

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

**PROSTAT BİYOPSİLERİNDE 6-10-12 KADRAN BİYOPSİLERİN
PROSTAT KANSERİ SAPTAMA ORANLARI ve PROSTAT KANSERİ
SAPTANMASI İÇİN OPTİMAL ALINMASI GEREKEN PARÇA
SAYISININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. ALPER ÖZORAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr Hakkı PERK

Tez No:

2007 ISPARTA

II

İÇİNDEKİLER

<u>İÇİNDEKİLER</u>	II
<u>KABUL ve ONAY</u>	IV
<u>ÖNSÖZ</u>	V
<u>KISALTMALAR</u>	VI
<u>TESEKKÜR</u>	VII
<u>1. GİRİŞ</u>	1
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	3
<u>2.1. PROSTAT ANATOMİSİ</u>	3
<u>2.2. PROSTAT HİSTOLOJİ</u>	5
<u>2.3. PROSTAT EMBİRYOLOJİ</u>	6
<u>2.4. PROSTATIN ZONAL ANATOMİSİ</u>	7
<u>2.5. PROSTAT BEZİ FONKSİYONU</u>	9
<u>2.6. PROSTAT KANSERİ</u>	10
<u>2.6.1. EPİDEMİYOLOJİ</u>	10
<u>2.6.2. TANI</u>	11
<u>2.7. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ</u>	12
<u>2.7.1. PARMAKLA REKTAL MUAYENE</u>	12
<u>2.8. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN</u>	13
<u>2.8.1. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN</u> <u>BİYOKİMYASAL VE GENETİK ÖZELLİKLER</u> <u>SENTEZİ VE METABOLİZMASI</u>	13
<u>2.8.2. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN FONKSİYONU</u>	14
<u>2.8.3. SERUM PSA DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER</u>	14
<u>2.8.4. PSA'NIN KLİNİKTE KULLANIMI</u>	16
<u>2.8.5. YAŞA VE İRKA ÖZGÜ PSA</u>	17
<u>2.8.6. PSA VELOSİTESİ</u>	18
<u>2.8.7. PSA DANSİTESİ</u>	19
<u>2.8.8. SERBEST PSA</u>	20
<u>2.8.9. ProPSA</u>	21
<u>2.8.10. KOMPLEKS PSA</u>	22

III

<u>2.8.11. PSA EŞİK DEĞERİ</u>	22
<u>2.9. PROSTAT KANSERİNDE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ</u>	24
<u>2.9.1. AİLE ÖYKÜSÜ VE GENETİK</u>	24
<u>2.9.2. DEMOGRAFİK RİSK FAKTÖRLERİ</u>	25
<u>2.9.3. HORMONAL, DAVRANIŞSAL ve YAŞAM TARZI</u>	25
<u>ile İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ</u>	
<u>2.10. PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİ</u>	27
<u>2.11. EVRELEME</u>	32
<u>2.12. PROSTAT KANSERİNDE BİYOPSİ</u>	34
<u>2.12.1. PROSTAT BİYOPSİSİ ENDİKASONLARI</u>	34
<u>2.12.2. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ</u>	34
<u>2.12.3. TRANSREKTAL EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ</u>	35
<u>2.12.4. BİYOPSİ TEKNİĞİ: ALINMASI GEREKEN PARÇA SAYISI VE YERLERİ</u>	37
<u>2.12.5. TEKRAR PROSTAT BİYOPSİSİ</u>	41
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u>	44
<u>4. BULGULAR</u>	46
<u>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</u>	51
<u>ÖZET</u>	55
<u>SUMMARY</u>	56
<u>KAYNAKLAR</u>	57

IV

KABUL ve ONAY

**Tıp Fakültesi Dekanlığına,
ISPARTA**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde
Yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: .../.../2007

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakkı PERK, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Onay: Bu uzmanlık tezi, Fakülte yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.

V

ÖNSÖZ

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Prostat spesifik antijen'in 1980'li yıllarda prostat kanseri tanısında kullanılabileceğinin anlaşılması ile hastalığın tanısı yeni bir boyut kazanmıştır. Daha önceleri genellikle metastatik evrede tanı koyulan hastalık, günümüzde daha sıklıkla lokal evrede yakalanmakta ve cerrahi prosedürdeki gelişmelerle birlikte tam olarak kür sağlanabilmektedir.

