya başlar. Tübüler yapılar lobüler kümeler halinde asinotbler yapılar oluşturur. Prostatın glandüler epiteli endoderm, stroma ve düz kas lifleri mezoderm kaynaklıdır. Ejeklatr kanallar ise Wolff kanalından köken alır. Ancak prostat zonlarından santral zonun da Wolff kanalı kaynaklı olabileceği iddia edilmiştir (13,16,17). Prostat Spesifik Antijen (PSA) 28. haftada ortaya çıkar. Prostatik asit fosfataz (PAP) aktivitesi PSA ile aynı zamanda ortaya çıkar, en yüksek aktiviteye periferel zonun lateral kesimlerinde rastlanır (18). Prostat doğumda çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Beřinci haftadan itibaren belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde squamöz metaplazi meydana gelir. Bu değişiklikten fetal dolaşımda bulunan maternal östrojenler sorumlu tutulmaktadır. Puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş; fakat devamlı bir artış gözlenir. Glandüler dokudaki testesterona bağımlı hiperplazi sonucu hızlı bir doku artışı görülür. Puberte ile birlikte 6-7 yıl içinde glandüler elemanlar hızla gelişir, stromal elemanların oranı azalır ve prostat erişkin boyutlarına ulaşır (16).

2.2. Histoloji

2.2.1. Mesane Histolojisi

Mesane duvarı içten dışa doğru mukoza, kas tabakası ve seroza tabakasından oluşur. Kesenin alt yüzeyi, komşu anatomik yapılarla ait bağ dokusu ile kaynaşan adventisya ile kaplıdır. Tunika mukoza, lamina epitelyalis ve lamina propriya olmak üzere iki tabakadan oluşur. Lamina epitelyalis, çok katlı değişici epitelten meydana gelir. Mesane gevşek iken epiteli 4-8 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene doğru çıkıntı yaparlar. Derindeki hücreler ise kübik şekilde sıralanmıştır. Boş mesanedeki kübik ve oval epitel hücreler mesane dolduğunda yassı epitel şekline dönüşür. Lamina propriya; mukoza altında yer alan ve submukoza tabakası olarak da adlandırılan yapıdır. Elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarları içerir. Mesane mukozası, kas tabakasına trigon dışında gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Bu nedenle boş mesanenin i yüzü plikalı ve buruşuk görünümdedir. Dolu mesanede duvarın genişlemesiyle bu kıvrımlar kaybolur ve mukoza düz olarak görülür. Trigon bölgesinde submukozanın bulunmaması ve mukozanın kas tabakasına sıkıca tutunması nedeniyle bu

bölge her zaman düz görünümündedir. Tunika muskularis; belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan kas liflerinden oluşmuştur. Detrusor olarak adlandırılan bu yapı mesane boynunda, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabaka olmak üzere, belirgin üç tabaka oluşturur. Longitudinal tabaka erkeklerde prostatik üretra distaline kadar uzanarak kısmen prostat yapısına katılırken, kadınlarda üretranın eksternal meatusuna kadar devam eder. Ortada yer alan sirküler tabaka ise mesane boynunda yoğunlaşır, üretraya uzanım göstermez. Tunika seroza; mesane ile birlikte diğer pelvik organların dış tabakası adventisya adı verilen membran ile sarılmıştır. İçerisinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur. Ancak bu tabaka gerçek bir seroza tabakası değildir (19,20,21).

2.2.2.Prostat Histolojisi

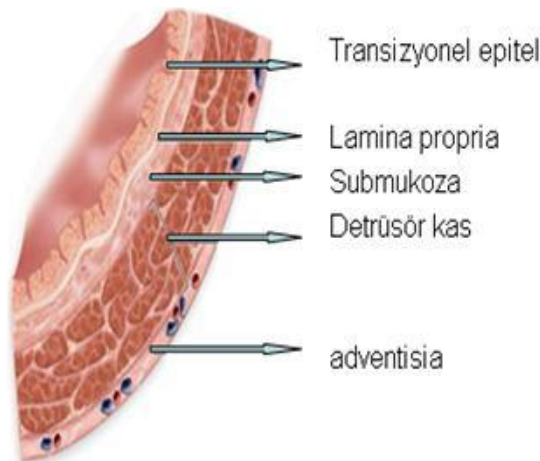
Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüm kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içerisinde, epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (15). Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

- 1.Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. PAP ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinilerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar.
- 2.Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAP ve PSA için boyanma göstermezler.
- 3.Transizyonel hücreler: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur.
- 4.Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur.

2.3.Anatomi

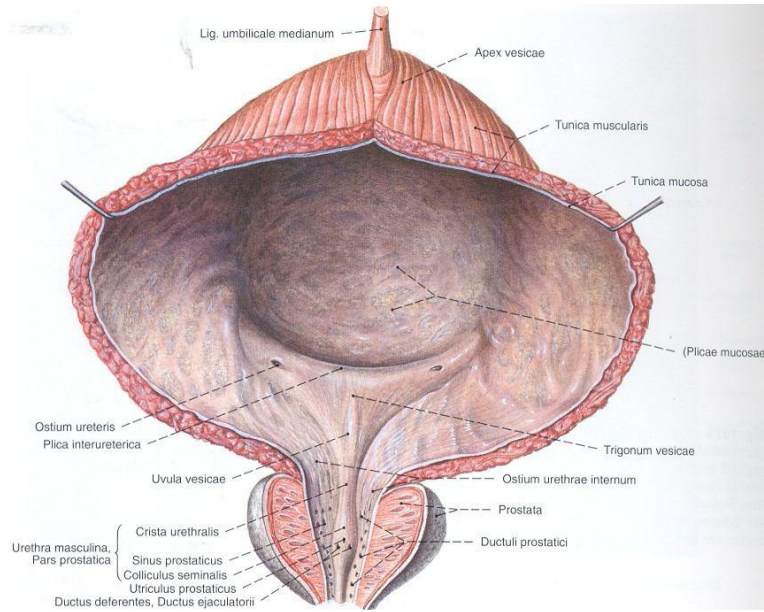
2.3.1. Mesane Anatomisi

Mesane, idrarın depolandığı yerdir ve erişkinlerde yaklaşık kapasitesi 500 ml'dir (22). Mesane, simfizis pubisin arkasında retzius boşluğuna yerleşmiştir . Boş mesane piramidal şekillidir. Mesanenin tepesi anteriorda simfizis pubisin üst kesimini işaret eder. Median umbilikal katlantı mesanenin tepesinden geçerek umbilikusa uzanır. Bu peritoneal katlantı urakus kalıntısı olan median umbilikal ligaman tarafından oluşturulur . Mesanenin tabanı ve posterior yüzeyi üçgen şekillidir. Üçgenin superolateral köşelerine üreterler açılır ve çizgi şeklinde görülür. İnférieur köşesinde yer alan internal üretral orifis mesanenin en alt noktasıdır. Mesanenin üst yüzeyi tamamen periton ile örtülüdür ve ileum segmentleri ile sigmoid kolona komşudur. Periton mesane üst yüzeyinin lateral kenarlarından pelvik duvara uzanır. Periton arkaya ve aşağıya doğru ilerleyerek rektovezikal (erkeklerde) ya da uterovezikal (kadınlarda) boşluğun ön duvarını oluşturur. Posterior yüzeyin alt kesimini rektumdan ayıran vas deferens, seminal veziküller ve rektovezikal fasyadır (23,24). Mesane doldukça mesanenin üst yüzeyi genişleyerek karın boşluğuna doğru uzanır. Periton örtüsü ön karın duvarının alt kesiminden çekilir ve mesane ön karın duvarı ile direkt temas eder. Mesanenin inferolateral yüzeyleri önde retropubik yağ yastığı ve pubik kemikler, daha arkada ise obturatuar internus ve levator ani kasları ile ilişkilidir. Mesane tam dolduğunda piramidal şeklini kaybederek ovoid hale gelir ve duvar kalınlığı 2 mm'dir (23,24). Mesane dört katmandan oluşur: en dışta bağ dokudan oluşan adventisya, düz kas tabakası, lamina propria (submukozal bağ dokusu) ve en içte mukozadır (24) (Şekil 1).



Şekil 1. Mesane duvarı katmanlarının görünümü

Mesanenin iç yüzeyi mesane dolduğunda düz bir zemin, boşaldığında ise katlantılar oluşturan, transizyonel hücreli epitel ile döşelidir (22). Mesane tabanının iç yüzeyini döşeyen mukozal membran alanına trigon denir. Trigonda mukoza alttaki kas tabakasına sıkıca yapışmış olduğundan mesane boş olsa bile düzdür. Trigonun üst köşeleri üreter orifislerine ve inferior köşesi ise internal üretral orifise karşılık gelir. Üreterler mesane duvarına oblik seyirle girerler ki bu yapı kapak benzeri işlev görerek mesane dolduğunda üreterlerden böbreğe doğru geri akımı önler. Trigonun üst kesimini sınırlayan bir kas katlantısı vardır. Bu kas katlantısı iki üreter orifisi arasında uzanır ve interüreterik katlantı olarak adlandırılır. Uvula vezika, üretral orifisin hemen arkasında yer alan ve prostatın median lobu tarafından oluşturulan bir kabarıklıktır (Şekil 2).



Şekil 2. Mesanenin orta düzlemde uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü

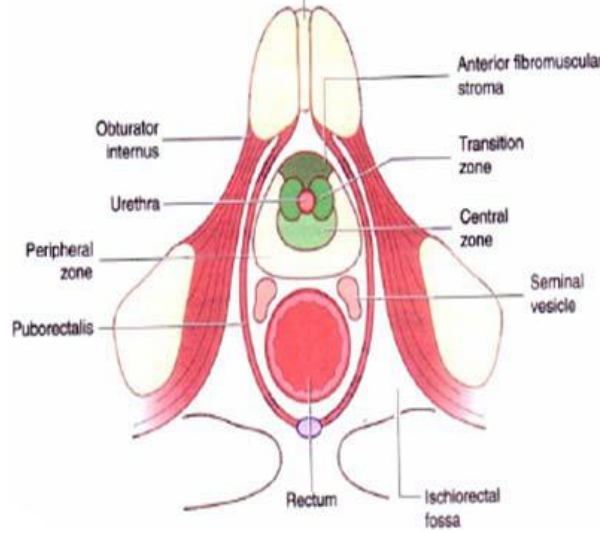
Mesanenin kas tabakasını düz kaslardan oluşan üç kat (iç ve dış longitudinal lifler ve ortada sirküler tabaka) olarak düzenlenen detrusor kası oluşturur. Mesane boynunda sirküler kas tabakasının kalınlığı artarak vezikal sfinkteri oluşturur (22,23). Mesane, temel olarak internal iliak arterin dalları olan inferior ve superior vezikal arterler tarafından beslenir. Obturator ve inferior gluteal arterlerin dalları, kadınlarda uterin ve vajinal arterlerin dalları da mesaneyi besler. Venöz drenajı inferolateral yüzeyine yerleşmiş vezikal venöz pleksus aracılığı ile internal iliak venleredir. Mesane lenfatikleri temel olarak internal ve ana iliak lenf nodu gruplarına drene olur (24). Mesanenin innervasyonunu inferior hipogastrik pleksus sağlar. Sempatik postgangliyonik lifler 1. ve 2. lumbal gangliyonlardan köken alır ve mesaneye hipogastrik pleksus aracılığı ile ulaşır.

Parasempatik pregangliyonik lifler 2, 3 ve 4. sakral sinirlerden oluşan pelvik splanknik sinirlerden köken alır; inferior hipogastrik pleksustan geçerek mesaneye ulaşır, mesane duvarında postgangliyonik nöronlarla sinaps yaparlar. Mesanenin afferent duyu liflerinin çoğu santral sinir sistemine pelvik splanknik sinirler aracılığı ile ulaşır. Bazı afferent lifler ise hipogastrik pleksusun sempatik sinirleri ile birlikte seyrederek spinal kordun 1 ve 2. lumbal segmentlerine girerler (22,23).

2.3.2. Prostat Anatomisi

Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir (25). Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfiz pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur (Şekil 3). Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (26). Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonvillier Fasyası ile ayrılır (27). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfiz pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. İnferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (25). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2,5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Epididimislerin devamı olan vas deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek birlikte ejakulator kanalları oluştururlar.

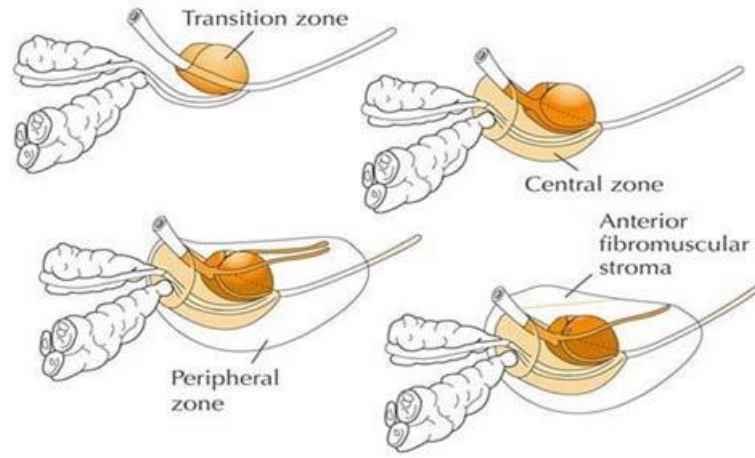
Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde veru montanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (26).



Şekil 3: Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

İlk olarak 1968 yılında McNeal'ın, daha sonra 1977 yılında Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir (Şekil 4). Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (17,18,28). Periferal zon, prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar. Apeks doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu ve hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Periferal zon prostat kanserinin en sık kaynaklandığı zondur. Periferal zonu santral zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferal zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir. Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapılu glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı zon olmakla birlikte prostat kanserinin %10'u bu zondan kaynaklanmaktadır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır. Anterior fibromusküler stroma, genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur.

Preprostatik sfinkter, veru montanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (18,27,28). Santral zon, glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulator 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 (29,30).



Şekil 4: Prostatın zonal anatomisi

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vesikula seminalislere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudendalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (29). Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni simfizis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudendal vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (27,28). Prostattan 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. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına

dökülerler (27,28). Kavernoöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernoöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (27).

2.4.Epidemiyoloji

2.4.1.Mesane Kanseri Epidemiyolojisi

Mesane kanseri ABD’de erkeklerde tüm kanserlerin %6’sını, kadınlarda ise %2’sini oluşturur (31). Yaşam boyu mesane kanseri gelişme olasılığı ABD’li bir erkek için %3,4; kadın için %1,1 olarak hesaplanmıştır (32). Mesane kanseri insidansı dünyada coğrafi bölgeler arasında yaklaşık 10 kat farklılık gösterir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da en yüksek, Asya ülkelerinde ise en düşük insidansa sahiptir (33). Bu fark sigara, endüstriyel ve diğer çevresel risk faktörlerine maruz kalma oranları ile açıklanabilir (34). Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (34). Mesane kanseri erkeklerdeki kanser ölümlerinin %2,9’unu ve kadınlarda ise %1,5’ini oluşturmaktadır. Beş yıllık sağ kalım oranları beyaz erkeklerde (%84) kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda (%54) daha anlamlıdır (35). Mesane kanseri genellikle ileri yaşlarda görülür. ABD’de tanı konulma yaşı 72’dir (32). Yeni tanı konulan hastaların yaklaşık %90’ı, 60 yaş ve üstündedir. Ancak mesane kanserinin daha erken yaşlarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Son 50 yılda mesane kanseri insidansı % 50 civarında artmıştır (34).

Ülkemizde, İzmir Kanseri Kayıt Merkezi’nin (KİDEM) 1996-2000 yılları arasında yaptığı çalışmaların verilerine göre mesane kanserinin görülme oranının 100.000’de 14,3 olduğu ve en sık rastlanan ürogenital malignite olduğu tespit edilmiştir (36).

Risk Faktörleri:

Sigara; Sigara içimi ve mesane kanseri arasındaki epidemiyolojik ilişki yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30-50’sinden sorumludur ve mesane kanseri gelişme riskini ortalama 2-3 kat artırır. Sigara içme süresi ve mesane kanseri arasında doğrusal bir ilişki vardır. Yirmi yıl sonunda risk yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar. Sigaraya başlama yaşının mesane kanseri gelişme riski üzerine etkisi tartışmalıdır. Daha erken yaşta sigaraya başlamanın mesane kanseri riskini artırdığı hipotezini destekleyen çalışmalar olduğu gibi, kanser riskini arttıran asıl nedenin sigara

kaynaklı karsinojenlere daha uzun süre maruz kalınması olduğunu düşündüren bulgular da mevcuttur (37,38). Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır. Kadınlar, sigara kaynaklı kanser riskine en az erkekler kadar duyarlıdır (39). Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli olarak kanser riski zamanla azalır. Başlangıçta ani ve hızlı bir düşüş olur. 1-4 yıl sonra ise mesane kanseri riski %30 azalır; ancak risk hiçbir zaman hiç sigara kullanmayan düzeyine inmez (34). Sigarayı bıraktıktan 25 yıl sonra bile risk hiç sigara kullanmayanlara göre hala yüksektir (40). Sigara, kimyasal karsinojenler ve reaktif oksijen türevlerinden zengin, kanserojen bir ajandır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, N-nitroz bileşikler ve ansatüre aldehitler sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (34). Horn ve ark. (41), aromatik aminlerin demetilasyonunu ve böylece potansiyel karsinojenlerin aktivasyonunu yaptığı bilinen sitokrom p450 A2 enziminin sigara ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Sitokrom p450 A2 enzim hızlı indüklenebilir bir enzimdir. Kafein içeren içeceklerle birlikte sigara kullanımı sonucunda indüklenebilir. Bu enzimin aşırı indüksiyonu ve aktivitesi erkeklerde büyük miktarda karsinojen aktivasyonuna predispozisyon oluşturur.

Mesleki ve çevresel etkenlere maruz kalma; Kanserojen etkili kimyasallara maruz kalma ve mesane kanser gelişimi arasında neden-sonuç ilişkisi ilk kez 19. yüzyıl sonlarına doğru sentetik boya sanayi çalışanlarında saptanmıştır. Cole ve ark., mesane kanserlerinin yaklaşık %20'sinin mesleki karsinojenlere maruz kalma sonucu oluştuğunu rapor etmişlerdir (42). Kamyon, otobüs ve taksi şoförlerinde mesane kanseri riskinde anlamlı bir artış belirlenmiştir (43). Egsoz dumanında bulunan karsinojenlere uzun süreli maruz kalmanın artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil ürünlerinde kullanılmakta olan 4-aminobifenil, 2-naftilamin, benzidin, 2-kloro-anilin ve ortotolidinin insanlar için kanserojen özellik taşıdığı öne sürülmüştür. Aromatik amin metabolizmasından doğan bu moleküllerin DNA mutasyonuna neden olarak mesane kanserinde riski artırdıkları gösterilmiştir (44).

Şistozomiazis; Kronik şistozomiazis mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve klinik kanser gelişimine neden olmaktadır. Şistozomiazis ve mesane kanseri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Şistozomiazisin endemik olduğu olduğu bölgelerde mesane kanseri çok sık olarak görülmektedir (45). Schistosoma Haematobium enfeksiyonu özellikle Nil nehri boyunca, Mısır'da ve Afrika'nın bazı bölgelerinde yüksek oranda izlenmektedir (46). Şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserinde baskın histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur. Şistozomiazis ile ilişkili karsinogenezin, kronik inflamasyonun indüklediği hatalı genetik değişimlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (34).

Şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserleri sıklıkla p53 ve siklin bağımlı kinaz inhibitör tümör baskılayıcı gen mutasyonları ile ilişkilidir (47).

Kronik sistit; Kalıcı kateter ya da taş varlığında oluşan, kronik sistitin mesanede skuamöz hücre karsinomu gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunların %80'inin skuamöz hücreli kanser olduğu bildirilmiştir (49). Enfekte idrarda oluşan nitrozaminler, kolayca nitrik oksit radikallerine dönüşerek DNA hasarına yol açarlar. Ayrıca, lokal inflamasyon unsurları anjiyojenik büyüme faktörlerini, sitokinleri ve proteazları aktive ederek tümör progresyonunu kolaylaştırabilir (50).

Fenasetin; Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından 5-10 yıllık süre içinde 5-15 kg tüketmek renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (51).

Analjezik suistimali kapillerosklerozis denilen subepitelyal kapillerler çevresinde bazal membranın kalınlaşmasına neden olur ve renal pelvis tümörlü hastaların %15'inde bildirilmiştir (52).

Yapay tatlandırıcılar; Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakkarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozda kullanılması halinde mesane karsinogeni olduğu gösterilmiştir; insanlarda yürütülen çalışmalarda yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (53).

Arsenik; Arseniğe maruz kalma, genellikle içme suyu veya inhalasyonla gerçekleşir. Arsenik içeriği yüksek olan içme suyunun, deride ve mesanede kanser oluşturabileceği gösterilmiştir (54). Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kromozomal değişiklikler ve DNA tamir mekanizmalarındaki aksamadan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (34). Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki vardır (55).

Kalıtım; Mesane kanserli olgularda kalıtımın rolünü araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kiemenev ve ark. (56) İzlanda'da 1983 ve 1992 yılları arasında transizyonel hücreli kanser tanısı almış 190 hastanın 12000'den fazla akrabasının kayıtlarını incelemişlerdir. İncelemede transizyonel hücreli karsinom gelişme riskinin hastaların akrabalarında hafif düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda, birinci derecede akrabalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum direkt bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir. Farklı bir çalışmada ise Kantor ve ark. (57) artmış ailevi riskin özellikle primer olarak sigara içen

akrabalarda artmış olduğunu saptamışlardır. Kanser hücrelerini normal hücreden ayıran en önemli özellik hücre döngüsünün sağlıklı işlememesidir. Sağlıklı hücrede döngüyü siklinler ve siklin bağımlı kinazları kontrol eden proteinler düzenlemektedir (58). Tümör baskılayıcı genler ve bu genlerin kodladıkları proteinler hücre döngüsünün G0/G1 kontrol noktasına etki etmektedirler (59). Mesane kanserinin patogeneğinde rol aldığı öne sürülen bazı genler ya da belirteçler; RB Geni, H-ras Geni, p53, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve bcl-2'dir.

2.4.2.Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri; Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (60,61,62,63). Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir. 2008 yılında ABD'de 186.320 yeni prostat kanser vakası ve 28.660 hastanın da prostat kanserinden ölmesi beklenmektedir (62). Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin % 9,7'sini oluşturmaktadır. ABD'de prostat kanseri insidansı yıllık olarak; 1975-1985 yılları arasında %2,3; 1985-1989 yılları arasında %6; 1989-1992 yılları arasında %18,4 artış gösterirken; 1992-1995 yılları arasında ise %14 azalma göstermiştir (64). ABD'de yapılan araştırmalarda Afrikalı Amerikan erkeklerinde prostat kanseri insidansının, beyazlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise sıklık en azdır (65).

İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin (KİDEM), 1996-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarının verilerine bakıldığında, prostat kanserinin erkeklerde 100.000'de 10,2 oranı ile ülkemizde en sık görülen 6. kanser ve 2. en sık ürogenital malignite olduğu tespit edilmiştir (36).

Risk Faktörleri:

Yaş: Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75'inden fazlası 65 yaşın üzerindedir (60,65,66). 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada % 0,5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30'u, 50 yaşındaki erkeklerin %50'si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) prostat kanserine sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %1'in altındadır (62). Japonlarda ve Amerikan beyaz popülasyonunda, prostat kanserinin histolojik formunun yaşla uyumlu insidansı hemen hemen aynı iken, Amerika'ya göçen Japonlarda insidans giderek artmakta ancak

Amerika'da doğanların oranına hiçbir zaman yaklaşamamaktadır. Ayrıca Asya'daki diyet batılılaşıkça prostat kanseri insidansı dünyanın bu bölgesinde artma göstermektedir (66).

Coğrafi Özellikler: Prostat kanseri insidansı etnik populasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1,9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek orandadır (yıllık olarak 137/100.000) (61,62,66).

İrk: Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık 1,5 kat daha fazladır (60,66).

Heredite ve Genetik: Prostat kanserinin başlangıç ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişme riski etkilenen akrabaların sayısı ve onların teşhis anındaki yaşı ile ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa risk 2 kat, iki-üçünde mevcutsa risk 5-11 kat artmaktadır. Prostat kanseri için güçlü aile hikayesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler (60,62,65). Prostat kanserlerinin %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır (60,65). İsveç ve ABD'de yaşayan, prostat kanseri açısından yüksek riskli 91 ailenin genetik incelemesi, 1. kromozomun uzun kolunda bir major hassasiyet bölgesi (1q24-25) bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu kişilerde prostat kanseri daha erken yaşta görölmektedir (65,66).

Hormonal Faktörler: Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler (60,62,66). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır (62,65).

Diyet: Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (65). Yüksek miktarlarda alfa-linolenik asit (poliansatüre yağ asitidir, sebzelerde ve süt ürünlerinde bulunur) ve kalsiyum (Ca) alımının prostat kanseri ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Günlük 600 mg veya daha fazla Ca alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az Ca alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksektir (62). Kırmızı etin fazla tüketimi prostat kanseri ile ilişkilidir. Yüksek ısıda pişirme, heterosiklik aminler gibi çok güçlü karsinogenlerin oluşumu ile sonuçlanır (62). Asya ülkelerinde prostat kanserinin düşük oranda görülmesi, diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavinoidler) alımıyla açıklanabilir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve prostat kanseri riskini azaltır. Domates bazlı ürünlerin sık alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Domates karotenoid ve potent antioksidan olan lycopene içerir. Lycopene,

prostatın oksidatif hasarında bir azalma yapar (62,65). Selenyum tümör oluşumunu; antioksidan etki, immün sistemin uyarılması, apoptozun indüklenmesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle engeller. Bir çalışmada vitamin E (alfatokoferol) alan hasta grubunda, almayanlara göre prostat kanser insidansı ve mortalitesinde azalma saptanmıştır (62,65,66).

2.5.Histopatoloji

2.5.1.Mesane Kanseri Histopatolojisi ve Evreleme

2.5.1.1.Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. Üretelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamoz metaplazi) ya da glandüler (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücrel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's nestleri lamina propriada yerleşmiş benign görümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestlerinde, yuvanın merkezindeki üretelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glanduler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis, adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (67).

2.5.1.2. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma insitu (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli; normal epitelyal polaritede saptanmayan, bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir. Cheng ve arkadaşları orta derecede displaziye sahip 26 hastanın 4'ünde (%15) yüksek dereceli ürotelyal kanser tespit etmişlerdir (68).

2.5.1.3. İverted Papillom

İverted papillom kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstrüksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromusküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İverted papillomaların malign dönüşümü nadir olarak bildirilmiştir

(69). Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır.

2.5.1.4. Nefrojenik Adenom

Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birliktedir. Mezonefrik adenokarsinom nefrojenik adenomanın malign karşılığıdır.

2.5.1.5. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akantozis), sellüler atipi ve displazi ile karakterize bir metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilebilir.

2.5.1.6. Psödosarkom (Postoperatif iğ hücreli nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan bir kaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur.

2.5.1.7. Ürotelyal Karsinom

2.5.1.7.1. Karsinoma in situ (CİS)

Yüzeyel, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. CİS asemptomatik olabilir veya dizüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlara sebep olabilir. Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır. Erkeklerde daha sık görülür. Semptomlar prostatizm, üriner sistem enfeksiyonu veya nörojenik mesane veya interstisyel sistit şeklinde yanlış yorumlanabilir. CİS, nadiren iyi diferansiye yüzeyel mesane kanserli olgularda görülse de %25 veya daha fazla oranda yüksek dereceli yüzeyel mesane kanserlerinde bulunur.

Karsinoma in situlu olgular yüksek tümör rekürens hızı gösterirler. %20-75 oranında yüksek dereceli kasa invazyon gösteren kanserler meydana gelir. Bunun yanında multipl

tümörlü olgular da daha sıktır (70). Daha önceleri radikal sistektomi önerilirken daha sonraki çalışmalar uzun klinik seyri olduğunu ve intravezikal tedaviye cevap verdiğini göstermiştir. En etkili intravezikal ajan da Bacille Calmette-Guerin'dir (BCG). Hastaların %70'inde tam yanıt almak mümkündür. Radyoterapi ve sistemik kemoterapinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (70).

2.5.1.7.2. Değişici Epitel Hücreli Karsinom

Mesane kanserlerinin %90'dan fazlası değişici epitel hücreli karsinomdur. Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış, mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazalden yüze anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler. Bu tablo enflamatuvar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir (70). Değişici epitel hücreli karsinomlar; papiller, infiltratif, nodüler, mikst ya da intraepitelyal (karsinoma in situ) şekilde görülebilir. En sık olarak trigon ve mesane tabanı bölgesinde yerleşmesine rağmen, mesane içinde herhangi bir yerde gelişebilir. Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur (70).

2.5.1.7.3. Skuamoz hücreli karsinom

Skuamoz hücreli karsinomlar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateter kullanımı, mesane divertikülü gibi olayların neden olduğu kronik mesane irritasyonu sonucu meydana gelir. Bunların çoğu paraplejik olgulardır ve paraplejik olguların %80'inde mesanede skuamoz değişiklikler vardır, bunların da yaklaşık %5'inde skuamoz hücreli karsinom gelişir. Genellikle prognoz kötüdür. Çünkü tanı konulduğunda hastalık çoğu kez ileri evrededir. Ayrıca skuamoz hücreli karsinomun bilharzial mesane kanserleri olarak bilinen ve Schistosoma haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen bir tipi daha vardır. Bu olgularda ortalama yaş daha düşüktür ve hastalık nispeten daha selim seyredir. Skuamoz hücreli karsinomlar mesane karsinomlarının %1-7'sini oluşturmakla beraber Schistosoma haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak Mısır'da %75 sıklıkla görülür (70).

2.5.1.7.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinoma primer mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur.

Üç kategoride incelenir;

1-) Primer vezikal

2-) Urakal

3-) Metastatik

Ayrıca adenokarsinomlar intestinal üriner konduitlelerde, augmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomili olgularda ortaya çıkar. Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türü metastatik olanlardır. Primer odak rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir (70).

2.5.1.8. Mesane Kanserlerinde Klinik Evreleme

Mesane kanserinin tedavisini ve prognozunu tayin edebilmek için klinik olarak tümörün lokalizasyonunun, mesane duvarına infiltrasyon olup olmadığının, infiltrasyon varsa derinliğinin, lokal veya uzak metastazlarının olup olmadığının bilinmesi yani tam olarak evrelendirilmesi gereklidir. 2002 yılında UICC (Union International Contre le Cancer) tarafından kabul edilen tümör-nodül-metastaz (TNM) sınıflandırması (Tablo I), geniş ölçüde kabul görmüştür (70).

Tablo I: Mesane Kanserinde TNM 2002 Sınıflaması

T (Primer tümör)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Noninvazif papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu tutar
T2	Tümör kası tutar
T2a	Tümör yüzeysel kası tutar (İç yarı)
T2b	Tümör derin kası tutar (Dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutar
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (Mesane dışı kitle)
T4	Tümör şu dokulardan her hangi birini tutar: prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Prostat, uterus veya vajeni tutar
T4b	Pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar
N (Lenf nodları)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük boyutu 2cm veya altında tek bir lenf nodu metastazı
N2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ama 5 cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı veya her biri 5cm'den büyük olmayan çok sayıda lenf nodu metastazı
N3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı
M (Uzak metastazlar)	
Mx	Uzak metastazlar değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

2.5.1.9. Mesane Kanserinde Histolojik Dereceleme

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nce (ISUP) 1998'de, non-invaziv ürotelyal tümörlerin yeni bir sınıflandırması teklif edildi (1998 WHO/ISUP sınıflandırması). Bu yeni sınıflandırma sistemi WHO tarafından 2004'de yayınlandı (Tablo II). Çeşitli derecelerin ayrıntılı histolojik tanımlanması, spesifik sitolojik ve yapısal kriterlerin kullanılması, WHO/ISUP sınıflandırmasının önemli bir katkısıdır. Yeni WHO/ISUP sınıflandırması, düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar (PUNLMP) ile düşük derece ve yüksek derece ürotelyal karsinomları ayırt etmektedir. PUNLMP, malign sitolojik özellikleri olmayan, ama normal ürotelyal hücrelerin papiller bir konfigürasyonda gözlemlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır (71).

Tablo II. WHO ve International Pathology Consensus Committee Tarafından Yapılan Histolojik Sınıflama; 1973 ve 2004

1973 WHO derecelemesi: Ürotelyal papillom Derece 1: iyi diferansiye Derece 2: orta derece diferansiye Derece 3: kötü diferansiye
2004 WHO derecelemesi: Ürotelyal papillom Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar Düşük derece papiller ürotelyal karsinomlar Yüksek derece papiller ürotelyal karsinomlar

2004 WHO/ISUP derecelendirmesinde tümörlerin sınıflandırılması, PUNLMP ve ürotelyal karsinomlar içinde sadece iki dereceyi içerir: Düşük derece ve yüksek derece, (Tablo II). Orta grup elimine edilmiştir; bu grup ve PUNLMP, 1973 sınıflandırmasında çelişki konusuydu. Risk potansiyeline göre tümörü daha iyi sınıflandırdığından 2004 sınıflandırması kullanımı desteklenmektedir. Bununla beraber, 2004 sınıflandırması daha fazla klinik çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, daha doğru bir derecelendirme için her iki sınıflandırmanın birlikte kullanılması önerilmektedir (72).

2.5.2 Prostat Kanserinde Histopatoloji ve Evreleme

Prostat kanserleri birkaç formda karşımıza çıkabilmektedir; latent prostat kanseri olarak tanımlanan formda düşük histolojik dereceli ve biyolojik olarak agresif olmayan kanser mevcuttur. İnsidental kanser ise benign patolojiler nedeniyle yapılan transüretal rezeksiyon sonrası olguların patoloji spesimenlerinde prostat kanserine rastlanmasıdır. Bu olgular dışındakileri, klinik prostat kanseri oluşturur. Burada kanser tanısı klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda ortaya çıkan, prostat kanseri şüphesiyle yapılan prostat biyopsileriyle konur. Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir ve %70 oranında periferik zondan, %5-15 oranında santral zondan, geri kalanı ise transizyonel zondan köken alır.

Tablo III: Prostat Kanserinin Histolojik Sınıflaması

EPİTELYAL TÜMÖRLER	STROMAL TÜMÖRLER	SEKONDER TÜMÖRLER
Adenokarsinom	Rabdomyosarkom	Mesaneden doğrudan invazyon
Müsinöz Adenokarsinom	Leiomyosarkom	Kolon adenokarsinomundan invazyon
Saf duktal karsinom		Metastaz (akciğer ca, melanom)
Transizyonel hücreli karsinom		Lenfoma
Nöroendokrin karsinom		

2.5.2.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN)

Yapısal olarak benign, sitolojik olarak atipik hücrelerle döşeli büyük duktus ve asinüslardan oluşur. Hücresel kalabalıklaşma ve sıralanma artışı; nükleer büyüme, pleomorfizm ve nükleus belirginliği esas alınarak düşük gradeli (derece) ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrılır. Yüksek dereceli olanlarda nükleol belirgindir. PİN'de glandlarda lümen içine olan papiller projeksiyonlarda, fibrovasküler kor mevcut değildir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinle bazal hücrelerin pozitif boyanması ile karsinomdan ayrılır (73,74,75). Yüksek dereceli PİN; orta ve kötü diferansiye prostat adenokarsinomlarının çoğunda görülür. Özellikle transizyonel zonda meydana gelen iyi diferansiye adenokarsinomlarla birlikte görülmez (76). Eskiden daha çok PİN 1, PİN 2, PİN 3 olarak sınıflandırılırken son zamanlarda PİN 1 düşük dereceli, PİN 2 ve PİN 3 yüksek dereceli olarak sınıflandırılmaktadır.

2.5.2.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)

Tanı alanındaki ilerlemeler (PSA testi ve TRUS) prostat biyopsilerinde yoğun artışa neden olmuştur. Bu durumda patoloğlar “tanısı karsinom olmayan fakat şüpheli olan” küçük glandüler formasyonlar sorunu ile daha sık karşı karşıya kalmaktadır (77,78,79). Prostat iğne biyopsilerinde, kesin özellikler bulunduğunda, tanı kanser olarak yazılır, ancak tanı için yeterli özellikler yoksa “atipik, kanser için şüpheli” şeklinde yazılabilir (80,81). Prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %4-6’sında benign ve malign ayırımı güvenilir bir şekilde yapılamaz (82). Atipi tanısı alan olguların %50’sinde biyopsi tekrarlanır. Tekrar biyopsi için en doğru yaklaşım; başlangıçta atipi tanısı alan bölgelerden 3 kor biyopsi, komşu alanlardan 2 kor biyopsi ve diğer yerlerden 1 kor biyopsi alınması şeklindedir (80,81,83,84). Bazı çalışmalarda böyle olguların tekrar biyopsilerinde %60’dan fazla oranda karsinom görülmüştür (77,85). Karsinom tanısında ilk adım, kanser için şüpheli yapısal patternin saptanmasıdır. Karsinom tanısı için ana kriterler; infiltratif pattern gösteren küçük glandlar ve PİN’e göre daha büyük ve/veya düzensiz kribriform glandları içeren yapısal patternler ile nükleer büyüme ve nükleolus belirginliğidir. Minör kriterler ise; hafif mavi müsinöz sekresyon, pembe amorf sekresyon, mitotik figürler, kristaloid, komşuluğunda yüksek dereceli PİN olması, amfofilik sitoplazma ve nükleer hiperkromazidir (86). Genel olarak karsinom tanısı için üç veya daha fazla glandın yukarıdaki kriterleri göstermesi gerektiğine inanılmakla birlikte nadiren tek neoplastik glandın varlığında da yapısal, sitolojik ve diğer karsinom özellikleri yeterli ise tanı konulabilir. ASAP, prostatın santral ve transizyonel zonunun değil, PİN ile birlikte dorsoperiferal zonunun bir lezyonudur (79,87). ASAP konusunda kesin olan tek nokta; bu tanıyı alan hastaya ikinci biyopsinin yapılması gerekliliğidir (83,88,89).

2.5.2.3. Prostat Adenokarsinomunda Evreleme

Prostat karsinomunun evrelemesinde iki amaç vardır: Prognozu tayin etmek ve hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi belirlemek (90). Prostat karsinomu için yapılan TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) ortak verilerine dayanmaktadır (91). Bu verilere göre “p” ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmasını simgeler (pTNM). Klinik evreleme, genellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından, PRM, serum tümör belirleyicileri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemleri ile hastalık yayılımının değerlendirilmesidir. Patolojik evreleme ise makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayandırılır (92). Patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik

evrelemeden daha faydalıdır. Çünkü tümör hacmi, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verir (90,93).

Tablo IV: Prostat Karsinomunda Klinik Evreleme

Primer tümör (T)	Klinik
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1 T1a T1b T1c	Palpasyonla ya da görüntüleme yöntemleri ile klinik olarak belirgin olmayan tümör Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha fazlasında tümör Yükselmiş PSA gibi nedenlerle yapılan iğne biyopsilerinde saptanan tümör
T2 T2a T2b T2c	Prostat içinde sınırlı tümör* Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör Bir lobun yarısından fazlasını tutan fakat iki lobu tutmayan tümör Her iki lobu tutan tümör
T3 T3a T3b	Prostat kapsülü boyunca yayılan tümör** Eksrakapsüler yayılım (tek ya da iki taraflı) V. seminalis (lere) yayılan tümör
T4	Tümör, v. seminalis dışındaki komşu yapılara da fikse olmuş veya yayılmıştır (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar).