Tarihsel süreçte kanser tanısı koymak için prostattan çeşitli yöntemlerle parça ve/veya parçalar alınmıştır. Ultrasonografinin kullanıma girmesi ve prostat anatomisinin daha iyi anlaşılması ile transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi prostat kanseri tanısında standart olmuştur. Özellikle 1989 yılında sekstant biyopsi protokolünün tanımlanmasından sonra popülerlik kazanmış ve altın standart olmuştur. Ancak sekstant biyopsiyle prostatın yeteri kadar örneklenemediği, kanser odaklarının önemli bir bölümünün bu yöntemle saptanamadığı anlaşılmış ve farklı biyopsi teknikleri geliştirmeye yönelik arayışlar başlamıştır. Prostat kanserinin özellikle periferik zondan kaynaklanıyor olduğunun bilinmesi, alınan parçaların laterale kaydırılması gerekliliğini doğurmuştur.. Biyopsi lokalizasyonlarının laterale kaydırılmasının belirgin olarak prostat kanseri tanısında artış sağlandığı görülmektedir. Prostattan alınan parça sayısının arttırılmasının da kanser yakalama oranında artış sağlayan bir diğer faktör olduğu da bilinmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında bir çok çalışmacı değişik biyopsi teknikleri oluşturmuş ve önermişlerdir. Ancak günümüzde henüz standart olarak kabul edilen bir biyopsi protokolü bulunmamaktadır.

Prostat biyopsisinde amaç olası kanser odağını saptamaktır. Bunun için doğru lokalizasyonlardan ve yeterli sayıda örnekleme tekniklerinin kullanılması, bu sırada da hastaya minimum rahatsızlığın verilmesi gereklidir. Bizde prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi eşliğinde rutin olarak aldığımız 12 kadran prostat biyopsisinin sonuçlarını ve alınması gereken optimal parça sayısı ve lokalizasyonları hakkındaki deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Dr. Alper ÖZORAK

VI

KISALTMALAR

PCa	:Prostat Kanseri
PMR	:Parmakla Rektal Muayene
PSA	:Prostat Spesifik Antijen
TRUS	:Transrektal Ultrasonografi
TUR P	:Transüretral Rezeksiyon Prostat
BPH	:Bening Prostat Hiperplazisi
DHT	:Dihidrotestosteron
s PSA	:Serbest Prostat Spesifik Antijen
RP	:Radikal Prostatektomi
RT	:Radyoterapi
PIN	Prostatik intraepitelyl neoplazi
ng/ml	:nanogram/mililitre

VII

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca benden bilgi-birikimlerini esirgemeyen ve eğitimimde büyük katkıda bulunan sayın tez hocam sayın Prof. Dr. Hakkı PERK'e, Anabilimdalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Alim KOŞAR'a ve sayın hocam Prof. Dr. T.Ahmet SEREL'e minnettar olduğumu söyler teşekkür ederim

Ayrıca asistanlık sürem boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, bana hocalıktan öte ağabeylik yapan hocalarım sayın Yrd.Doç. Dr. Sedat SOYUPEK ve sayın Yrd.Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN'a teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım ve servis sorumlu hemşiremiz sayın Selma SÖNMEZ ve ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan annem ve babama teşekkür ederim.

Ve en önemlisi:

Bu zor mesleği birlikte icra ettim, desteğini ve sevgisini bir an bile benden esirgemeyen eşim Dr. Özlem ÖZORAK'a ve biricik oğlum Eren Sarp ÖZORAK'a teşekkür ederim.

Dr.Alper ÖZORAK

1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) batı toplumlarında erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Sadece ABD’de 2006 yılında 234 460 yeni prostat kanseri tanısı konmuştur (1). Kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolon kanserinden sonra 3. sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin %9’undan sorumludur (1). PCa görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Otuz dokuz yaşındaki bir erkekte prostat kanseri oluşma olasılığı yaklaşık olarak 1/10000 iken, bu oran 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır (2).

PCa 1950’lere kadar parmakla rektal muayene (PRM) ile tanı koyulmakta idi. Bin dokuzyüz yetmişli yılların başında, önce insan seminal vezikül sıvısında tespit edilen ve daha sonra prostat dokusunda gösterilen prostat spesifik antijen (PSA), ancak 1980’lerde prostat kanseri için potansiyel bir belirteç olarak gündeme gelmiştir (3). Tarihsel gelişimine bakıldığında prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930’lu yıllarda parmak kılavuzluğunda, önceleri transperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi (4) tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır. Prostatın ultrasonografik olarak görüntülenme çabaları ise 1955 yılında Wild ve Reid’in ilk kez prostatın transrektal ultrasonografisini tanınamaları ile başlamıştır. Daha sonra bu teknik Wantabe tarafından popülerize edilmiştir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak kılavuzluğunda alınan biyopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yayın olarak kullanılmaya başladığı 1980’leri bulmuştur. PSA ve prostat biyopsi tekniklerinin kullanıma girmesiyle lokalize prostat kanseri tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Hodge ve ark. 1989 yılında klasik sekstant biyopsi protokolünü tanımlamışlardır (5). Sekstant biyopsinin kanser yakalama oranları çalışılan toplumun klinik özelliklerine göre %20–35 arasında değişmektedir. Teknikteki ilerlemeler ve prostatın zonal anatomisinin daha iyi irdelenmesi radikal prostatektomi (RP)’nin yaygınlaşmasına olanak sağlamıştır. Prostat kanserinin en sık olarak prostatın periferik zonundan kanaklandığının ortaya koyulmasından sonra, periferik

zonun tanı aşamasında çok iyi örneklenmesi gerekliliğinin önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Günümüzde de etkinliğini koruyan sistematik sekstant prostat biyopsilerinin laterale kaydırılıp, prostattan daha fazla sayıda parça alınmasının kanser yakalama yüzdesini artırdığı gösterilmiştir.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada kliniğimizde Aralık 2004- Mayıs 2007 tarihleri arasında PSA yüksekliği ve anormal PRM bulguları nedeniyle prostat biyopsisi yapılan hastalarda 6-10-12 kadran biyopsinin prostat kanseri saptama oranları ve prostat kanseri saptanması için optimal alınması gereken parça sayısı araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Anatomisi

Mesanenin hemen altına yerleşmiş, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinlerde kranio - kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön -arka çapı yaklaşık 2.5 cm ve sağ sol çapı yaklaşık 3 cm dir. Ortalama 20 gr ağırlığında, kabaca kestaneye benzeyen, tabanı mesaneye komşu, apikal kısmı membranöz üretra ile birleşen piramit şekilli bir organdır. Prostatın basis prostate denilen tabanı, apeks prostate denilen tepesi ile facies anterior, facies posterior ve facies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesanenin boyun kısmına oturur. Bu yüzün büyük bölümü, mesane duvarına yapışıktır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostate, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale'nin üst yüzeyine oturur. Çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Facies posterior: Transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvekstir. Rektum ile arasına gevşek bir bağ dokusu (septum rektoesicale) bulunur. Bu yüzden rektal tuşede rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Facies anterior: Vertikal yöndeki uzunluğu 2,5 cm dir. Symphysis pubis ile bu yüz arasında yaklaşık 2 cm mesafe bulunur. Bu aralıkta Santorini ven plekusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz ligamentum puboprostatikum aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır.

Prostat kollagen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir anatomik kapsül ile çevrilidir. Ayrı bir anatomik yapı olmayıp 2–3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskobik olarak prostat bezinin bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiği için, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içteki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre dokuları

sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya cerrahi kapsül denir. Trasizyonel zondaki fibro-adenomyoma'nın rezeksiyonu (Transüretral rezeksiyon-prostat; TUR-P) ya da enükleasyonunda (Açık prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir.

Prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya dik olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat: 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriorde lokalizedir. Son kısım üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH' taki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezeke ya da enükle edildiklerinde ciddi kanamalar özellikle saat 5 ve 7 pozisyonunda mesane boynunda ortaya çıkabilir.

Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik olarak delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur.

Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlarıdır. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlarına olabilir.

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernöz sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları inerve ederler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarına kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır, benign prostat hipertrofi erkeklerde idrar akım oranlarını düzeltir. Prostattan kalkan afferent nöronlar pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi ile instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir.

Prostat, embriolojik olarak içinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından köken alır. Bu nedenle büyük bölümünü glandüler elemanlar (%70), küçük bölümünü ise fibromusküler stroma (%30) oluşturur.