* İğne biyopsisi ile bir ya da iki lobda saptanan tümör, palpe edilemiyor ya da görüntüleme ile güvenilir olarak gösterilemiyorsa T1c olarak sınıflandırılır

** Prostat apeksine ya da kapsül içine invazyon (dışına değil), T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.

Tablo V: Prostat Karsinomunda Patolojik Evreleme

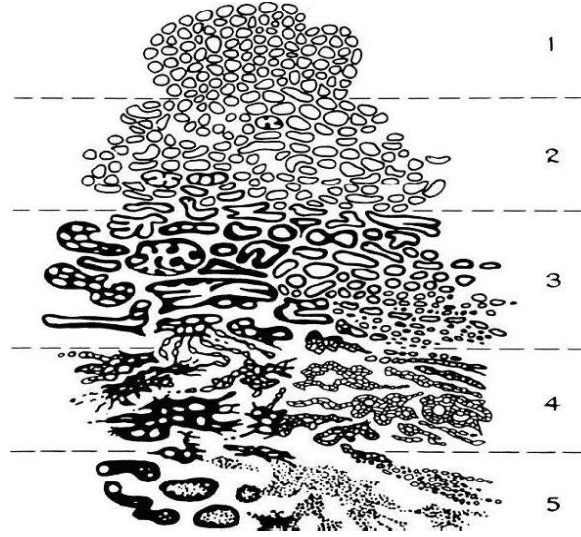
Primer tümör (T)	Patolojik (pT)
pT2*	Organa sınırlı
pT2a pT2b	Tek taraflı, bir lobun yarısını veya daha azını tutan Bir lobun yarısından fazlasını tek taraflı tutan fakat her iki lobu tutmayan
pT2c	Çift taraflı hastalık
pT3 pT3a pT3b	Kapsül dışına yayılım Kapsül dışına yayılım V. seminalis invazyonu
pT4	Mesane, rektum invazyonu

* Patolojik T1 evrelemesi yoktur

2.5.2.4. Prostat Adenokarsinomunda Derecelendirme

Prostat adenokarsinomunun değerlendirilmesinde birçok derecelendirme sistemi mevcut olmasına rağmen, en çok kabul gören Gleason derecelemesidir. Gleason sistemi; tümörün küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin, stroma ile ilişkisine dayanır. Sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde rol oynamaz. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal paternler belirlenip, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. 1 en iyi diferansiyasyonu, 5 en kötü diferansiyasyonu gösterir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilir. Tümör tek bir histolojik paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Gleason skoru, 2'den (1+1=2), 10'a kadar (5+5=10) değişir (91,94,95,96). Gleason derecelendirme sisteminde skor

gruplandırılması; 2-4 (düşük derece), 5-7 (orta derece) ve 8-10 (yüksek derece) olarak 3'lü grup şeklinde yapılmıştır (97,98). Son çalışmalar; Gleason skor 7 kanserin, 5 ve 6'ya göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 2-4 (iyi diferansiyasyon), 5-6 (orta diferansiyasyon), 7 (orta-az diferansiyasyon), 8-10 (az diferansiyasyon) şeklindeki gruplandırma daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (80,94,99).



Şekil 5: Gleason Dereceleme Sisteminin Şematik Diyagramı

2.6.Tanı

2.6.1. Prostat Kanserinin Tanısı

2.6.1.1. Prostat Kanseri Semptomları

Günümüzde lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken, lokal ileri evrede nüks oranları artmakta, metastatik hastalıkta ise şifa mümkün olmamaktadır. İlerlemiş prostat kanserinin tedavisi ile ilgili olarak ortaya konan tedavilerin etkinliği kısıtlıdır. Bu sonuçlar etkin bir tedavi için hastalığın erken tanısı gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Son yıllarda özellikle tarama çalışmalarının artmasıyla prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri de oldukça değişmiştir. Önceki yıllarda prostat kanserli hastalar, ileri evre hastalık nedeni ile kilo kaybı, kemik ağrıları, yorgunluk ve üriner retansiyon ile başvururlarken; son zamanlarda asemptomatik olarak saptanan veya erken evrelerde yakalanan olgu sayısı artmaktadır. Prostat kanserinde semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve nonspesifiktir. Serum PSA analizinin 1980'lerden sonra yaygın kullanımıyla prostat kanseri tanısında büyük artış belirlenmiş ve evre göçü yaşanmıştır. Rutin olarak yapılan

prostat muayenesi ve PSA tetkiki asemptomatik olguları tanımakta ve prostat kanserine bağlı mortaliteyi büyük oranda azaltmaktadır (100). Prostat kanseri, genellikle prostatın periferik zonundan kaynaklanır ve bu zon üretraya uzak olduğu için erken evrede alt üriner sistem yakınmaları yoktur. Prostat kanserine bağlı semptomların varlığı, genellikle hastalığın lokal ileri evre ya da metastatik olduğunu düşündürür. Prostatın üretraya veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve irritatif semptomlara yol açar. Tümörün lokal progresyonu ve ejakulator kanalların obstrüksiyonu hematospermiye ve sperm volümünün azalmasına yol açar. Erektile disfonksiyon gelişen hastalarda tümörün kapsül dışına yayıldığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünülmelidir. Metastaz ile iskelet sisteminin tutulması kemik ağrısı, kemik iliğinin tutulması ile de anemi gelişebilmektedir. Pelvik lenf nodlarının invazyonu sonucu büyüyen lenf nodlarının iliak damarlara bası yapması sonucu alt ekstremitelerde ödem gözlemlenebilir. Daha az sıklıkla, kanser hücrelerinin periüretral lenfatikler boyunca yayılımı retroperitoneal fibrozise sebep olabilir. Ektopik hormon salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagülasyon tespit edilebilmektedir (101).

2.6.1.2 Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal muayene prostat kanseri tanısında en basit ve en güvenli araçtır. Erken tanı ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'de patoloji saptanan erkeklerde PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde serum PSA değeri, eşik değer olarak kabul edilen 4 ng/ml'nin altındadır (102).

2.6.1.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan en önemli tümör belirleyicisidir. Wang 1979 yılında, yalnızca prostat dokusuna spesifik bir protein bularak buna PSA adını vermiştir (103). PSA'yı kodlayan gen 19. kromozomda (19q13) bulunmaktadır. PSA'nın yarı ömrü 3 gün kadardır. Dolayısıyla radikal prostatektomi ile prostatın tamamı çıkarıldığında PSA'nın ölçülemez düzeylere düşmesi birkaç hafta alacaktır. Serum PSA düzeyinin yükselmesi, prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu prostatik dokudan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu duruma prostat hastalıkları neden olabileceği gibi, çeşitli prostat manipülasyonları da (prostat masajı, prostat biyopsisi) neden olabilir. Bunun yanında prostat kanserine veya selim prostat hiperplazisine yönelik hormonal

tedaviler PSA seviyesini düşürmektedir. Alfa-1 adrenerjik blokerlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir (104,105).

2.6.1.4. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat kanserinin tanısında ve prostat bezinin anatomik yapısının değerlendirilmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ve beraberinde alınan prostat biyopsileri ile prostat kanserinin yüksek oranlarda tanısı mümkün olmuştur. Wild ve Reid 1955 yılında, ilk defa transrektal ultrasonografiyi kullanmışlardır. 1968 yılında da Watanabe'nin pratik uygulamaları ile etkili bir şekilde klinik uygulamaya sokulmuştur. TRUS'un prostat kanseri tanısında duyarlılığı %80, özgüllüğü %60'tır (106).

2.6.2. Mesane Kanserinin Tanısı

2.6.2.1. Erken Teşhis Ve Semptomlar

Mesane kanserinde semptomların erkenden fark edilmesi, daha iyi bir prognoza giden yolun anahtarıdır. Toplum geneli ve ilk basamak sağlık hizmeti veren doktorlar için hazırlanan bir eğitim programı, erken teşhis açısından son derece önemlidir. Hematüri, mesane kanserinin en sık karşılaşılan bulgusudur. Ancak hematürinin derecesi, mesane kanserinin yayılma derecesiyle bağdaşmaz. Hematüri, makroskobik olabileceği gibi, rutin analizler sırasında fark edilen mikroskobik hematüri şeklinde de olabilir. Ancak ne şiddetle olursa olsun her hematüride, buna yol açabilecek daha başka nedenler (böbrek taşı, bakteriyel sistit) bulunsa bile, hematürinin mesane kanserinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını mutlaka araştırmak gerekir (107,108). Mesane kanseri ayrıca, miksiyon irritabilitesiyle ilgili semptomlarla da kendini gösterebilir. Böylece hasta sıkışma hissinden, dizüriden ve sık sık tuvalete gittiğinden şikayet edebilir. Bu semptomlar genellikle daha çok, bakteriyel sistit lehinedir ama bakteri kültürlerinin negatif gelmesine rağmen bu semptomların, hematüriyle birlikte veya hematüri olmaksızın devam etmesi, karsinoma insitu (CİS) dahil mesane kanserlerinin mevcut olup olmadığının, zaman kaybedilmeden araştırılmasını gerektirir. Asemptomatik mikroskobik hematüri karşısında ne yapılacağı, yaşı 50'nin üzerinde bulunan ve bu durumda mutlaka bir ürolog tarafından muayenesi zorunlu olan hastalar dışında, henüz net değildir (109,110). Asemptomatik hematürisi olan, 50 yaşından daha ileri yaştaki hastalarda, arka planda habis bir nedenin bulunma insidansı, yaklaşık %5'dir. Söz konusu oran, semptom veren mikroskobik hematüride ise %10 kadardır (111). Pozitif tahmin değerinin kitle taramaları yapılmasını

gerektirmeyecek kadar düşük (5/1000) olması nedeniyle asemptomatik hematüri taramaları önerilmemektedir (110,112,113). Ancak mesane karsinojenleriyle temas eden ve sigara içen kişilerde rutin mikroskopik hematüri taraması gerekebilir (114).

2.6.2.2.Fizik Muayene

Rektal tuşe ve iki elle gerçekleştirilen pelvis palpasyonu dahil fizik muayene, hematüri vakalarında önerilmektedir.

2.6.2.3.Görüntüleme

İntravenöz Pyelografi (İVP): Büyük tümörler, dolum defekti olarak görülebilir ya da invaziv tümörlerde, dolum sırasında mesane duvarının simetrik olarak genişlemesini kısıtlayabilir. Kalikslerde, pelvis renaliste ve üreterlerde, dolum defektlerini ve hidronefrozu ortaya çıkarmak amacıyla İVP kullanılabilir. Bu patolojiler, üreter kanserini veya üreter orfisindeki, kas tabakasını istila etmiş mesane kanserini işaret ediyor olabilir. Bu yöntemle elde edilen önemli bulgu sayısının az olması nedeniyle İVP'nin rutin olarak yapıp yapılmaması, şimdilerde tartışma konusudur (115).

Ultrasonografi: Alerjiye yol açabilen kontrast madde kullanılmasına ihtiyaç bırakmaması ve aynı zamanda kullanılan duyarlı transduserlerin, üst üriner kanal ve mesanenin daha iyi görüntülenmesinin sağlanması nedeniyle gittikçe daha sık kullanılmaktadır. Transabdominal ultrasonografide böbrek kitlelerini görmek, hidronefrozu ortaya çıkarmak ve mesanedeki lümen içi dolum defektlerini görüntülemek mümkündür. Direkt karın filmleriyle birlikte bu yöntemin, hematüri nedeninin teşhisinde İVP kadar doğru sonuç verdiği ve mesane tümörlerinin teşhisinde daha fazla işe yaradığı bulunmuştur (115).

Bilgisayarlı Tomografi: Lenf nodlarındaki büyümenin değerlendirilmesine olanak tanıyabilir; ancak hastalığın mikroskopik yönleri hakkında, güvenilir bilgi veremez. Bu nedenle yöntemin, lenf nodu metastazlarını ortaya koyma konusundaki duyarlılığı düşüktür. Bu durumda bilgisayarlı tomografi daha çok, büyük lenf nodu ve olası karaciğer metastazlarının ortaya çıkarılmasında kullanılabilir (116).

Kemik Sintigrafisi: İnfiltratif tümörlerde total sistektomi öncesi rutin olarak kemik sintigrafisi yapılmasının klinikteki önemi, alkalin fosfataz düzeyi yükselmiş veya kemik ağrıları olan hastalar dışında, net değildir (117).

2.6.2.4.İdrar Sitolojisi

Hastanın yaptığı idrarda veya mesane barbutajıyla elde edilen idrar örneğinde dökülmüş kanser hücrelerinin aranması, yüksek gradeli bir malignite veya CİS mevcut olduğunda özellikle faydalıdır. Grade 3 ve CİS için sensitivite %90'dan fazladır. Düşük grade ve stage için sensitivite ve spesifisite düşüktür (118). İncelenecek idrar örneği, sabah yapılan ilk idrardan alınmamalıdır. İdrar sitolojisi bulguların pozitif olması, üst idrar yolu veya mesane görüntüleme tetkiklerinin sonucu negatif gelmiş bile olsa; idrar yolundaki başka bir yerde, örneğin kalikslerde, ureterlerde kanser mevcut olduğunu gösterebilir. Dahası, idrar sitolojisinin negatif sonuçlanması, düşük gradeli bir mesane tümörünün bulunma olasılığını kesin olarak uzaklaştırılmaz (119,120).

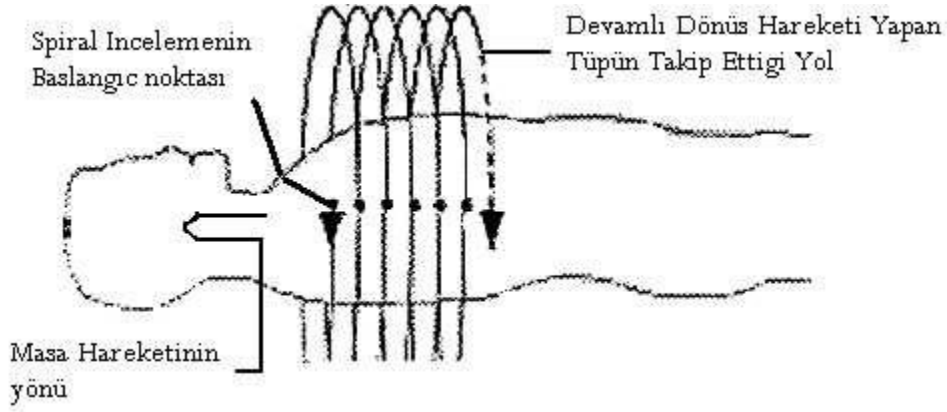
2.6.2.5.Sistoskopi ve TUR

Mesane kanserinin kesin teşhisi, mesanenin sistokopiyle muayenesi ve rezeksiyonla alınan lezyonun patolojik değerlendirilmesiyle mümkündür. Sistoskopi başlangıçta, hastada mesane kanseri değerlendirilmesi yapılırken, anestezi kullanılmaksızın gerçekleştirilebilir. Daha önceki görüntüleme tetkiklerinde mesane kanseri görülmüşse ya da idrar stolojisi pozitif sonuç vermişse, teşhis amacıyla sistoskopi yapılmasından vazgeçilebilir. Hastaya, anestezi altında sistoskopi ve biyopsi ya da rezeksiyon uygulanabilir. Hastaya anestezi verildiğinde, bimanuel palpasyon da yapılmaktadır; bunun amacı, mesanede ele gelen bir kitle bulunup bulunmadığını anlamak ve eğer varsa, bunun pelvis duvarına fikse olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. Bimanuel muayene, transüretal rezeksiyondan hem önce hem de sonra yapılabilir. Rezeksiyondan sonraki muayenede ele bir kitle gelmesi, mesane-dışında tümör varlığını gösterir (121).

2.7. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tomografi; yunanca tomos (kesit) ve graphia (görüntü) kelimelerinden oluşmakta ve kesitsel görüntü anlamına gelmektedir (121). Spiral BT, bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda birçok üretici firma, gantriye slip-ring teknolojisini ekleyerek X-ışını kaynağı ve detektörlerin sürekli rotasyonu esnasında hastanın eş zamanlı olarak sabit bir hızda gantri içine doğru hareketini sağlamışlardır (122) (Şekil 6).

BT sisteminin ana prensibi, vücudun herhangi bir bölgesinden transvers yönde geçirilen belli kalınlıktaki X-ışını demetinin dokularda absorbe edilmeyen kısmının karşısında yer alan dedektörlerde oluşturduğu elektriksel sinyallerin bilgisayar yardımıyla görüntü haline dönüştürülmesidir. Diagnostik enerji aralığında bu elektriklenmeler Compton saçılması ve fotoelektrik olay (absorbsiyon) sonucu ortaya çıkan primer moleküler iyonizasyonlardır. X-ışınlarının çok küçük kalınlıktaki ortamları katederken gösterdiği atenüasyon (X-ışını fotonlarının sayısının azalması), X ışınının başlangıçtaki seviyesi (X-ışını fotonlarının tüpten çıktığındaki sayısı) ve katedilen kalınlıkla orantılıdır (122). Spiral BT, bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Spiral BT'nin klinik kullanımı ilk kez Kalender ve arkadaşları tarafından 1980'li yılların sonunda gerçekleştirilmiştir (122,123). Gantriye slip-ring teknolojisi eklenerek X-ışını kaynağı ve dedektörlerin sürekli rotasyonu esnasında hastanın eşzamanlı olarak sabit bir hızda gantri içine doğru hareketi sağlanmıştır. Bunun sonucunda da aynı esnada BT verileri sürekli olarak elde edilebilir hale getirilmiştir (124). Hasta, rotasyon yapan gantrinin içine kaydırıldıkça X-ışını kaynağının izlediği yörünge bir spiral veya heliks oluşturmaktadır (125). Bu heliksin odağı, dönüş merkezi içinden geçen çizgi boyuncadır. Kesitler arası bekleme olmadığı için bu çizgi boyunca olan tarama mesafesi masa hızına eşittir. Böylece kısa sürede gerçek bir hacimsel tarama yapılmaktadır. Torakal veya abdominal bölgenin taraması tek bir nefes tutma ile gerçekleşebilmektedir. Bütün bu gelişmelerin arkasında yatan teknik yenilikler, slip ring gantrinin geliştirilmesi, artmış dedektör etkinliği ve tüp soğutma kapasitesidir. Hastanın uzun eksenini boyunca tarama mesafesinin artmış olması (volümetrik tarama alanının artması) BT'de varolan uygulamaları iyileştirmiş ve yeni uygulamaların ortaya çıkmasını sağlamıştır (126). Çok düzlemli görüntüleme, dinamik kontrastlı çalışmalar, üç boyutlu rekonstrüksiyonlar, üç boyutlu hacim ölçümleri, sanal endoskopi, BT anjiyografi ve BT perfüzyon yeni uygulamalara örnek olarak verilebilir. Diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak BT doku anatomisini ve incelenen bölgedeki dansite değişikliklerini grinin tonları şeklinde verir. Bu yöntemle büyük vasküler damarların suladığı alanların hızlı görüntülenmesi ve ayrıca çok kesitli perfüzyon görüntülemeleri yapmak da mümkündür (122).