Seminal vezikül: İki adet, lobüllü, membranöz kesecikten ibarettir. Mesane fundusu ile rektum arasında yerleşmiştir. Her bir vezikül yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 1,2 cm kalınlığındadır. Şekli piramide benzer ve tabanı geriye, yukarı ve laterale uzanır. Üst uçları ureter giriş yerindedir. Bu uçlar birbirinden uzaktır. Alt uçları birbirine yaklaşır ve prostat tabanına kadar uzanırlar. İç kenarı boyunca duktus deferens bulunur. Her seminal vezikül kıvrılmış tek bir tüpten ibarettir. Alt ucu dar bir duktus halini alır ve duktus deferens ile birleşerek duktus ejakulatoryusu yapar.

Ejekulator kanallar prostat tabanından orta ve lateral lobların arasında öne ve aşağıya doğru dokunun içinde seyreden yaklaşık 2 cm uzunluğunda bir çift kanaldır. Prostatik utrikulun yan kenarlarına açılırlar.

2.2.Histoloji

Erişkinde normal prostat, fibromuskuler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Gland lümeni ise 40 mikron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir. Glandüler kompeneti ise duktus ve asini yapıları meydana getirir. Duktus kompenenti de iki bölümde ele alınır.

1-) Major (large, primer, ekskretuar)

2-) Minör (sekonder, periferal) (6).

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

A-) Epitelyal Hücreler:

4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

1-) Sekretuar Hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturlar.

Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Ultrastrüktürel olarak 4 tipi vardır;

- (a) immatür inaktif hücre,
- (b) matür aktif hücre,
- (c) matür inaktif hücre veya istirahat hücresi,
- (d) dejenere hücre.

Sekretuar hücreler granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuar hücreler farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması gösterirler. Keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikor yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir (7). Prostatik sekresyon nötral mukosubstantlardan oluşur. Prostat adenokarsinomlarında sekresyon nötral ve asidik olmak üzere miktardır (6).

2-) Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Bunlar sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 (7), keratin 34KE12, CK8.12, 312 C8-1 ve güçlü olarak da antikeratin antibody 903 ile boyanır. Fokal olarak androjen reseptörleri ile güçlü boyandıkları gösterilmiştir (6). Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (8). Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz, değişici ve müsinoz epitele dönüşme yetenekleri vardır.

3-) Değişici Epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4-) Nöroendokrin Hücreler: Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (6, 9).

B-) Stroma :

Stroma, fibröz ve muskuler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30- 70 ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Kapsül, glanda sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Muskuler doku esas olarak düz kasdan yapılmıştır. Üretranın ventralinde bir düz miyosit tabakası fibromuskuler septum içindeki esas kas kütlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ek olarak, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, derin perineal posta inferiora doğru üretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer

kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromuskuler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından inerve edilen bu kasın krista üretralisi geriye, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabilir ve dolayısıyla ejakülasyon öncesi dönemde bu bölge seminal sıvıyı (3-5 ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (6).

2.3.Embriyoloji

Kloakanın ürorektal septumla bölünmesi 28. günde başlar. Rektum ve primitif ürogenital sinus, embriyonun gelişiminin 44. gününde ortaya çıkar. Primitif ürogenital sinusun mezonefrik kanala yakın olan kısmı, vezikoüretal kanal halini alır, oysa mezonefrik kanaldan uzak olan kısmı gerçek ürogenital sinusa gelişir. Mesaneye komşu olan ürogenital sinus (pelvik üretra) daralır, prostatik ve membranöz üretranın aşağı kısmını oluşturur. Embriyolojik olarak pelvik üretranın kranial yarısı, endodermal ürogenital sinustan çıkar. Arka kısımda, mesaneden kaynağını alan mezonefrik mezodermin bir kısmı, pelvik üretrayı içine alır. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, mezenkim düz kaslara dönüşür, bu düz kaslar da mesane ile devam eder. Pelvik üretranın kaudal yarısı tamamen ürogenital sinustan kaynaklanır (10).

Gebeliğin 10–12. haftasında prostatın duktal ağ örgüsü, solit epitelyal prostat tomurcuklanmalarından meydana gelir. Prostat tomurcukları, mesanenin hemen altında, sinus ürogenitalisin endodermal epitelinden kaynaklanır ve mesanenin etrafına penetre olurlar. Prostat kanalları hızla uzar ve dallanır (10). Verumontanumun her iki yanında ürogenital sinusun posterior tarafında birleşmiş bir şekilde 5 tane epitelyal tomurcuk oluşur ve bunlar daha sonra prostatı oluşturmak üzere mezenkime invaze olurlar. Tomurcuklar tepede birleşerek prostatın mezoderm orijinli iç zonunu oluşturur. Aşağı tomurcuklar ise prostatın dış zonunu oluşturur ve endoderm orijinelidir. Bu potansiyel olarak önemlidir, çünkü kanser primer olarak dış zondan kaynak alırken, benign prostat hiperplazisi (BPH)'in orijini iç zondur.

Prostatın her iki zonu üretranın etrafında konsantrik bir daire olarak gelişir. Dış yandaki uzun dallanmış kanallar, gerçek prostat dokusunun dıştaki kalın tabakasını oluşturur. Merkez kısmı mukozal ve submukozal glandları, ejakulator kanalları ve prostatik utrikulu içerir.

Prostatın büyümesi ve gelişmesi, gestasyonun aşağı yukarı 8. haftasında başlayan, fetal testislerden androjen üretimine bağlıdır. Wolf kanalından köken alan organların gelişimi sadece testosterona bağlı olduğu halde, ürogenital sinusun diferansiasyonu, 5 α redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona (DHT) bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Gebeliğin 4. ayında prostat iyice farklılaşır (10, 11).

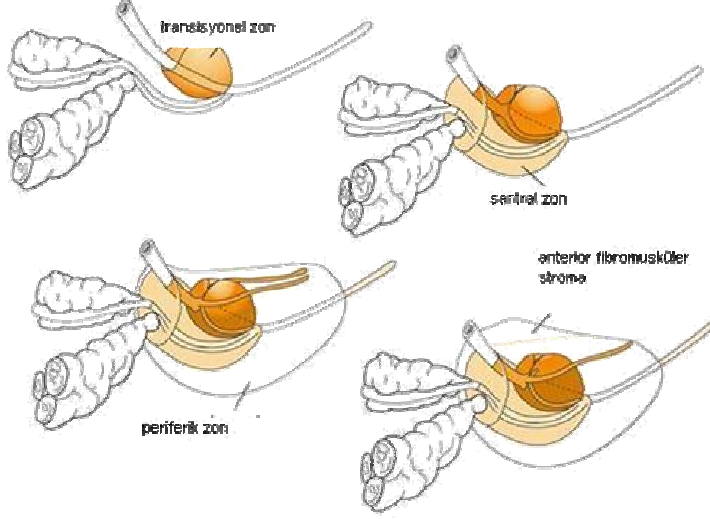
2.4.Zonal Anatomi

Home 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral loptan oluştuğu düşünülmekteydi. 1912 de Lowsley, embriyolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 4 prostatik lobun olduğunu savunmuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul gördü. 1954'te Fransk zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal'de 1968 de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (12). McNeal'e göre prostat, anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferel zondan oluşmaktadır. Transizyonel zon ve santral zon arasındaki ayrımı yapmak zordur ve patologlar tarafından çoğu defa bu ayrım yapılamamaktadır. Benign hiperplazi transizyonel zondan, karsinom ise çoğunlukla periferel zondan gelişmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta hem BPH'nın hemde karsinomun bütün zonlardan köken alabileceğidir.

TRUS'de prostat glandüler ve nonglandüler olarak iki bölgeye ayrılabilir. Glandüler elemanlar Mc Neal'in transizyonel, santral ve periferel zonlarında yer almaktadır. Nonglandüler elemanlar ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapı prostatın 2/3 ünü stroma ise 1/3 ünü oluşturmaktadır. Glandüler yapının % 70–80 i periferel zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferel zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95 ini içerirler.

Geriye kalan %5–10 luk dilimde transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanum da yer almaktadır (11) (Şekil 1).

Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi



Anterior Fibromusküler Stroma

Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Detrüssör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromusküler dokunun bir uzanımıdır.

Preprostatik Sfinkter

Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon

Prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından

verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral seminal veziküller ve vas deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakülatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölge, bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf bir alandır (6). Üstelik santral zon içinden geçen ejakülatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içerisine doğru girintisidir.

Bu bölge prostat içersindeki kanser odağının prostat dışına yayılması için uygun bir potansiyel anatomik yoldur. Santral zonu periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (13).

Transizyonel Zon

Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen BPH'ne bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. BPH'nin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır (13).