Şekil 6: Spiral BT'deki kesit geometrisinin şematik olarak gösterimi

2.8. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon (BTP)

BTP tetkiki özellikle serebral iskemik süreçler için 1970'lerin sonunda düşünülmüş ve geliştirilmiştir (125). İlk uygulamalarda serebral doku için Xe133 ve radyoaktif maddeler ve bu maddelerin enjeksiyon ve inhalasyonu sonrası kafa üzerine yerleştirilen dedektörlerle miktar ölçümlerinin yapıldığı perfüzyon çalışmaları yapılmıştır. Uygulanabilirliğinde yaşanan zorluklar nedeniyle sınırlı sayıda merkezde kullanılan bu perfüzyon incelemelerine ek olarak son yıllarda spiral ve çok dedektörlü BT teknolojileri ile, çözünmeyen noniyonik iyotlu kontrast ajanlarla yapılan uygulamalar geliştirilmiştir (123). Perfüzyon BT, doku vaskülaritesinin fonksiyonel olarak değerlendirildiği bir BT teknolojisidir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu ile dinamik olarak elde olunan BT görüntüleme ile doku dansitesindeki kalıcı olmayan değişiklikler bu teknikle değerlendirilir. Yöntem, hızlı görüntüleme özelliği ve görüntü işleme sürecinin daha kısa olması nedeniyle özellikle akut serebral inme gibi akut durumlarda, serebral vaskülaritenin değerlendirilmesinde ön sıralarda tercih edilen modalitelerden biri konumuna gelmiştir (5). Onkoloji alanında kanserlerin tanısı, evrelemesi, prognostik değerlendirmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi perfüzyon BT'nin uygulamaları arasındadır (127). Halen araştırma konusu olmakla birlikte, perfüzyon BT'nin gelecekte, antianjiyogenik ilaçların etkinliklerini değerlendirmede temel yöntem olma potansiyeli bulunmaktadır (128,129). Perfüzyon BT'nin bir diğer avantajı, iyot konsantrasyonu ile doku dansite değişiklikleri arasında lineer bir ilişki olması ve bunun da, matematiksel modelini daha anlaşılır ve basit hale getirmesidir. Oysa MRG'de kontrast-sinyal ilişkisi ve kuantifikasyonu son derece karmaşıktır (127). Perfüzyon BT'nin temel prensibi, intravenöz iyotlu kontrast madde

enjeksiyonu sonrası doku atenüasyonundaki geçici değişikliklerin ölçümüne dayanır. Dokulardaki bu kontrastlanma, doku iyot konsantrasyonu ile ilişkili olup doku vaskülaritesinin ve fizyolojisinin indirekt bir göstergesidir (130,131). İntravenöz kontrast madde (KM) verildikten sonra doku kontrastlanması, KM'nin intravasküler veya ekstravasküler kompartmandaki dağılımına dayanarak 2 fazda incelenebilir. Başlangıç fazı temel olarak, KM'nin intravasküler kompartmandaki dağılımını içerir ve genellikle kontrast maddenin verilmesinden sonraki ilk 40-60 saniyelik süreyi kapsar (first-pass). İkinci fazda ise KM'nin kapiller bazal membranlardan geçerek ekstravasküler alana yayılımı (doku kontrastlanması) gerçekleşir. İlk fazda doku kan akımı (BF) ve kan hacmi (BV) sayesinde kontrastlanma geniş bir alana yayılır. İkinci faz ise KM'ye karşı vasküler geçirgenlikle ilişkilidir. Her iki fazda boyunca alınan hızlı BT görüntüleri ile kontrast madde sonrası doku atenüasyon değişiklikleri kaydedilir ve uygun matematiksel model kullanılarak doku perfüzyonu kuantifiye edilir (130,131,132,133). Dinamik BT verilerinden doku perfüzyonunun tahmininde en sık kullanılan analitik metodlar kompartmantal analiz ve dekonvolüsyon analizidir (132,133).

Kompartman Analizi: Bu kinetik modelleme tekniğinde analiz, tek veya çift kompartman yöntemine göre yapılır (6,131,132). Tek kompartman metoduna göre, damar içi ve damar dışı boşluklar tek bir alan olarak düşünülür ve “kitlenin korunması” prensibinden yola çıkılarak doku perfüzyonu hesaplanır (6,131). Normal arteryel input fonksiyonuna göre düzeltilmiş doku konsantrasyon eğrisinin maksimum pik yüksekliği kullanılarak perfüzyon tahmini yapılır (6,131,133). Çift kompartman analizinde ise damar içi ve dışı boşluklar ayrı birer alan olarak düşünülerek kontrast maddenin intravasküler boşluktan ekstravasküler boşluğa geçişini sayısallaştıran Patlak analiz olarak adlandırılan bir teknik vasıtasıyla kapiller permeabilite ve kan hacmi (BV) hesaplanır (3,6,133,134). Kompartman analizi, hasta hareketine daha az duyarlı olmakla birlikte görüntü gürültüsü varlığı, perfüzyon değerlerinin yanlış hesaplanmasına neden olabilir (133). Kompleks sirkülatuar yollara sahip organlarda kullanımı tercih edilir (127).

Dekonvolüsyon analizi: Arteryel ve doku zaman-konsantrasyon eğrileri kullanılarak dokunun impuls rezidü fonksiyonunun (IRF) hesaplanmasına dayanan bir kinetik modelledir. IRF, direkt arteryel inputtan elde edilen teorik bir doku eğrisidir. Kan akımı (BF) sabit olduğunda, dokudaki kontrast madde konsantrasyonunun input arteryel konsantrasyonla doğrudan ilişkili olduğu varsayılır (6,132). Akım için düzeltme yapıldığında bu eğrinin yüksekliği doku perfüzyonunu, eğri altında kalan alan ise rölatif BV tahminini yansıtmaktadır. Dekonvolüsyon metodu 20 mL/100g/dk'nın altında düşük

perfüzyon seviyelerinin ölçümünde kullanılır (133). Gürültüye daha az duyarlı olduğundan düşük tüp akımı kullanılmasına ve yüksek temporal rezolüsyonla dinamik sine görüntü elde edilmesine olanak tanır. Dalak ve böbrek gibi karmaşık mikrosirkülasyona sahip organlarda kullanımı uygun değildir (133).

Perfüzyon BT Protokolleri

Tanımlanan çeşitli perfüzyon BT protokolleri mevcuttur. Bunlar temel olarak hedef organa, matematiksel modelleme tekniğine, BT görüntü konfigürasyonuna ve klinik amaca bağlıdır. Tipik bir perfüzyon protokolü, ilk adımda kontrastsız temel (baseline) görüntülemeyi, daha sonra ise intravenöz kontrast madde uygulamasını takiben dinamik görüntüleme basamaklarını içerir (133). Temel kontrastsız görüntüleme, incelenecek organın en büyük kesitsel hacmini kapsamalıdır. Bu, daha sonraki dinamik görüntüleme aralığına dahil edilecek en uygun doku alanını seçmek için yapılan bir işlemdir (127). Perfüzyon parametrelerinin ilk geçiş (first-pass) çalışması, başlangıç sine fazının 40-60 saniyelik kısmını kapsar. Dekonvolüsyon analizine dayanan tipik ilk geçiş çalışmasında her 1 saniyede bir görüntü elde olunur. Kompartman modelinde ise bu süre 3-5 saniyedir (6,133,135). Permeabiliteye ait perfüzyon parametrelerinin ölçümü için ilk geçiş çalışmasından sonraki 2-10 dakika arasında ikinci faza geçilir. Dekonvolüsyon analizinde, 2 dakika boyunca her 10 saniyede bir, ikinci faza ait görüntüler elde edilir. Bu süre kompartman analizi için her 10-20 saniyede birdir (6,133). Dikkat edilecek önemli noktalardan biri de yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için uygun miktarda intravenöz kontrast madde kullanılmasıdır. 3,5-10 mL/sn hızda 40-70 ml kontrast madde enjeksiyonu optimal perfüzyon analizi için yeterlidir (6,132,133). Yapılan bir çalışmada artan kontrast madde konsantrasyonlarının, ilk geçiş BT perfüzyon incelemesinde beyin dokularındaki pik opasifikasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu tür uygulamalarda daha iyi bir sinyal-gürültü oranı elde etmek için mümkün olan en yüksek iyot konsantrasyonunun kullanılması gerektiği bildirilmiştir (136).

Perfüzyon BT’de kullanılan parametreler;

BF (Blood Flow): Dokudaki vasküler yapılardan geçen akım hızı (mL/100g/dk).

BV (Blood Volume): Dokudaki vasküler yapılardan geçen kan hacmi (mL/100g).

MTT (Mean Transit Time): Arterden vene ortalama geçiş zamanı (sn).

PS (Permeability Surface Area Product): Plazmadan interstisyuma geçen total kan akımı (mL/100g/dk).

TTP (Time to Peak): Kontrast maddenin ana arteriyel yapılarda maksimum seviyeye ulaşma zamanı (sn).

PEI (Peak Enhancement Intensity): KM sonrası doku dansitesinde maksimum artış (HU).

Perfüzyon BT kullanım alanları

Son yıllarda perfüzyon BT'nin onkolojideki uygulamalarında belirgin bir artış yaşanmıştır. Kanser tedavisinde yeni antianjiyogenik ilaçların geliştirilmesi ve tedavi yaklaşımlarının tümörün biyolojik özelliklerine göre hedeflenip bireyselleştirilmesi, perfüzyon BT gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanım gereksinimini beraberinde getirmiştir (130,132). Lezyon karakterizasyonu (benign-malign ayrımı), okült malignensilerin tanımlanması, prognozun belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, perfüzyon BT'nin klinik uygulamalarını oluşturmaktadır (6). Perfüzyon BT'nin onkolojik uygulamaları arasında baş-boyun tümörleri, akciğer kanseri, karaciğer tümörleri, pankreatik neoplazmlar, kolorektal karsinoma, prostat karsinoma ve lenfoma gibi kanser türleri yer alır (127). Perfüzyon BT'nin onkoloji dışı uygulamaları da mevcuttur. Böbreklerin rölatif glomerüler filtrasyon hızlarının hesaplanması, renovasküler hipertansiyonun değerlendirilmesi, akut pankreatitte pankreatik iskeminin saptanması, hepatik sirozda karaciğerin perfüzyon değişikliklerinin değerlendirilmesi ve kronik karaciğer hastalığının prognozunun tayini gibi klinik durumlarda perfüzyon BT, güncel olarak uygulanan bir yöntemdir (127).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgular

Ufuk Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'na, 2010-2011 yılları arasında, prostat ve mesane kanseri ön tanılarıyla başvuran, yaşları 51-81(ortalama 67) arasında değişen, 2 kadın ve 23 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Görüntüleme protokolüne uygun olmayan çekimler ile hasta hareketine bağlı artefaktı olan 3 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamız TC. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 11/05/2011 tarihli kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Görüntüleme ve Analiz

Çalışmamıza dahil edilen hastaların BT tetkikleri ana bilim dalımızda bulunan tomografi cihazı (Lightspeed 16 GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) ile yapılmıştır.

Her hasta supin pozisyonda yatırılmıştır. Üst ekstremitte antekubital venlerden 14-16 gauge kanülle damar yolu açılmıştır. Önce scout ve standart kontrastsız görüntüler alınarak daha sonraki perfüzyon görüntüleme için kesit pozisyonu belirlenmiştir. Scout grafipler için, ön-arka ve yan, 120 kV ve 10 mAs; kontrastsız görüntüler için 5 mm kesit kalınlığı, 110 kV ve 120 mAs değerleri seçilmiştir. Sonra hastanın hareketsiz kalması söylenerek 4 ml/sn hızla ve otomatik enjektör (Medrad, Stellant CT injection system model) ile toplam 40 ml noniyonik kontrast madde intravenöz olarak verilmiş ve dört düzlemden ilk geçiş fazında 1 sn aralıklarla dinamik seri kesitler alınmıştır. Dinamik incelemede 5 mm kesit kalınlığı, 80-100 kV, 120-200 mAs, 1 sn rotasyon süresi, 5 sn kontrast gecikme süresi çekim parametreleri kullanılmıştır. Dinamik çekim sürecinde, ilk geçiş boyunca her dört kesittende 38 sn süreyle imajlar elde edilmiştir. Sonrasında ise 50-60-90-120-150-210 ve 330. saniyelerde, 2,5 sn süren ve her dört kesitten birer imaj elde olunan çekim uygulanmıştır. Toplam çekim süresi 55,5 sn'dir. Daha sonra rutin kontrastlı tüm abdomen tarama protokolu uygulanmıştır. Cihazımızla elde edilen, dört düzeyden geçen ardışık sine görüntüler retrospektif olarak toplanmış çalışma istasyonunda (Advantage Windows 4.2; GE Medical Systems), perfüzyon yazılımı ile (GE Perfusion 2.6.9) haritalara dönüştürülmüştür.

Değerlendirme işlemi;

Software başlıca 4 bölümden oluşmaktadır:

1- İmajlar, iş istasyonuna gönderilen seri görüntülerin içerisinde istenilen seriyi açarak BT perfüzyon uygulamasını başlatmada kullanılmıştır.

2- Perfüzyon haritalarını oluşturulmasından önce yapılan işlemler;

a- Segmentasyon; kemik konturunu net olarak ayırtedebilmek için, HU cinsinden bir sınır değeri (Threshold) seçilmiştir.

b- Referans damar seçilmiştir (çalışmamızda eksternal iliak arterler seçilmiştir).

c- Kontrast maddenin görüntülediği ilk ve son kesitlerin belirlenmiştir.

d- Hesaplama (compute) programı tarafından otomatik olarak yapılmıştır.

3- Sonuç imajlar; kan akım (Blood Flow), kan volüm (Blood Volume), ortalama geçiş zamanı (Mean Transit Time) ve geçirgenlik haritaları (Permeability Map) elde edilmiştir.

4- ROİs(standart region of interest); ilgili lezyona yerleştirilerek ölçümler yapılmıştır. Ayrıca karşılaştırma amacıyla normal görünen kas dokularından (çalışmamızda gluteal kaslar seçilmiştir) ölçüm yapılmıştır.

Prostat parankimine ve mesane kitlelerine, her dört kesitte de, birden fazla ROİ yerleştirilmiş; ancak istatistiksel analiz için yalnızca en yüksek değerleri içeren ROİ değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verinin normal dağılımını gösteren testler yapılmış, parametreler ve istatistiksel değerlendirme yöntemi belirlenmiştir. BV, BF, MTT ve PS değeri ortalamaları Oneway-ANOVA testi ile belirlenmiş ve Post Hoc testi ile karşılaştırılarak malign ve benign dokuların, kas dokusuna göre farklılıkları değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen olguların demografik özellikleri tablo VI'da sunulmuştur.

Tablo VI: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Patoloji
1	62	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)
2	56	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (-), cerrahi sınır (-)
3	66	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (+)
4	71	E	BPH
5	60	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+4), kemik met(+)
6	74	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), prostatit
7	81	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (-), cerrahi sınır (-)
8	68	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (-), cerrahi sınır (-)
9	66	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)
10	77	E	Asiner tipte prostatik adenokanser (gleason grade 4+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)
11	70	E	Asiner tipte prostatik adenokanser(Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (-), cerrahi sınır (-)
12	59	E	BPH
13	69	E	BPH
14	78	E	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, low grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)
15	77	K	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, low grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)
16	60	E	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, low grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)
17	76	E	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)
18	65	E	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (+)
19	65	K	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-), insitu kanser alanı mevcut
20	60	E	Mesane epitelinde ağır displazik değişiklikler, invaziv tm (-), nonspesifik iltihabi değişiklikler
21	80	E	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)
22	67	E	Kan ve kan elemanlarından oluşan materyal
23	72	E	Değişici epitel hücreli mesane kanseri, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)
24	69	E	Eski değişici epitel hücreli mesane kanseri hastası, kontrolde nüks yok
25	51	E	Fibrin ve kan ürünlerinden oluşan materyal

Perfüzyon BT tetkiki yapılan 25 olgunun 23'ü erkek (%92) ve 2'si kadın (%8) olup yaşları 51 ile 81 arasında değişmekteydi (ortalama 67). Erkek/kadın oranı 11,5 idi. Olguların 18 tanesi (%72) malign, 7 tanesi (%28) benign patoloji idi.

Tüm olguların kitle ve kas, BV, BF, MTT ve PS değerleri tablo VII'te sunulmuştur.

Tablo VII: Tüm olguların kas dokularında ve mesane veya prostat dokularında, BV (mL/100g), BF(mL/100g/dk), MTT(sn) ve PS (mL/100g/dk) değerleri

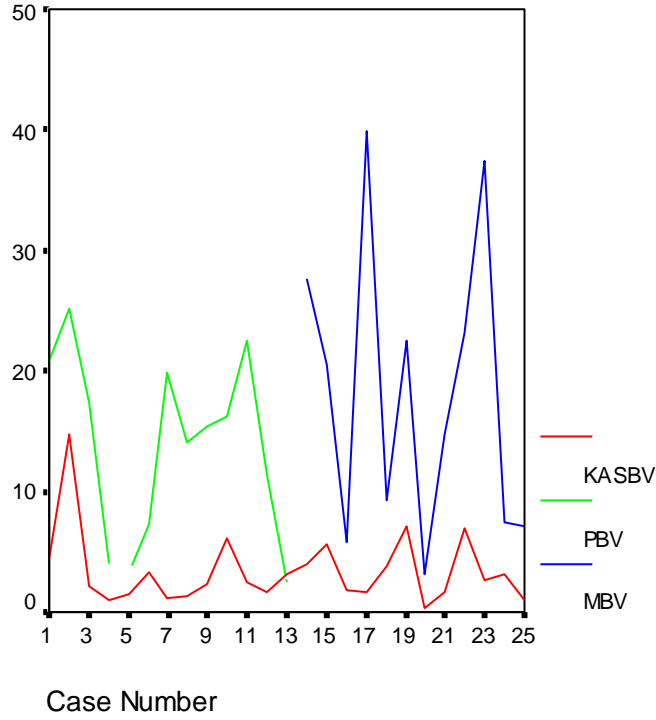
OLGU	KAS				MESANE/PROSTAT			
	BV	BF	MTT	PS	BV	BF	MTT	PS
1	4,538	13,324	28,061	0,132	20,811	59,674	25,562	0,694
2	14,780	20,045	37,911	2,725	25,224	73,729	30,358	3,710
3	2,113	22,405	21,065	0,686	17,321	80,348	23,869	2,670
4	1,013	4,704	23,400	0,063	4,036	39,419	17,907	2,990
5	1,458	6,562	28,769	0,150	3,366	21,345	24,535	2,020
6	3,303	23,610	14,663	10,201	7,335	17,610	27,949	12,076
7	1,123	8,584	19,711	0,013	19,854	20,009	32,802	0,061
8	1,377	1,656	35,123	0,003	14,005	48,274	31,245	0,851
9	2,368	11,403	16,478	0,018	15,394	100,230	26,874	4,530
10	6,123	10,582	37,319	0,107	16,180	96,362	28,382	1,150
11	2,425	2,536	35,513	0,346	22,586	33,018	31,998	3,380
12	1,713	21,694	16,444	0,239	11,358	19,938	37,151	0,347
13	3,221	3,165	36,049	0,280	2,554	28,698	14,717	0,415
14	3,895	2,966	37,171	0,426	27,586	82,424	24,343	5,879
15	5,667	34,125	27,868	1,310	20,532	89,252	25,322	5,440
16	1,804	1,576	40,950	0,005	5,811	6,826	36,395	0,433
17	1,588	10,140	21,675	0,331	39,961	196,110	20,067	4,000
18	3,765	22,330	17,313	1,060	9,208	50,481	18,391	4,440
19	7,047	12,944	25,820	0,852	22,442	46,786	30,297	20,475
20	0,283	1,397	22,183	0,706	3,150	61,602	7,846	2,470
21	1,656	5,287	35,407	0,195	14,814	119,210	25,508	0,935
22	7,032	14,729	35,438	0,149	23,176	21,846	37,797	0,870
23	2,707	12,010	35,678	0,160	37,458	171,980	25,430	12,918
24	3,221	3,165	36,049	0,280	7,475	3,767	40,950	0,267
25	0,988	4,947	28,281	0,632	7,127	20,693	32,114	0,108

Perfüzyon değerleri incelendiğinde;

1-Minimum kan hacim değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 2,5 mL/100g, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 3,1 mL/100g, kaslar için 0,2 mL/100g; maksimum kan hacim değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 25,2 mL/100g, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 39,9 mL/100g, kaslar için 14,7 mL/100g bulunmuştur (Tablo VIII);

Tablo VIII: Minimum, maksimum ve ortalama kan hacim değerleri (PBV; prostat kan hacmi, MBV; mesane kan hacmi, KASBV; kas kan hacmi)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KASBV	25	0,2830	14,7800	3,408300	3,0307076
PBV	13	2,5540	25,2240	13,848000	7,5969156
MBV	12	3,1500	39,9610	18,228333	12,397361



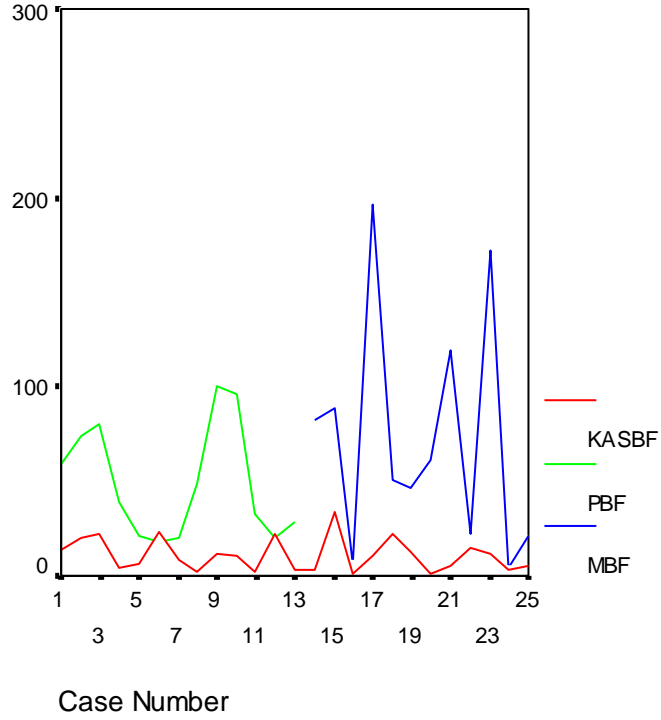
Grafik 1: Kan hacim değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı (PBV; prostat kan hacmi, MBV; mesane kan hacmi, KASBV; kas kan hacmi)

Kan hacmi değerleri ortalaması, tüm mesane ve prostat patolojilerinde (benign ve malign), kas dokusundan yüksekti. Benign ve malign kitleler ayrı ayrı düşünüldüğünde de kan hacmi değerleri kas dokusundan belirgin şekilde yüksekti ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

2-Minimum kan akım değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 17,6 mL/100g/dk, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 3,7 mL/100g/dk, kaslar için 1,3 mL/100g/dk; maksimum kan hacim değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 100,2 mL/100g/dk, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 196,1 mL/100g/dk, kaslar için 34,1 mL/100g/dk bulunmuştur (Tablo IX);

Tablo IX: Minimum, maksimum ve ortalama kan akım değerleri (PBF; prostat kan akımı, MBF; mesane kan akımı, KASBF; kas kan akımı)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KASBF	25	1,3970	34,1250	11,035440	8,7447451
PBF	13	17,6100	100,2300	49,127231	29,959338
MBF	12	3,7670	196,1100	72,581417	62,732090



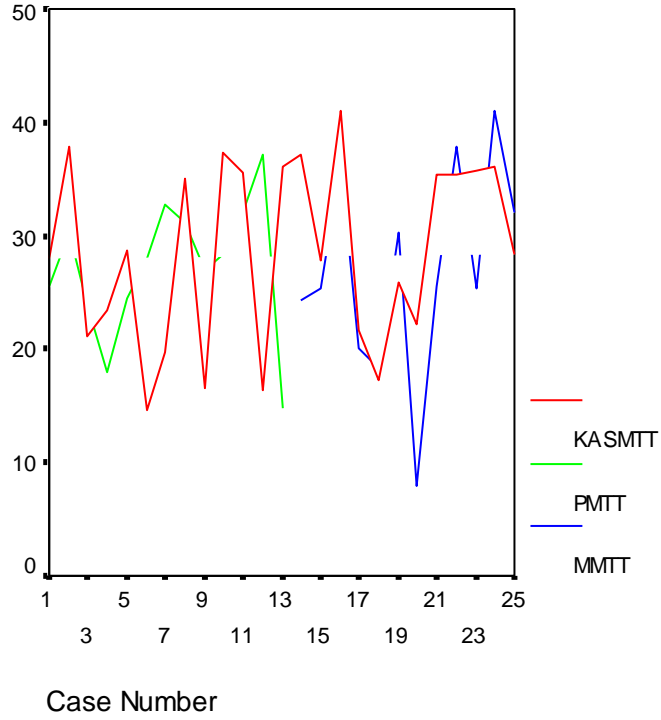
Grafik 2: Kan akım değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı (PBF; prostat kan akımı, MBF; mesane kan akımı, KASBF; kas kan akımı)

Kan akım değerleri ortalaması, tüm mesane ve prostat patolojilerinde (benign ve malign) kas dokusundan yüksekti. Benign ve malign kitleler ayrı ayrı düşünüldüğünde de kan hacmi değerleri kas dokusundan belirgin şekilde yüksekti ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

3-Minimum ortalama geçiş zamanı değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 14,7 sn, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 7,8 sn, kaslar için 14,6 sn; maksimum kan hacim değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 37,1 sn, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 40,9 sn, kaslar için 40,9 sn bulunmuştur (Tablo X);

Tablo X: Minimum, maksimum ve ortalama, ortalama geçiş zamanı değerleri (PMTT; prostat ortalama geçiş zamanı, MMTT; mesane ortalama geçiş zamanı, KASMTT; kas ortalama geçiş zamanı)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KASMTT	25	14,6630	40,9500	28,573560	8,1909129
PMTT	13	14,7170	37,1510	27,180692	6,0888294
MMTT	12	7,8460	40,9500	27,038333	9,2445202



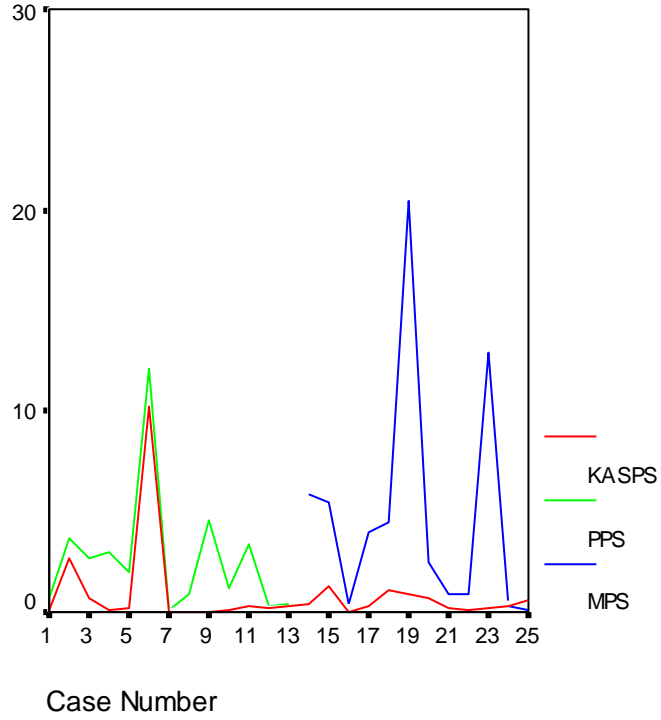
Grafik 3: Ortalama geçiş zamanı değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımını (PMTT; prostat ortalama geçiş zamanı, MMTT; mesane ortalama geçiş zamanı, KASMTT; kas ortalama geçiş zamanı)

Ortalama geçiş zamanı değerleri ortalaması, tüm mesane ve prostat patolojilerinde (benign ve malign) kas dokusuna yakın olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4-Minimum permeabilite değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 0,06 mL/100 g/dk, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 0,1 mL/100g/dk, kaslar için 0,003 mL/100g/dk; maksimum kan hacim değeri, prostat patolojileri (malign ve benign toplam) için 12,07 mL/100g/dk, mesane patolojileri (malign ve benign toplam) için 20,4 mL/100g/dk, kaslar için 10,2 mL/100g/dk bulunmuştur (Tablo XI);

Tablo XI: Minimum, maksimum ve ortalama, permeabilite değerleri (PPS; prostat permeabilite surface, MPS; mesane permeabilite surface, KASPS; kas permeabilite surface)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KASPS	25	0,0030	10,2010	0,842760	2,0354191
PPS	13	0,0610	12,0760	2,684154	3,1734892
MPS	12	0,1080	20,4750	4,852917	6,1152793



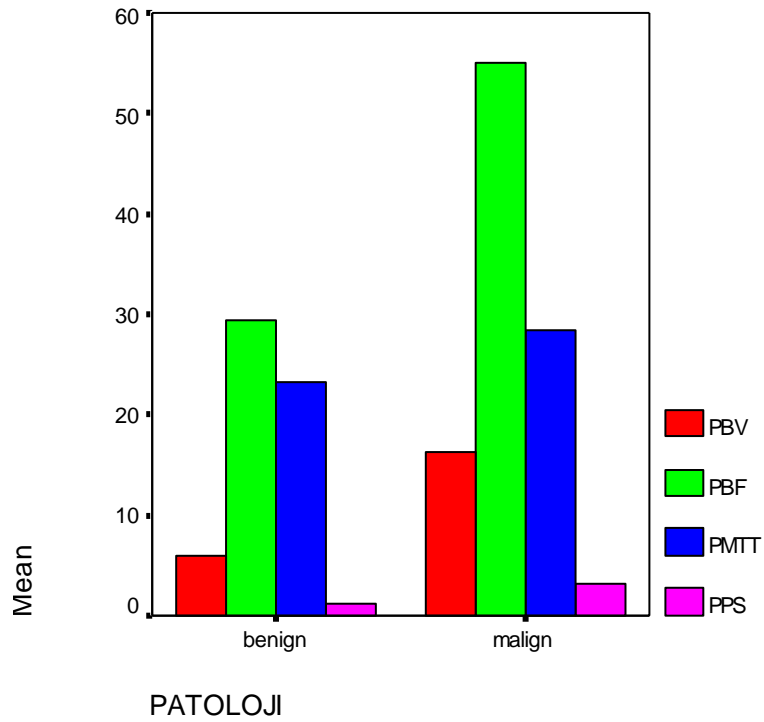
Grafik 4: Permeabilite değerlerinin tüm hasta grubunda dağılımı (PPS; prostat permeabilite surface, MPS; mesane permeabilite surface, KASPS; kas permeabilite surface)

Permeabilite değerleri ortalaması, tüm mesane ve prostat patolojilerinde (benign ve malign) kas dokusundan yüksekti. Benign ve malign kitleler ayrı ayrı düşünüldüğünde de permeabilite değerleri, kas dokusundan belirgin Şekilde yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

5-Prostat patolojilerinde benign ve malign kitlelerin ortalama perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında kan hacmi, kan akımı ve permeabilite değerleri, malignitelerde anlamlı Şekilde yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Ortalama geçiş zamanı değerleri ise malign ve benign patolojilerde benzerdi ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo XII).

Tablo XII: Benign ve malign prostat patolojilerinde ortalama perfüzyon parametreleri

	PATOLOJİ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PBV	benign	3	5,98267	4,713782	2,721503
	malign	10	16,20760	6,723512	2,126161
PBF	benign	3	29,35167	9,756936	5,633170
	malign	10	55,05990	31,719541	10,030600
PMTT	benign	3	23,25833	12,136666	7,007107
	malign	10	28,35740	3,167328	1,001597
PPS	benign	3	1,25067	1,506691	,869888
	malign	10	3,11420	3,468879	1,096956

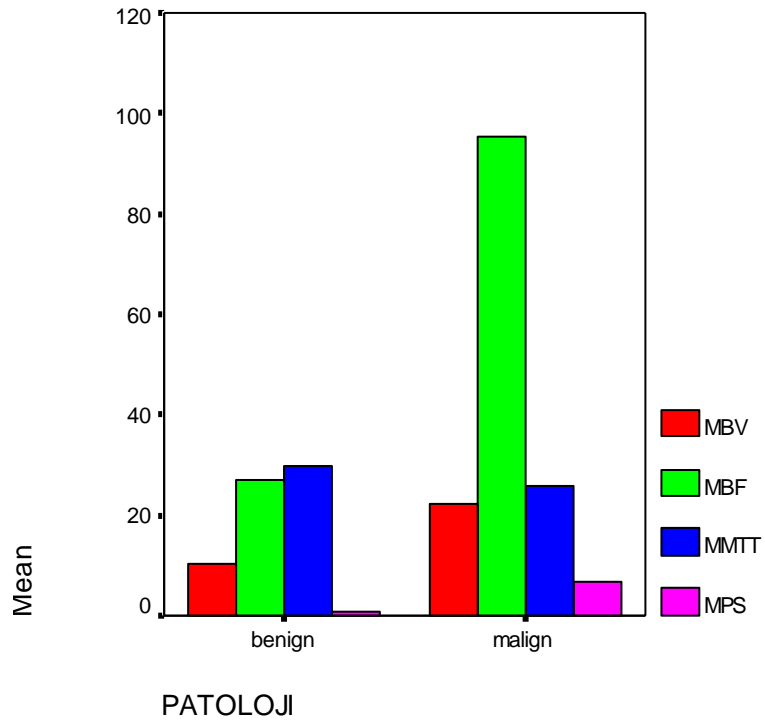


Grafik 5: Benign ve malign prostat patolojilerinde perfüzyon değerlerinin karşılaştırması

6-Mesane patolojilerinde benign ve malign kitlelerin ortalama perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında kan hacmi, kan akımı ve permeabilite değerleri, malignitelerde anlamlı şekilde yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Ortalama geçiş zamanı değerleri ise malign ve benign patolojilerde benzerdi ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo XIII).

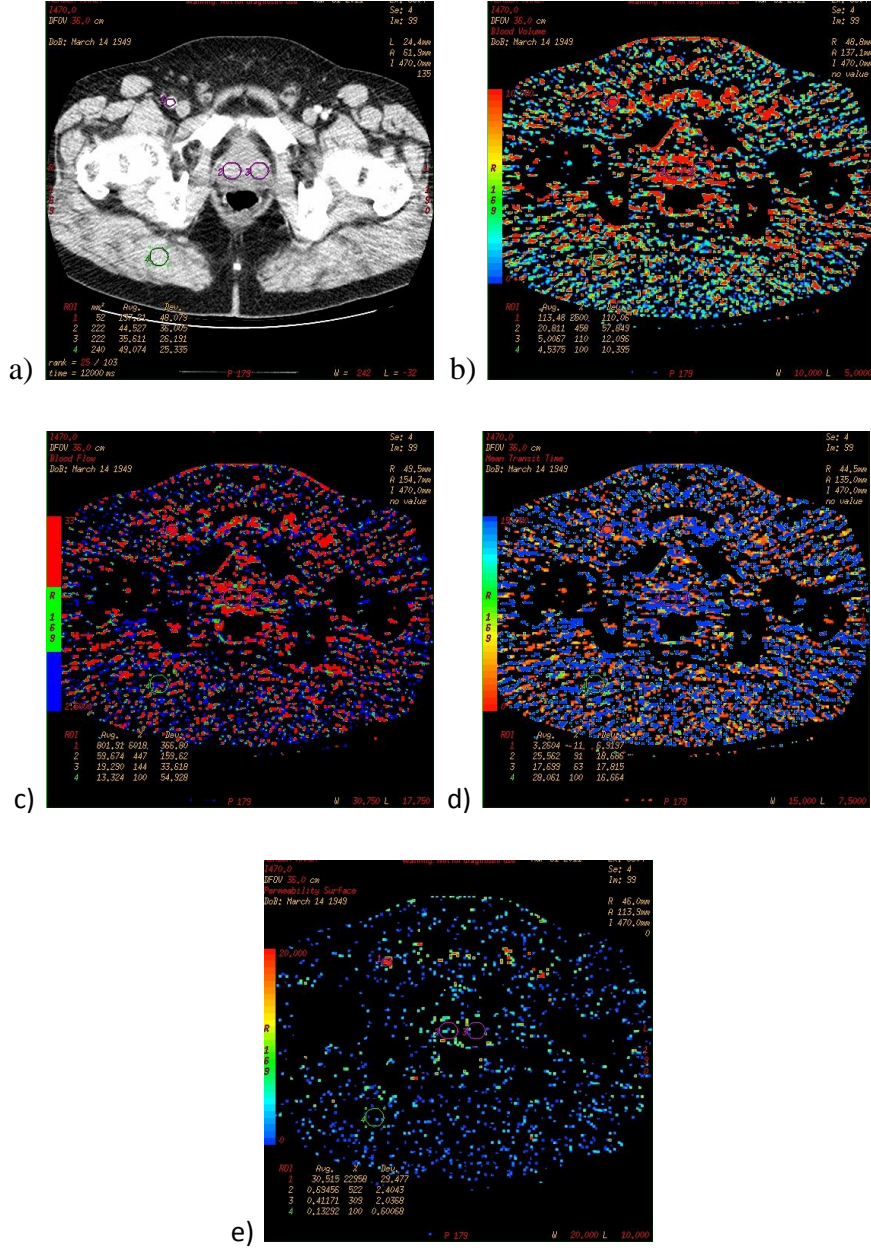
Tablo XIII: Benign ve malign mesane patolojilerinde ortalama perfüzyon parametreleri

	PATOLOJİ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MBV	benign	4	10,23200	8,849556	4,424778
	malign	8	22,22650	12,375369	4,375354
MBF	benign	4	26,97700	24,518092	12,259046
	malign	8	95,38363	64,372221	22,759017
MMTT	benign	4	29,67675	15,006071	7,503035
	malign	8	25,71913	5,641160	1,994451
MPS	benign	4	0,92875	1,078648	,539324
	malign	8	6,81500	6,713293	2,373507



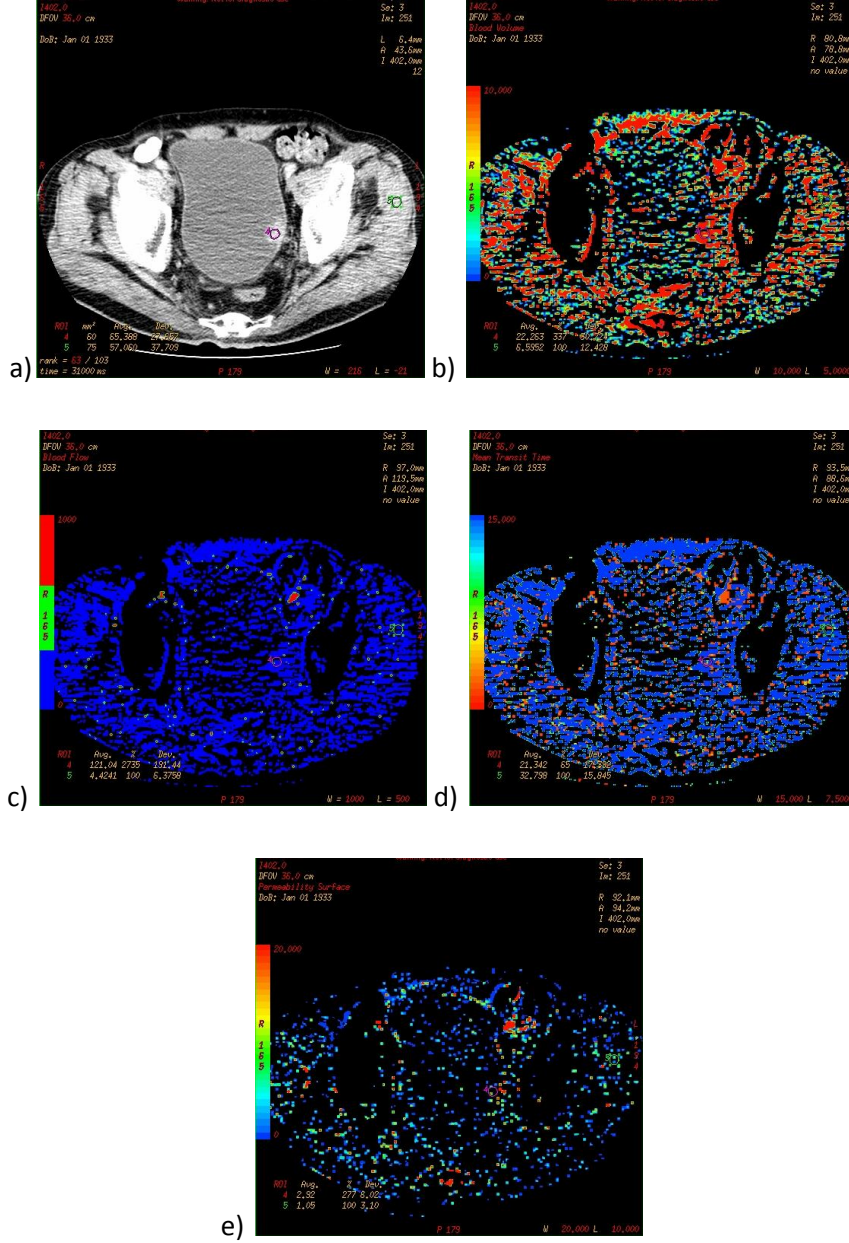
Grafik 6: Benign ve malign mesane patolojilerinde perfüzyon değerlerinin karşılaştırması