Periferik Zon

Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür. Yaklaşık %70'idir. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi, prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve trapezoid bölge olarak adlandırılır (13). PCa'nın sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

2.5.Prostat Bezi Fonksiyonu

Prostat bezi sitrat iyonları, kalsiyum, fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferensle eşzamanlı olarak kasılırlar. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Çünkü vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle spermin fertilité özelliği baskılanabilir. Ayrıca kadının vajinal salgıları da asidiktir (pH=3,5–4,0). Sperm, ortam pH'sı 6.0 ile 6.5' a ulaşana kadar optimal hareketliliğini göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artması olasıdır.

2.6.PROSTAT KANSERİ

PCa günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Hastalığa yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit eder. Çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan geç semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. PCa'de klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği birçok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişir.

2.6.1.Epidemiyoloji

PCa gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık görülen kanser haline gelmiştir. Dünya çapında 1990 yıllardan itibaren insidansı yükselmeye başlamıştır (14). Prostat için uygulanan tedavi metodlarının gelişmesi, özellikle TUR-P operasyonun yaygın kullanıma girmesi ile birlikte batılı ülkelerde 1970'lerin sonu, 1980'lerin başında insidansında yükselme olmuştur (15). 1986–1992 yılları arasında PSA'nın kullanıma girmesi ile birlikte PCa yakalama insidansında belirgin bir artış olmuştur (16). 1990'ların ortalarında ABD'de insidansında minimal bir azalma görülmesine rağmen tekrar yükselmeye başlamıştır. Asya ülkelerinde görülme insidansı genel olarak düşüktür, ancak son yıllarda artmaya başlamıştır. Bunun sebebi olarak da batılı tip

yaşam tarzının, özellikle diyet ve beslenme alışkanlığının giderek yaygınlaşması gösterilmiştir (14).

Yaşlanma ile birlikte erkeklerin çoğunda mikroskopik prostat kanser odağı gelişmekte ve yaşadıkları popülasyondaki yüksek veya düşük risk durumuna göre invaziv hastalık ortaya çıkmaktadır (17). Erkeklerin çoğunda mikroskopik hastalık gelişmesine rağmen, bunlardan çok küçük bir oranı invaziv hastalık haline gelmekte ve çok az bir kısımda erken ölümlere neden olmaktadır.

PCa, kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolon kanserinden sonra 3. sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin %9'undan sorumludur (1). PCa görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 39 yaşındaki bir erkekte prostat kanseri olma olasılığı yaklaşık olarak 1/10000 iken, bu oran 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır (2).

Klinik PCa batı toplumlarında sık görülür. Dünyada PCa insidans hızının en yüksek olduğu nüfus grubu, ABD'de yaşayan zencilerdir. Bu grupta prostat kanserinin insidans hızı yüz binde 137 olarak hesaplanmıştır; ABD'de yaşayan beyazlarda ise aynı rakam 101 olarak kaydedilmiştir. Hastalığa Asya ülkesinde nadir rastlanır (18). Çoğu ülkede toplumsal bir halk sağlığı problemi olarak görülen prostat kanserinden ortalama ölüm yaşı 80'dir. İngiltere ve Hollanda'da yapılan çalışmalarda prostat kanserinin ortalama tanı yaşı, meme ve kolon kanserinden daha fazladır.

Ülkemizde PCa insidansı konusunda kesin rakamlar yoktur. Fakat Fidaner ve arkadaşlarının 1993–94 yılları arasında İzmir'de yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir'deki insidans hızı yüzbinde 9,1 olarak belirtilmiştir. Bu oran Doğu Avrupa ülkeleri seviyesindedir ancak Amerika Birleşik Devletlerinin 12'de biridir (19).

Yaşam boyu mikroskopik PCa gelişme riski %30 civarındadır. Bu kanserlerin birçoğu yavaş büyüme eğilimindedir ve klinik hastalık oluşturma oranı %10'dur. Böylece yaşam boyu prostat kanserinden ölme riski %3'tür. Son yıllarda klinik öneme sahip PCa insidansında önemli artışlar yaşanmaktadır. Bununla beraber

dünyadaki insan popülasyonu gittikçe yaşlanan bir toplum haline gelmektedir (20). Yaşlanan toplumların bir sonucu olarak prostat kanseri insidansının yıllar içinde artacağı öngörülebilmektedir.