OLGU ÖRNEKLERİ



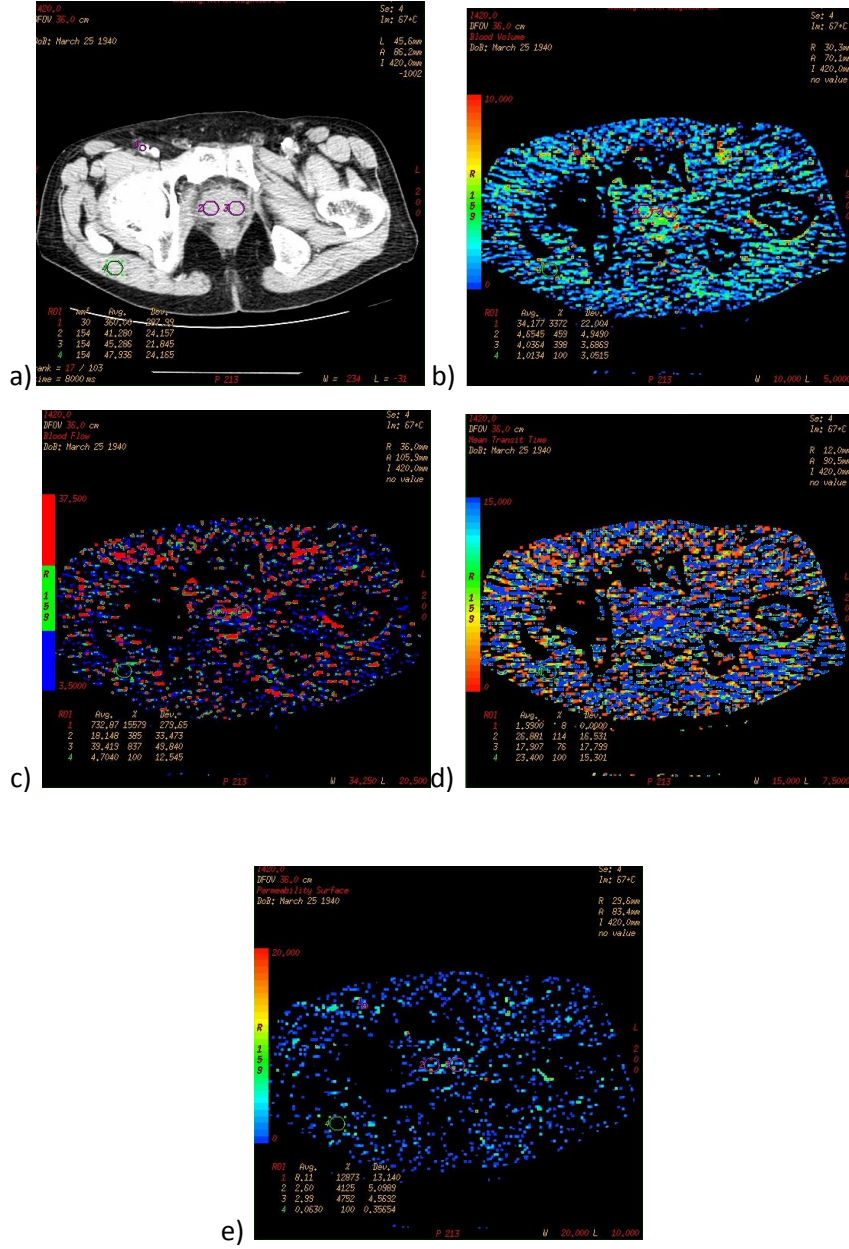
Şekil 7: 1 no'lu olgu: 62 yaş, erkek, asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)

- Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen prostat ve kas dokusu
- BV değeri, prostatta 20,8 ml/100g ve kasda 4,5 ml/100g olarak ölçüldü.
- BF değeri, prostatta 58,6 ml/100g/dk ve kasda 13,3 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- MTT değeri, prostatta 25,5 sn ve kasda 28 sn olarak ölçüldü.
- PS değeri, prostatta 0,6 ml/100g/dk ve kasda 0,1 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



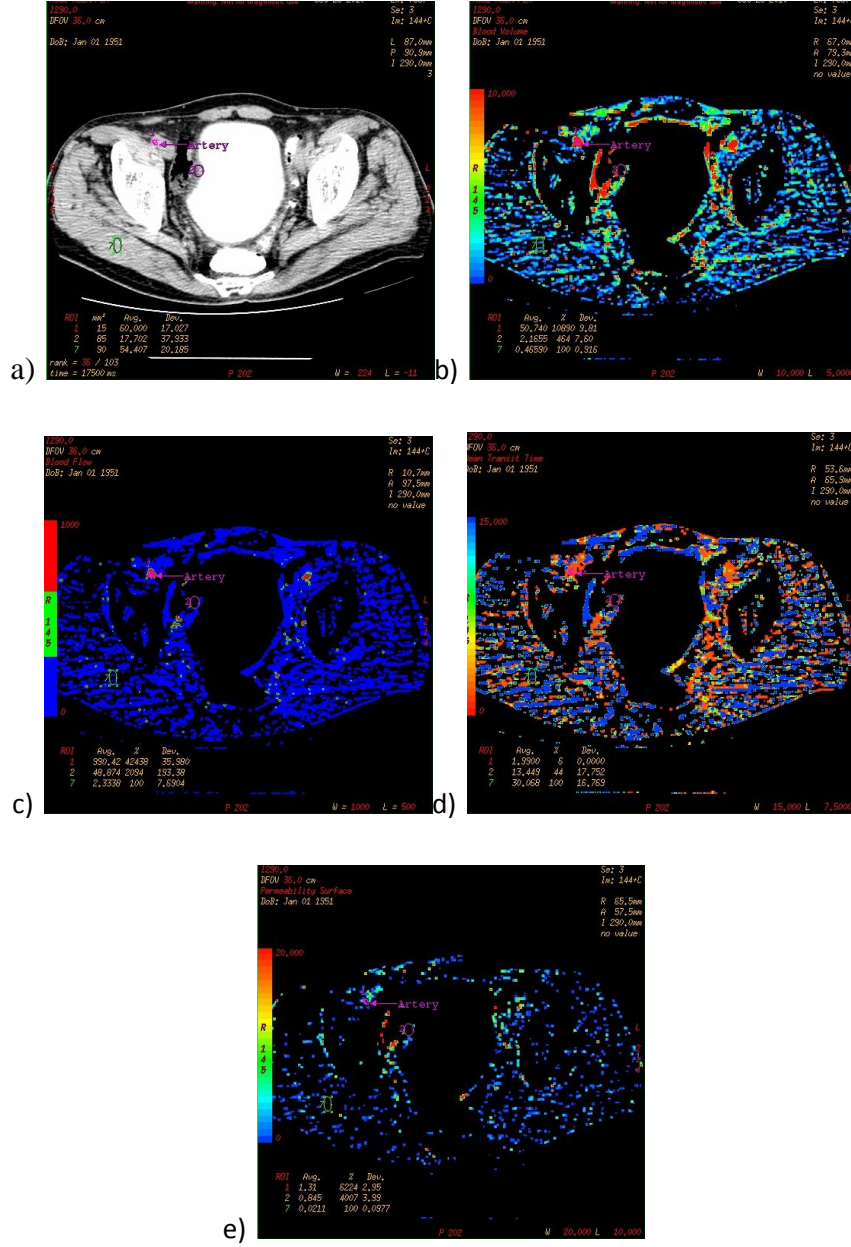
Şekil 8: 14 no'lu olgu: 78 yaş, erkek, değişici epitel hücreli kanser, low grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)

- a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen mesane kitlesi ve kas dokusu
- b) BV değeri, mesane kitlesinde 121 ml/100g ve kasda 4,4 ml/100g olarak ölçüldü.
- c) BF değeri, mesane kitlesinde 22,2 ml/100g/dk ve kasda 6,5 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- d) MTT değeri, mesane kitlesinde 21,3 sn ve kasda 32,7 sn olarak ölçüldü.
- e) PS değeri, mesane kitlesinde 2,9ml/100g/dk ve kasda 1 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



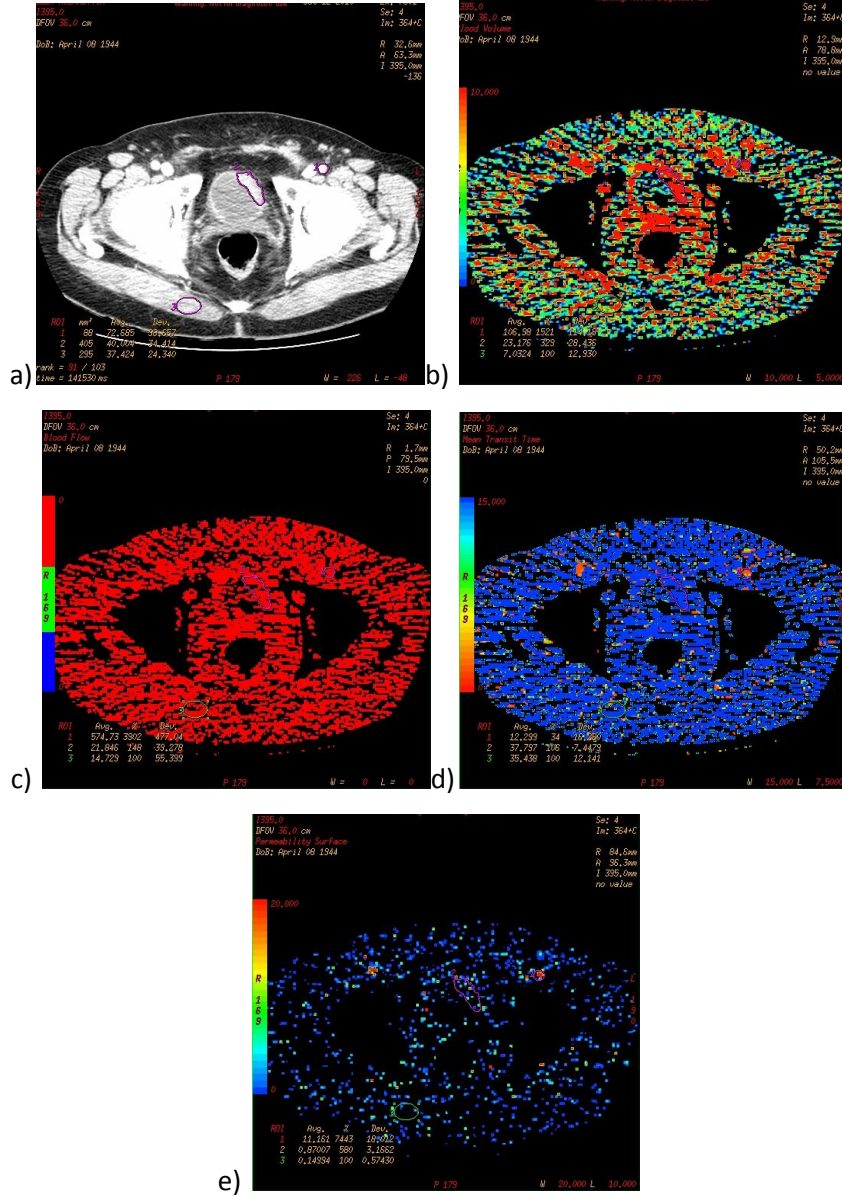
Şekil 9: 4 no'lu olgu: 71 yaş, erkek, BPH

- a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen prostat ve kas dokusu
- b) BV değeri, prostatta 4 ml/100g ve kasda 1 ml/100g olarak ölçüldü.
- c) BF değeri, prostatta 39,4 ml/100g/dk ve kasda 4,7 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- d) MTT değeri, prostatta 17,9 sn ve kasda 23,4 sn olarak ölçüldü.
- e) PS değeri, prostatta 2,9 ml/100g/dk ve kasda 0,06 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



Şekil 10: 20 no'lu olgu: 60 yaş, erkek, mesane epitelinde ağır displazik değişiklikler, invaziv tm(-), nonspesifik iltihabi değişiklikler

- a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen mesane kitlesi ve kas dokusu
- b) BV değeri, mesane kitlesinde 2,1 ml/100g ve kasda 0,4 ml/100g olarak ölçüldü.
- c) BF değeri, mesane kitlesinde 48,8 ml/100g/dk ve kasda 2,3 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- d) MTT değeri, mesane kitlesinde 13,4 sn ve kasda 30 sn olarak ölçüldü.
- e) PS değeri, mesane kitlesinde 0,8 ml/100g/dk ve kasda 0,02 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



Şekil 11: 22 no'lu olgu, 67 yaş, erkek, kan ve kan elemanlarından oluşan materyal

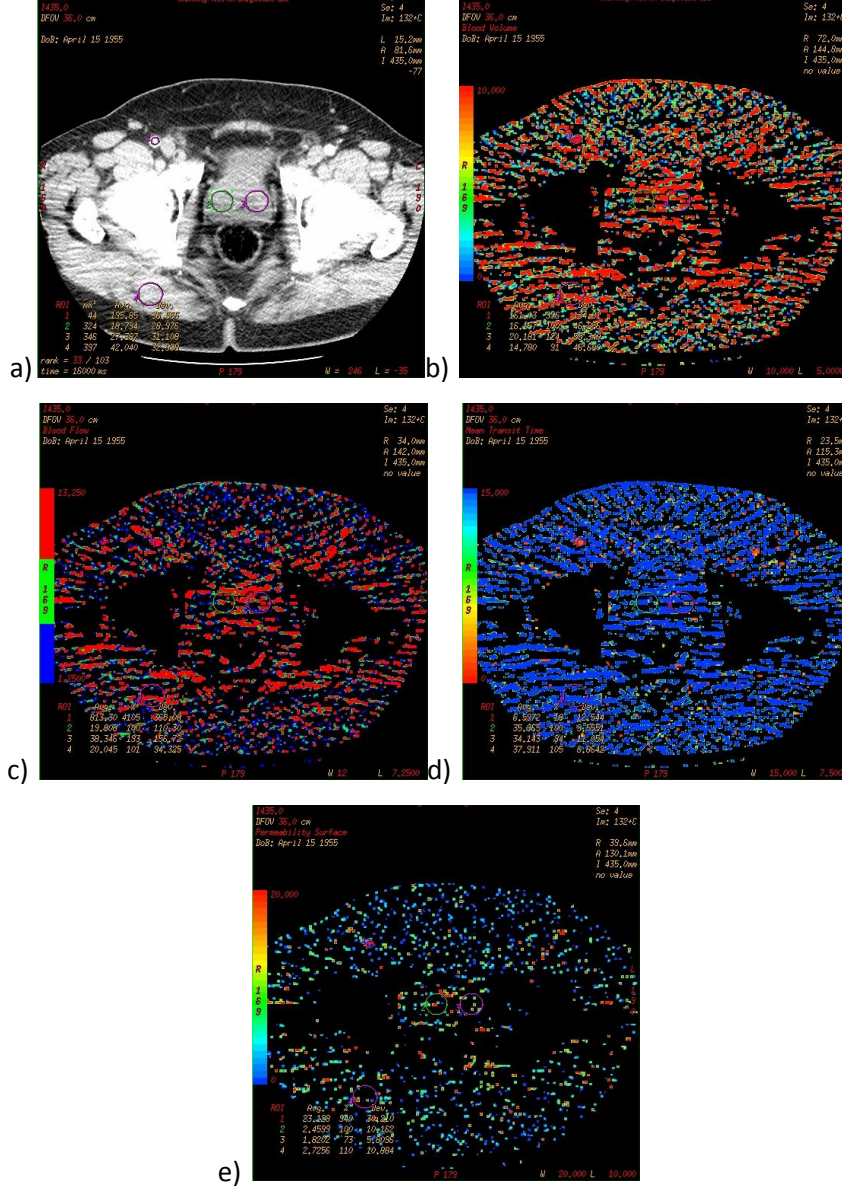
a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen mesane kitlesi ve kas dokusu

b) BV değeri, mesane kitlesinde 23,1 ml/100g ve kasda 7 ml/100g olarak ölçüldü.

c) BF değeri, mesane kitlesinde 21,8 ml/100g/dk ve kasda 14,7 ml/100g/dk olarak ölçüldü.

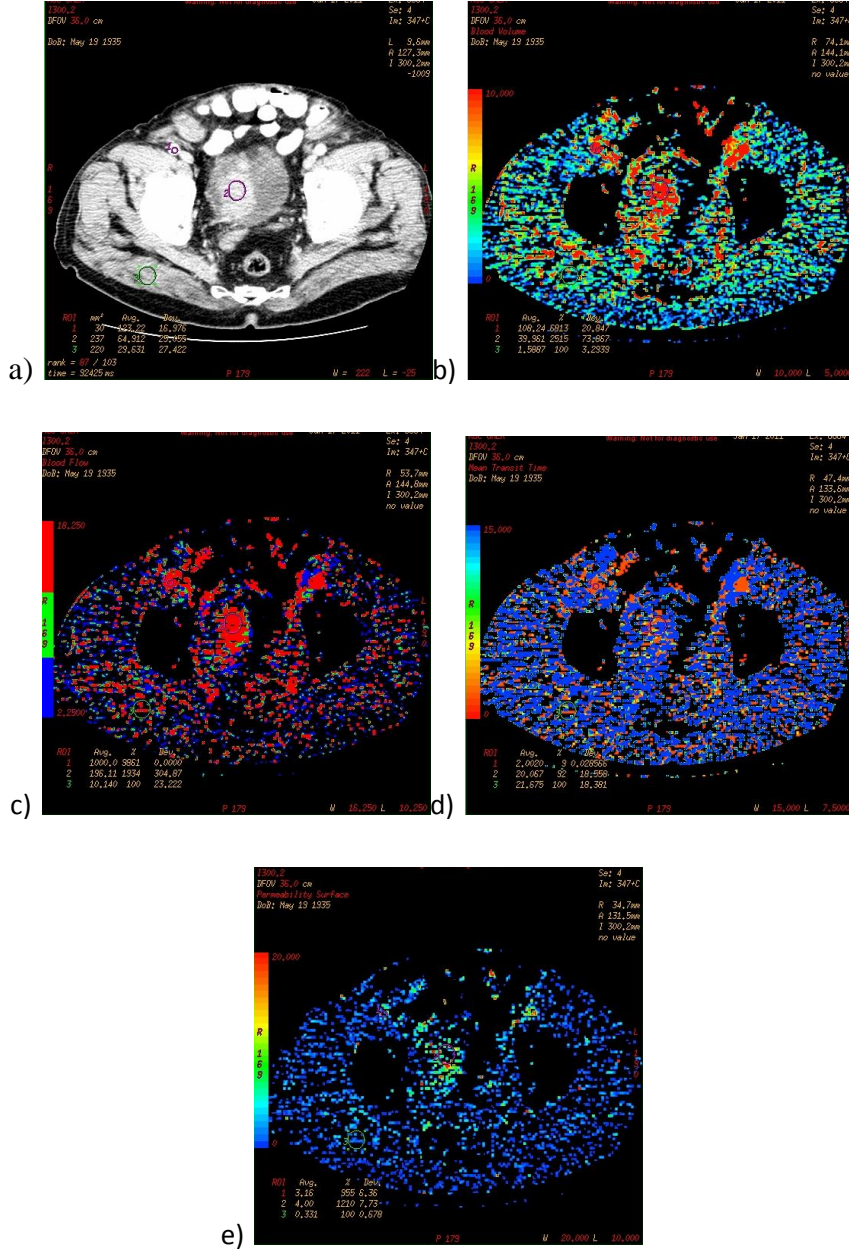
d) MTT değeri, mesane kitlesinde 37,7 sn ve kasda 35,4 sn olarak ölçüldü.

e) PS değeri, mesane kitlesinde 0,8 ml/100g/dk ve kasda 0,1 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



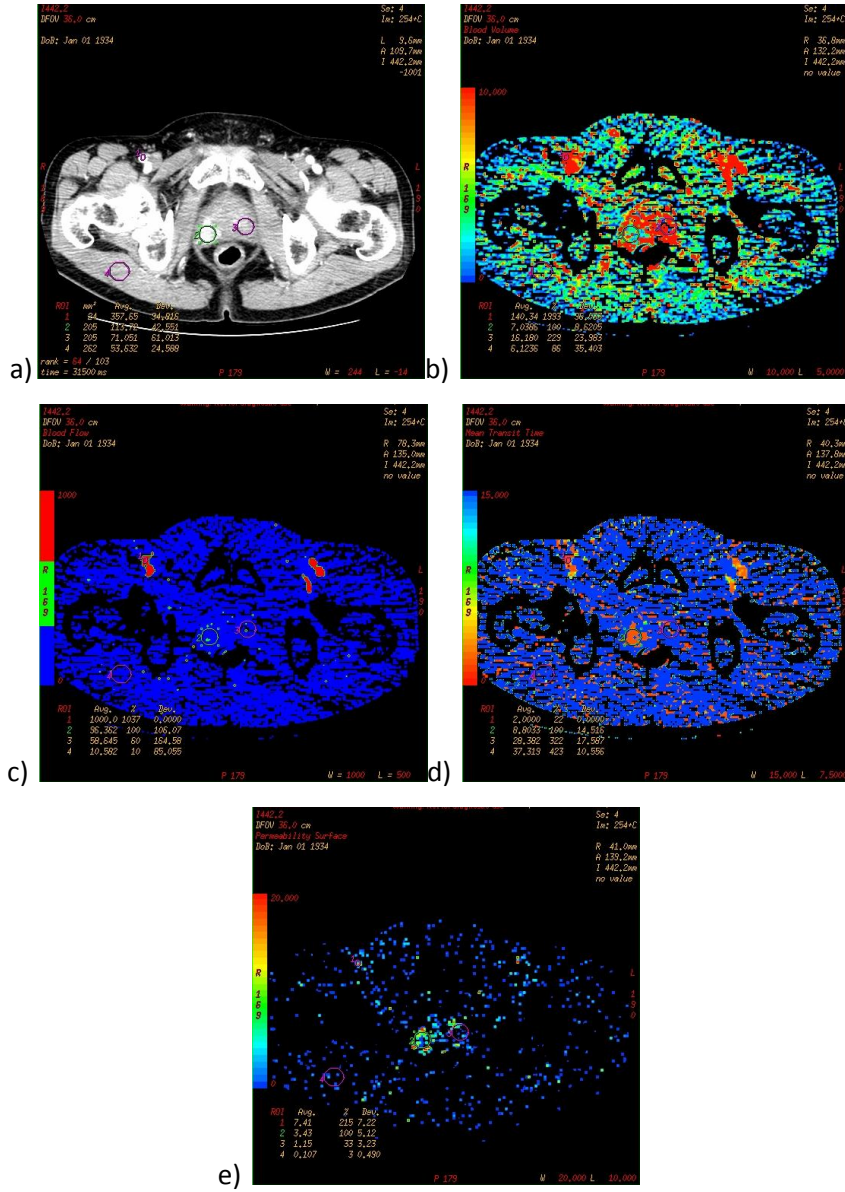
Şekil 12: 2 no'lu olgu, 56 yaş, erkek, asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 3+3), perinöral invazyon (-), cerrahi sınır (-)

- a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen prostat ve kas dokusu
- b) BV değeri, prostatta 20,1 ml/100g ve kasda 14,7 ml/100g olarak ölçüldü.
- c) BF değeri, prostatta 38 ml/100g/dk ve kasda 20 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- d) MTT değeri, prostatta 35,9 sn ve kasda 37,9 sn olarak ölçüldü.
- e) PS değeri, prostatta 2,4 ml/100g/dk ve kasda 2,7 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



Şekil 13: 17 no'lu olgu, 76 yaş, erkek, değişici epitel hücreli kanser, high grade, lamina propria invazyonu (+), kas invazyonu (-)

- a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen mesane kitlesi ve kas dokusu
- b) BV değeri, mesane kitlesinde 39,9 ml/100g ve kasda 1,5 ml/100g olarak ölçüldü.
- c) BF değeri, mesane kitlesinde 196,1 ml/100g/dk ve kasda 10,1 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- d) MTT değeri, mesane kitlesinde 20 sn ve kasda 21,6 sn olarak ölçüldü.
- e) PS değeri, mesane kitlesinde 4 ml/100g/dk ve kasda 0,3 ml/100g/dk olarak ölçüldü.



Şekil 14: 10 no'lu olgu: 77 yaş, erkek, asiner tipte prostatik adenokanser (Gleason grade 4+3), perinöral invazyon (+), cerrahi sınır (-)

- a) Kontrastlı aksiyel BT kesitinde ROI yerleştirilen prostat ve kas dokusu
- b) BV değeri, prostatta 16,1 ml/100g ve kasda 6,1 ml/100g olarak ölçüldü.
- c) BF değeri, prostatta 96,3 ml/100g/dk ve kasda 10,5 ml/100g/dk olarak ölçüldü.
- d) MTT değeri, prostatta 8,8 sn ve kasda 37,3 sn olarak ölçüldü.
- e) PS değeri, prostatta 3,4 ml/100g/dk ve kasda 0,1 ml/100g/dk olarak ölçüldü.

5. TARTIŞMA

BT, doku anatomisini ve incelenen bölgedeki dansite değişikliklerini, grinin tonları şeklinde belirlemektedir. BT ile perfüzyon görüntülemeleri yapmak da mümkündür (2). 1979 yılında Godfrey Hounsfield'in BT'yi ilk olarak tanımlamasından 9 yıl sonra Leon Axel dinamik kontrastlı BT datalarından doku perfüzyonu elde etmeyi önermiştir (125).

BT perfüzyon görüntüleme son zamanlarda non invaziv olması ve doku içi kan hacmi, kan akımı, permeabilite ve geçiş zamanı gibi parametreleri belirleyerek, doku fizyolojisini göstermesi nedeniyle önem kazanmaktadır (130,137,138). BTP üçüncü jenerasyon bir BT'ye gerekli yazılımın eklenmesiyle, spiral görüntü alma kapasitesi olmadan bile uygulanabilen bir yöntemdir (139). Son yıllarda multidetektör BT'lerin (MDBT) geliştirilmesiyle, perfüzyon BT daha dikkat çekici hale gelmiştir. BTP, büyük damar akımlarını saptayan BT anjiyografinin aksine mikroskopik doku düzeyindeki kan akımına duyarlıdır (140).

Perfüzyon yalnızca kan akımının hızı ya da hacmine bağlı değildir; dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler. Perfüzyon görüntüleme kantitatif hesaplamalar, kanın perfüzyon alanına giriş ve çıkışına dayanılarak matematiksel yöntemlerle yapılır (141,142).

BTP uygulaması için BT sistemi sine çekim yapabilme kapasitesine sahip olmalıdır. Sine çekim ile aynı kesit düzeyinden ardışık görüntüleme yapılabilir. BTP için otomatik enjektör, noniyonik kontrast madde ve intravenöz (İV) uygulamaya olanak veren damar yolu açılması gerekmektedir (1). Kontrast maddenin İV enjeksiyonundan sonra dinamik görüntüleme ile damar ve dokulardaki atenüasyon değişimi gözlenebilir. Seçilen bir arterin üzerine ROIs tanımlandıktan sonra, zaman-atenüasyon eğrisi oluşturulur. Daha sonra çeşitli yazılımlar ile haritalar oluşturulabilmektedir. Doku perfüzyonu, atenüasyon değişiklikleri ile ölçülebilir. Kontrast maddenin zamanla değişimi perfüzyonu verir ve konsantrasyonu doku atenüasyonu ile lineer korelasyon gösterir. BT ile doku perfüzyon ölçümü için çeşitli algoritmeler ve matematiksel teknikler kullanılmaktadır (143).

MR perfüzyon görüntüleme, gadolinyum bazlı kontrast maddenin bolus verilmesinden sonra T1 ya da T2 ağırlıklı dinamik görüntüler değerlendirilir. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin davranışı iyonize kontrast maddeler ile benzerdir; fakat bu metod ile tümör perfüzyonunun kesin hesaplaması güçtür. Çünkü sinyal intensitesi ve gadolinyum konsantrasyonu lineer ilişki göstermemektedir (144-149).

Ticari yazılım ürünleri geliştirilene kadar pahalı bir teknik olan BTP, yaygın olarak santral sinir sisteminde; özellikle inmede, vasküler cerrahi öncesi inme riskini belirlemede ve beyin tümörlerinde kullanılmıştır (1,3,144-149). Daha sonraları yaygın kullanım alanı oluşan BTP diğer kanser türlerinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Miles ve arkadaşları tümör anjiogenezisi ve tümör kontrastlanması arasında kesin bir ilişki olduğunu vurgulamışlar ve nedenini kontrastlanmanın fizyolojik temelinin tümör anjiogenezisinin fizyolojik etkilerine benzerliği ile açıklamışlardır (134). Tümör dokusunun büyümesi büyük oranda yeni vasküler yapılar geliştirmesine bağlıdır. Anjiogenezis artmış perfüzyon değerleri ile ilgili olup artmış kontrastlanma tümörün neovaskularizasyonu ile ilişkilidir.

Gandhi ve ark. 14 baş-boyun skuamoz hücreli kanser hastasında; perfüzyon parametrelerinin (PS, BF ve BV), tümürlü dokuda normal komşu dokulara göre artmış olduğunu göstermiştir (150). Benzer şekilde Rumboldt ve ark. 12 hastada elde ettikleri BTP parametreleriyle baş-boyun malign lezyonlarının benign lezyonlardan ayrılabilceğini göstermişlerdir.

Bisdas ve ark. 2007 yılında, parotis bezinde kitlesi mevcut 10 hastada, perfüzyon parametrelerinin benign ve malign kitlelerin ayırımında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (151).

Chen T. ve ark. 2008 yılında, 41 özafagus skuamoz hücreli kanser hastasında yaptıkları perfüzyon çalışmasında; tümör anjiogenezisinin artmasına bağlı olarak perfüzyon parametrelerinden BV değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir (152).

BTP, akciğer tümörü karakterizasyonunda ve şüpheli akciğer nodüllerinde (153,154), okült karaciğer metastazlarında, BT ile tümör lokalizasyonu bulunamayan hastalarda, beyin gliomları ve lenfomaların derecelendirilmesinde, baş-boyun kanserlerinde radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (155-158). Ayrıca BTP tümörlerin radyoterapi ve ilaç tedavisine yanıtının değerlendirilmesi için kullanılabilmektedir (159-162). Malign lezyonlarda, benign lezyonlara göre perfüzyon değerlerinin yüksek olması artmış tümör neovaskularizasyonuna, sellülariteye ve immatür tortüöz vasküler yapılara bağlı olarak açıklanabilmektedir.

Yun Liu ve ark. 25 meme kanserli hastada büyümüş aksiller lenf nodlarında perfüzyon incelemesi yapmışlar; BTP'nin özellikle lenf nodlarındaki anjiogenezisi göstermede etkin olduğunu belirtmişlerdir (163).

Bisdas ve ark. 2007 yılında, orofarinks ve oral kavite tümörlü 77 hastada, primer/rekürren tümör ve normal dokulardan elde ettikleri perfüzyon parametrelerinin, ayırım için anlamlı farklılıkta olduğunu göstermişlerdir (164).

Son zamanlarda BTP ve tümör içi mikrovasküler dansite (MVD) arasındaki ilişki önem kazanmıştır. Bu konuda Zi-Ping Li ve ark. 2005 yılında 37 hastada yaptıkları çalışmada; kolorektal kanserler için MVD ve perfüzyon arasında ilişki bulamamışlardır. Erken kolorektal kanserlerde neovaskularizasyon ve perfüzyon yüksek bulunmuş ve MVD'nin değil perfüzyonun, tümör gelişimi göstermede katkısı olduğunu tanımlamışlardır (165). Ancak Lorraine Ashthere ve ark. 2009 yılında 13 ileri evre baş boyun skuamoz hücreli kanser hastası üzerinde yaptıkları çalışmada MVD ve perfüzyon parametreleri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (166).

Gandhi ve ark. 2006 yılında yaptığı çalışmada, orofarinks tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası perfüzyon değerlerinin %20 azaldığı gösterilmiştir (167). Gandhi ve ark., perfüzyon değerlerindeki farklılığı, tümör dokusundaki farklı biyolojik özelliklere bağlı olduğunu gözlemlemişlerdir (150).

Çeşitli literatürlerde PS değerlerinde farklılıklar gözlenmektedir. Hatta aynı grupta yapılan farklı çalışmalarda, değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, muhtemel yöntem farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir (kontrast verildikten sonra çekime başlama zamanı ve çekim süresi) (143,150).

Goh ve ark. kolorektal kanserlerde 45, 65, 130. sn'lerdeki PS değerlerinin belirgin farklı olduğunu gözlemlemişlerdir. Çekim süresi hakkında yeterli bilgi olmadığını; ancak kontrast maddenin intra ve ekstrasvasküler alanda değişimi için uzun çekim süresine (>65 saniye) ihtiyaç olduğunu vurgulamışlar; ancak çekim süresi uzamasının hareket artefaktlarını artırdığını belirtmişlerdir (168).

Ives ve ark. 2005 yılında 10 prostat kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada; yüksek gradeli prostat kanserli hastalarda, yüksek BV değerleri elde etmiş; ancak evreleme ve yer belirleme açısından BTP incelemelerini anlamlı bulmamışlardır (169).

Harvey ve ark. 2001 yılında 22 prostat kanserli hastada radyoterapi öncesi ve sonrasında yaptıkları çalışmada; radyoterapi sonrası ilk 6-12 haftada prostatın hiperemik cevabı nedeniyle, kanserli doku ile normal doku ayırımı yapılamamıştır (162).

Çalışmamızda, prostat ve mesane patolojileri ile normal kas dokularından, perfüzyon parametreleri elde edilmiştir; permeabilite (PS), kan hacmi (BV), kan akımı (BF), ortalama geçiş zamanı (MTT). Diğer perfüzyon çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da, hem benign hem de malign kitlelerde normal kas dokusuna oranla yüksek BF, BV ve PS

değerleri elde edilmiştir. Malign ve benign lezyonların ortalama perfüzyon değerleri karşılaştırıldığında, diğer çalışmalarla benzer şekilde, malign kitlelerde perfüzyon değerleri, MTT dışında, anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu benign-malign ayrımı için, MTT dışındaki ortalama perfüzyon değerlerinin kullanılabilceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda malign prostat lezyonlarının ortalama değerleri; BV:16,2 mL/100g, BF: 55,05 mL/100g/dk, MTT:28,3 sn ve PS:3,1 mL/100g/dk olarak bulunmuştur. Benign prostat lezyonlarının ortalama değerleri ise; BV:5,9 mL/100g, BF: 29,3 mL/100g/dk, MTT:23,2 sn ve PS:1,2 mL/100g/dk olarak bulunmuştur. Malign mesane lezyonlarının ortalama değerleri; BV:22,2 mL/100g, BF: 95,3 mL/100g/dk, MTT:25,7 sn ve PS:6,8 mL/100g/dk olarak bulunmuştur. Benign mesane lezyonlarının ortalama değerleri ise; BV:10,2 mL/100g, BF: 26,9 mL/100g/dk, MTT:29,6 sn ve PS:0,9 mL/100g/dk olarak bulunmuştur.

Literatürde prostat kanserlerinde perfüzyon uygulaması hakkında sınırlı sayıda çalışma varken, mesane kanserlerinde perfüzyon uygulamaları hakkında çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla çalışmamız bu konudaki özgün çalışmalardandır.

6. SONUÇ

Fonksiyonel tümör görüntüleme yöntemleri giderek daha geniş kullanım alanı bulmakta olup normal ve kanser dokusu arasında perfüzyon farklılıklarını göstermek mümkün olmaktadır. Böylece perfüzyon ve vaskülarite hakkında patolojik değerler tanımlanabilmektedir. Perfüzyon, birim zamanda birim dokuya giden kan miktarı olarak ifade edilir.

Konvansiyonel BT ve MRG yöntemleri ile elde edilemeyen doku hemodinamiği bilgileri BTP ve MRP yöntemleri ile elde edilebilmektedir. Perfüzyon BT, rutin konvansiyonel BT'ye ilave olarak çok kısa zamanda düşük komplikasyon riski ile uygulanabilecek bir yöntemdir. Perfüzyon parametrelerinin kolay, ucuz ve hızlı bir şekilde hesaplanmaktadır.

Çalışmamızda perfüzyon BT'nin malign kitlelerin benign lezyonlardan ayırımında yeterliliği ve uygulanabilirliği araştırılmış; perfüzyon parametrelerinden BV, BF ve PS değerinin bu ayırmda faydalı olabileceği gösterilmiştir. Ancak malign ve benign kitlelerin MTT değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum, perfüzyon uygulama tekniğine, lezyon heterojenitesine, hasta dağılımına bağlı olabilir.

Literatürde mesane ve prostat kanserlerinde perfüzyon BT çalışmalarına nadir rastlandığından, çalışmamız bu konuda özgün bir çalışmadır.

BTP'de uygulanan tekniğe, lezyonun heterojenitesine, artefaktlara, hasta hareketine bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilebileceği göz önünde bulundurulduğunda; mesane ve prostat patolojilerinin benign-malign ayırımında BTP yönteminin yararlılığının tam olarak ortaya konabilmesi için daha homojen oluşturulmuş ve sayısı yüksek hasta serileri içeren çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7.ÖZET

Çalışmamızın amacı mesane ve prostat kanserli hastalarda, benign-malign kitle ayırımında perfüzyon BT'nin etkinliğini araştırmaktır.

Ufuk Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'na, 2010-2011 yılları arasında, prostat ve mesane kanseri ön tanılılarıyla başvuran, yaşları 51-81(ortalama 67) arasında değişen, 2 kadın ve 23 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların BT tetkikleri ana bilim dalımızda bulunan tomografi cihazı (Lightspeed 16 GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) ile yapılmıştır. Önce scout ve standart kontrastsız görüntüler alınarak daha sonraki perfüzyon görüntüleme için kesit pozisyonu belirlenmiştir. Cihazımızla elde edilen görüntüler, çalışma istasyonunda (Advantage Windows 4.2; GE Medical Systems), perfüzyon yazılımı ile (GE Perfusion 2.6.9) haritalara dönüştürülmüştür. Prostat parankimine ve mesane kitlelerine, her dört düzeyde de, birden fazla ROİ yerleştirilmiş; ancak istatistiksel analiz için yalnızca en yüksek değerleri içeren ROİ değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, prostat ve mesane patolojileri ile normal kas dokularından, perfüzyon parametreleri olarak permeabilite (PS), kan hacmi (BV), kan akımı (BF), ortalama geçiş zamanı (MTT) elde edilmiştir. Mesane ve prostat patolojilerinde, normal kas dokularına göre anlamlı şekilde daha yüksek BF, BV ve PS değerleri izlenmiştir. Benzer şekilde hem benign hemde malign kitlelerde normal kas dokularına göre yüksek BF, BV ve PS değerleri bulunmuştur. Malign ve benign lezyonların ortalama perfüzyon değerleri karşılaştırıldığında; malign kitlelerde perfüzyon değerleri, MTT dışında, anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu benign-malign ayırımı için, MTT dışındaki ortalama perfüzyon değerlerinin kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Literatürde mesane ve prostat kanserlerinde perfüzyon BT çalışmalarına nadir rastlandığından, çalışmamız bu konuda özgün bir çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon (BTP), prostat kanseri, mesane kanseri

8. SUMMARY

The aim of this study was to show the benefits of CT perfusion technique in patients with bladder and prostate malignancy.

25 patients were included to the study held at the radiology department of the Ufuk University during years 2010 and 2011. Patients underwent to routine CT scan which was followed by aquisition of time-density chart and ended with perfusion mapping of the tumoral tissues. Values have been obtained at multiple levels, but only the highest value containing ROI's were evaluated for statistical analysis.

Prostate and bladder pathologies showed higher values for blood flow (BF), blood volume (BV) and permeability (PS) measurements than the normal muscular tissue. The parameters above, showed significant higher rates in malignant masses in difference with benign pathologies. Mean transition time (MTT) measurements were not statistically significant in differentiation of pathologies in our study.

Perfusion computed tomography is a relatively new technique that allows rapid qualitative and quantitative evaluation of tissue perfusion by generating maps of blood flow, blood volume, permeability and mean transit time. This study analyses the technique, clinical applications, and benefits of perfusion CT on prostate and bladder malignancies.

Keywords: Perfusion Computed Tomography (PCT), prostate cancer, bladder cancer

9.KAYNAKLAR

- 1- Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MRI* 2000; 21: 462- 477.
- 2- Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon enhanced dynamic helical CT. *Radiology* 1995; 195: 53-57.
- 3- Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76: 220–23.
- 4- Hermans R, Lambin P, Van der Goten A, et al. Tumoural perfusion as measured by dynamic computed tomography in head and neck carcinoma. *Radiother Oncol* 1999; 53: 105–111.
- 5- Miles KA. Perfusion imaging with computed tomography: brain and beyond. *Eur Radiol* 2006; (16): 37-43.
- 6- Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, et al. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad Radiol* 2000; 7(10): 840-850.
- 7- Tateishi U, Nishihara H, Watanabe S, Morikawa T, Abe K, Miyasaka K. Tumor angiogenesis and dynamic CT in lung adenocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25:23–7. 35.
- 8- Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, Ikeda E, Kobayashi S, Yuasa Y, et al. Doublephase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 835–42.
- 9- Z Rumboldt, R Al-Okaili, JP Deveikis: Perfusion CT for Head and Neck Tumors: Pilot Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1178–1185.
- 10- Özgür GK, Özyavuz R. Ürogenital sistem embriyolojisi. Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y, Arıkan N, ed. *Temel Üroloji*. Ankara: Günes, 1998: 32-33.
- 11- Sadler TW. Urogenital system: Langman's Medical Embryology. 6th. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 260-296.
- 12- Sakul U, Bilencioglu B. Prostat bezi anatomisi. In: Balbay M.D., Prostat., 1. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2008: 3
- 13- Kirby RS, Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997: 22-25.
- 14- Siiteri PK, Wilson JD: Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrin Metab* 1974; 136: 1148-1152.

- 15- Tanagho E.A. 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.
- 16- Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993: 35-37.
- 17- McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pat 1968; 49: 347-357.
- 18- McNeal JE: Anatomy of the prostate: An historical survey of divergent views. Prostate. 1980, 1: 3.
- 19- Baykara M. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y, Arıkan N, ed. Temel Üroloji. Ankara: Günes, 1998: 11-15
- 20- Eroschenko VP. di Fiore's Atlas of Histology with Functional correlations. 9th. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 262-263
- 21- Aytekin Y. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 1998: 375-376.
- 22- Walsh P C, Retik A B, Vaughan E D, Wein A J. Campbell Üroloji 2005; 58-63.
- 23- Snell RS. The pelvis: Part II The pelvic cavity. In: Snell RS Clinical anatomy for medical Students: Brown and Company 1992; 341-381.
- 24- Noone TC, Semelka RC, Nagase LL. Bladder. In: Semelka RC, ed. Abdominal-pelvic MRI. New York: Wiley-Liss Pres 2002; 951-980.
- 25- 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.
- 26- 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
- 27- Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
- 28- 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.
- 29- Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1998: 22-24.
- 30- Pfau A. A continuing enigma. Urologic Clinics of North America. 1986; 13: 695.
- 31- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106-130.

- 32- Gloeckler LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2003; 8: 541–552.
- 33- Parkin DM, Whelan SL, Fealy, et al. Cancer incidence in five continents, Volume VIII (No.155). Lyon, France, IARC Publications, 2002.
- 34- Tekin A. Mesane kanserlerinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Özen H, Türkeri L (editörler). Üroonkoloji kitabı 1. basım ertem yayıncılık, 2007: 152–156.
- 35- Edward M, Messing MD. Urothelial tumors of the urinary tract In Campbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders, USA 2002: 2723–2784.
- 36- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1992-1993: first results from İzmir cancer registry, *Eur J Cancer* 2001; 37: 83-92.
- 37- Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89: 630–639.
- 38- Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van Den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: asystematic literature review. *World J Urol* 2004; 21: 392–401.
- 39- Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S. Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. *Preventive Medicine* 2002; 35: 114–120.
- 40- Brennan P, Bagillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men. A pooled analysis of 11 case control studies. *Int J Cancer* 2000; 86: 289–294.
- 41- Horn EP, Tucker MA, Lambert G, Silverman D, Zametkin D, Sinha R, et al. A study of gender-based cytochrome P4501A2 variability: a possible mechanism for the male excess of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 529–533.
- 42- Cole P, Hoover RF, Friedel GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 1972; 29: 1250–1260.
- 43- Boffetta P, Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001; 12: 125–130.
- 44- Jones PA, Buckley JD, Henderson BE, Ross RK, Pike MC. From gene to carcinogen: a rapidly evolving field in molecular epidemiology. *Cancer Res.* 1991; 51: 3617–3620.
- 45- Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer.* 1998; 77: 1186–1189.

- 46- Pashos LC, Botteman MF, Laskin LB, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10: 311–322.
- 47- Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1212–1220.
- 48- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 510–515.
- 49- Bahnson RR. Squamous cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1997; 157: 2115.
- 50- Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig CSF, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 161: 947–956.
- 51- Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 136: 482.
- 52- Palvio DH, Andersen JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer* 1987; 59: 972–976.
- 53- Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 557–566
- 54- Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 381–389.
- 55- Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, et al. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1688–1696.
- 56- Kiemenev LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol*. 1997; 157: 1649–51.
- 57- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985; 35: 703–706.
- 58- Tsihlias J, Kapusta L, Slingerland J. The prognostic significance of altered cyclin-dependent kinase inhibitors in human cancer. *Annu Rev Med* 1999; 50: 401–423.
- 59- Hirai H, Roussel MF, Kato JY, Ashmun RA, Sherr CJ. Novel INK4 proteins, p19 and p18, are specific inhibitors of the cyclin D-dependent kinases CDK4 and CDK6. *Mol Cell Biol*. 1995 May; 15 (5): 2672–81.

- 60- Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
- 61- Estein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
- 62- Ahmedi Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96
- 63- American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005.
- 64- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, et al. Cancer Surveillance Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. Journal of the National Cancer Institute 1999; 91(12) 1017- 1024.
- 65- Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
- 66- Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058.
- 67- Edwards PD, Hurn RA, Jaeschke WH. Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. J Urol 1972; 108 (4): 568-570.
- 68- Cheng L, Darson M, Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, Bostwick DG. Urothelial papilloma of the bladder. Cancer 1999; 86 (10): 2098-3001.
- 69- Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melamed MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. Semin Urol 1988; 6: 22-30.
- 70- Sobin DH and Witteking Ch (eds.) TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002; 199-202.
- 71- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/ International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial

- (transitional cell) neoplasm of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 1435-1448.
- 72- Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasm; according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; 46: 170-176.
- 73- Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby 2004: 1361-1411.
- 74- Estein JI: The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). *Stenberg's diagnostic surgical pathology*. Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2083-2132.
- 75- Pins MR, Betlej TM, Dysico G, Spitz DJ. Male Genitourinary System. In: Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, David O (eds). *Differential Diagnosis in Surgery Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2002: 519-590.
- 76- Montironi R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett ATK, Helpap B, Workgroup 1: Origins of prostate cancer. *Cancer* 1996; 78 (2): 362-365.
- 77- Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *J Pathol* 2001; 193: 350-353.
- 78- Iczkowski KA, MacLanham GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (12): 1489-1495.
- 79- Yıldız E, Göze F. Prostatın iğne biyopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyonu (ASAP) ve minimal volüm adenokarsinomunda ayırıcı tanı kriterleri. *Türk Neoplazi Dergisi*. 2001; 9 (3-4): 46-53.
- 80- Epstein JI. The prostate and seminal vesicles, Chapter 45, in *Sternberg's Diagnostic Pathology*, 4th ed, Vol:III, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2083-2132.
- 81- Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998; 52: 803-807
- 82- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Chapter 18, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier inc, 2004: 1361-1411.
- 83- Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17: 307-315.

- 84- Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies. *The Journal of Urology* 2001; 166: 402-410.
- 85- Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of “ Atypical glands, suspicious for malignancy” in prostatic needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 633-640.
- 86- Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, Farrow GM. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy-Definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996; 78 (2): 376-381.
- 87- Helpap B, Köllermann J. Atypical acinar proliferations of the prostate. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 795-799.
- 88- Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? *The Journal of Urology* 1995; 153: 1496-1498.
- 89- Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob V. Diagnosis of “suspicious formalignancy” in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998; 51: 749-758.
- 90- Carter HB. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell’s Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: Saunders* 2002; 3055-3079.
- 91- Rosai J. Male Reproductive system. *Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby* 2004: 1361-1411.
- 92- Hekingil M. İğne biyopside yüzdelenendirme ve evrelendirme. *Adana: Prostat Patolojisi Kursu, 2004; 37-41.*
- 93- Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI onclinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122- 1126.
- 94- Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders Company* 2005; 1023-1058.
- 95- Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell’s Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London NewYork, St. Louis, Sydney, Toronto: Saunders* 2002; 3025-3037.
- 96- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273-279.

- 97- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM: Cancer Surveillance Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91 (12) 1017- 1024.
- 98- Epstein JI. Grading of prostatic adenocarcinomas. *Prostate Biopsy Interpretation*. Second ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers 1995; 65-85.
- 99- Montie JE. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 341-344.
- 100- Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 1989; 142(3): 763-768.
- 101- Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. *Campbell's Urology*, 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992: 40-65.
- 102- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb; 55 (1): 10-30. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2005 Jul-Aug; 55 (4): 259-269.
- 103- Mc Cormack TR, Rittenhouse HG, Finlay JA. Molecular form of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology* 1995; 45: 729-734.
- 104- Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ. Hytrin Community Assessment Trial: Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. *Urology* 1997; 50: 556-561.
- 105- Babaian J, Johnston DA, Naccarato W. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5-4,0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165: 757-760.
- 106- Bree RL. The prostate, *Diagnostic Ultrasound* Icumack: Wilson, Charboneau, Volume 1, 1991: 15-17.
- 107- Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-365.
- 108- Mariani AJ, Mariani MC, Machhioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult haematuria: 1,000 haematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1988; 141: 350-355.

- 109- Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LI. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. JAMA 1986; 256: 224-229.
- 110- Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. Br J Urol 1996; 78: 691-698.
- 111- Freedman A, Pimlott N, Naglie G. Preventive care for the elderly. Do family physicians comply with recommendations of the Canadian Task Force on Preventive Health Care? Can Fam Physician. 2000 Feb; 46:350-7. Erratum in: Can Fam Physician 2000 Apr; 46(4): 783-789.
- 112- Hutter RV. Cancer prevention and detection. Status report and future prospects. Cancer. 1988 Jun 1; 61 (11 Suppl): 2372-2378.
- 113- Strabanek R, Walsh A. Bladder cancer. UICC Technical Report Series, vol. 60. Workshop on the Biology of Human Cancer. Report no. 13. UICC: Geneva.
- 114- Dershaw DD, Panicek DM. Imaging of invasive bladder cancer. Semin Oncol 1990; 17: 544-550.
- 115- Husband JE. Staging bladder cancer. Clin Radiol 1992; 46: 153-159.
- 116- Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A. Staging of bladder carcinoma by computer tomography- guided trans-mural core biopsy. Scand J Urol Nephrol 1993; 27: 193-198.
- 117- Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. Clin Radiol 1985; 36: 77-79.
- 118- Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melaned MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. Semin Urol 1988; 6: 22-30.
- 119- Tribukait B, EI-Bedeiwy A, Shaaban AA, Ghoneim MA. Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. J Urol 1990; 144: 884-887.
- 120- Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-Stat, BTATrak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2000; 38: 419-425.
- 121- Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar, Nobel Tıp Kitapevi, İzmir 1998.
- 122- Bayındır P. Tek taraflı internal karotis arter darlığı bulunan asemptomatik hastalarda, beyin yarıkure perfüzyon değerlerinin bilgisayarlı tomografi perfüzyon tetkiki ile karşılaştırılması [Tez]. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, 2005. 48-46 s.

- 123- Crawford CR, King KF: Computed tomography scanning with simultaneous patient translation. *Med Phys* 1990; 7: 967.
- 124- Axel L 1980 Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography *Radiology* 137; 679–86.
- 125- Jay P. Heiken, MD James A. Brink, MD Michael W. Vannier spiral (helikal) CT *Radiol.* 1993; 489: 647-656.
- 126- Sorensen A, Copen W, Ostergaard L, et al. Hyperacute stroke: Simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow and mean tissue transit time. *Radiology* 1999; 210: 519-527.
- 127- Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(1): 161-178.
- 128- Willet CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10(2): 145-147.
- 129- Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, et al. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma . *Oncologist* 2008; 13(2): 120-125.
- 130- Miles KA. *Multidetector Computed Tomography in Oncology*. 2007 Informa UK Ltd.
- 131- Miles KA, *Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease; CT perfusion Imaging*. 2007 Informa UK Ltd.
- 132- Miles KA. Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer* 2002; 38 (16): 2079-2084.
- 133- Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1: S36-S42.
- 134- Miles KA. Tumor angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol* 1999; 30 (3): 198-205.
- 135- Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology* 2005; 234 (3): 785-792.
- 136- Silvennoinen HM, Hamberg LM, Valanne L, Hunter GJ. Increasing contrast agent concentration improves enhancement in first-pass CT perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (7): 1299-1303

- 137- Sobol WT, Cure JK: Can in vivo assessment of tissue hemodynamics with dynamic contrast-enhanced CT be used in the diagnosis of tumors and monitoring of cancer therapy outcomes. *Radiology* 2004; 232: 631–632.
- 138- Yeung I, Lee T, Del Maestro R, Kozak R, Bennet J, Brown T. An absorptiometry method for the determination of arterial blood concentration of injected iodinated contrast agent. *Phys Med Biol* 1992; 37: 1741-1758.
- 139- Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994; 193: 637-641.
- 140- Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: Contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988; 6: 164-174.
- 141- Meier P, Zieler K. On the theory of the indicator- dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1973; 6: 731-744.
- 142- Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002; 222: 227–236.
- 143- Z Rumboldt, R Al-Okaili, JP Deveikis: Perfusion CT for Head and Neck Tumors: Pilot Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1178–1185.
- 144- Eastwood JD, Alexander MJ, Petrella JR, Provenzale JM. Dynamic CT perfusion imaging with acetazolamide challenge for the preprocedural evaluation of a patient with symptomatic middle cerebral artery occlusive disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 285–287.
- 145- Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB. Quantification of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med* 1990; 16: 117–131.
- 146- Tofts P, Kermode A. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. I. Fundamental concepts *Magn Reson Med* 1991; 17: 357–367.
- 147- Rijpkema M, Kaanders J, Joosten F, Joosten FB, van der Kogel AJ, Heerschap A. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 457–463.

- 148- Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1869–1875.
- 149- Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 63– 73.
- 150- Gandhi D, Hoeffner G, Carlos RC, Case I, Mukherji SK. Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract: initial results. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 687–692.
- 151- Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, Knecht R, Thng C H, Koh T S and Vogl T J 2007a Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results *Eur. J. Radiol* 2007; 64: 258–265.
- 152- Chen TW, Yang ZG, Li Y, Li ZL, Yao J, Sun JY. Quantitative assessment of first-pass perfusion of oesophageal squamous cell carcinoma using 64-section MDCT: initial observation. *Clin Radiol. Jan* 2009; 64 (1): 38-45.
- 153- Comber LA, Keith CJ, Griffiths MR, Miles KA. Solitary pulmonary nodules: impact of quantitative contrast enhanced CT on the cost-effectiveness of FDGPET. *Clin Radiol* 2003; 58: 706–11.
- 154- Cuenod C, Leconte I, Siauve N, Resten A, Dromain C, Poulet B, et al. Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology* 2001; 218: 556–61.
- 155- Platt JF, Francis IR, Ellis JH, Reige KA. Liver metastases: early detection based on abnormal contrast material enhancement at dual-phase helical CT. *Radiol.* 1997; 205: 49–53.
- 156- Sheafor DH, Killius JS, Paulson EK, DeLong DM, Foti AM, Nelson RC. Hepatic parenchymal enhancement during triplephase helical CT: can it be used to predict which patients with breast cancer will develop hepatic metastases? *Radiology* 2000; 214: 875-80.
- 157- Dugdale PE, Miles KA. Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography. *Eur J Radiol* 1999; 30: 206–13.
- 158- Leggett DA, Miles KA, Kelley BB. Blood-brain barrier and blood volume imaging of cerebral glioma using functional CT: a pictorial review. *Australas Radiol* 1998; 42: 335–40.

- 159- Ford J, Miles K, Hayball M, Bearcroft P, Bleeahan N, Osborn C. A simplified method for measurement of blood– brain barrier permeability using CT: preliminary results and the effect of RMP-7. In: Faulkner K, et al, editors. Quantitative imaging in oncology. London: British Institute of Radiology, 1996: 1–5.
- 160- Falk SJ, Ramsay JR, Ward R, Miles K, Dixon AK, Bleeahan NM. BW12C perturbs normal and tumour tissue oxygenation and blood flow in man. *Radiother Onc.*1994; 32: 210–7.
- 161- Harvey C, Dooher A, Morgan J, Blomley M, Dawson P. Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. *Eur J Radiol* 1999; 30: 221–6.
- 162- Harvey CJ, Blomley MJ, Dawson P, Morgan JA, Dooher A, Deponte J, et al. Functional CT imaging of the acute hyperemic response to radiation therapy of the prostate gland: early experience. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 43–9.
- 163- Liu Y, Bellomi M, Gatti G, Ping X. Accuracy of computed tomography perfusion in assessing metastatic involvement of enlarged axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R40.
- 164- S. Bisdas, M. Baghi and A. Smolarz et al Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease, and associated lymph nodes using dynamic first–pass contrastenhanced computed tomography studies *Invest. Radiol.* 42: 172–9.
- 165- Li ZP, Meng QF, Sun CH, Xu DS, Fan M, Yang XF, et al. Tumor angiogenesis and dynamic CT in colorectal carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1287–1291.
- 166- Lorraine Ash, Dr. Teknos, Dheeraj Gandhi, Samip Patel, and Suresh K. Mukherji. CT perfusion can non-invasively predict intratumoral microvessel density *Radiology: Volume 251: Number 2—May 2009.*
- 167- Gandhi D, Chepeha DB, Miller T, et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organpreservation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 101–106.
- 168- Goh V, Halligan S, Hugill JA, et al. Quantitative colorectal cancer perfusion measurement using dynamic contrast-enhanced, multidetector-row computed tomography: effect of acquisition time and implications for protocols. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 59–63.

169- Ives EP, Burke MA, Edmonds PR et al. Quantitative CT perfusion of prostate cancer: correlation with whole mount pathology. Clin Prostate Cancer 2005; 4: 109–12.