2.6.2. TANI

Semptomlar

Çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan prostat kanseri geç semptom verir. Hastalığın periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı gösterir. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra ve mesane boynuna lokal büyümesinin veya mesanenin trigonuna doğrudan yayılımının sonucu olabileceği gibi daha sıklıkla beraberinde bulunan BPH'ya bağlıda olabilir. Hastalığın kemiklere metastazı kemik ağrılarını neden olabilir. Ancak kemik metastazı olan hastaların %30'dan fazlasında kemik ağrıları gözlenmez. Spinal korda bası yapan metastatik hastalık alt ekstremitelerin parestezi ve güçsüzlüğüne, üriner veya fekal inkontinansı içeren kord basısı semptomları ile karışımına çıkabilir. Kavernoöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir. Yine korpus kavernoözuma invazyon sonucu nadirde olsa priapizm gelişebilir. Kanserin rektum invazyonu sonucu ise rektal kanama, konstipasyon ve tıkanma gelişebilir. Semial vezikül invazyonuna bağlı hematospermi gelişebilir. Trigona doğrudan yayılım veya retroperitoneal adenopati nedeni ile bilateral üretral obstrüksiyon kendisini üremi ile gösterebilir.

Tarama

PCa önemli bir halk sağlığı problemidir. Bugün için RP organa sınırlı düşük gradeli prostat kanserinde tam olarak kür sağlayabilmektedir. Elli yaş üzerindeki erkeklerde tarama için kullanılan PRM ve PSA basit, yan etkisi olmayan tetkiklerdir. Fakat PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının artmasıyla iyi sonuçlar verebilir. Tarama ile tedavisi mümkün olan organa sınırlı asemptomatik vakaların yakalanabileceği gibi klinik önemsiz kanserlerde yakalanabilir. Randomize prospektif kontrollü

çalışmalarda hastalığa bağlı mortalitede azalma olduğu bilgisi henüz ispatlanamamıştır.

PCa için tarama testi tavsiye yerine hastaya sunulmalı ve hasta ile hekim bu kararı birlikte almalıdır.

2.7.PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

TRUS eşliğinde biyopsi, PRM ve PSA prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. PCa riskini belirlemede en yararlı olarak kullanılacak test PRM ve PSA kombinasyonudur.

2.7.1.Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PCa için bilinen en eski tanı yöntemidir. PRM'de prostatın düzensiz ve sert olması prostat kanserini düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan 2/3 ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (21). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü PCa'nın %25'inde serum PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/dl'nin altındadır. PRM kanserlerin %23-%45'ini atlanmaktadır (21). Stamey 3 cc den küçük hacimli kanserlerin %18'inde extrakapsüler yayılım olduğunu göstermiştir. Bu kadar küçük tümörlerin PRM'de tanınabilmesi çok zordur. PRM'nin subjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz. Ancak TRUS ve PSA ile birlikte kullanıldığında güvenilirliği artar (22).

2.8.PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

Prostat kanseri için ilk tanımlanan tümör belirleyicisi olan asit fosfataz Gutman tarafından 1938 yılında tariflenmiştir. Ancak serum asit fosfatazı kemik, karaciğer, böbrek ve eritrositlerden de kaynaklanmakta ve birçok hastalıkta anormal değerlere yükselmektedir.

Hara ve ark. 1971 yılında, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır (23). 1979'da Wang ve ark. PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (24). 1980'de Papsidero ve ark. PCa'lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (25). Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.8.1.Prostat Spesifik Antijen Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33000 Dalton olan, semenin likefaksiyonundan sorumlu tek zincirli bir glikoproteindir. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. Gen yerleşimi, aminosit bileşimi ve fonksiyonu temel alındığında insan kallikrein ailesini bir üyesi olarak tanımlanmaktadır (26–27).

PSA geni human glandüler kallikrein–3 geni (h KLK3) olarak isimlendirilmiştir. PSA geni andojenle ilişkili bir genidir. Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artar.

2.8.2.Prostat Spesifik Antijen Sentezi ve Metabolizası

PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilir. Egzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer. Semendeki konsantrasyonu 0,5–2,0 gr/l'dir (28). PSA luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Semendeki konsantrasyonu serumdaki konsantrasyonun (0.1-4 ng/ml) yaklaşık bir milyon katıdır.

Prostat dokusu dışında PSA üretimi düşük konsantrasyonlarda paraüretal, perianal bezlerde yapılmaktadır. PSA ayrıca apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde bulunmaktadır. Adrenal neoplazmlar (nöroblastoma), renal hücrel karsinom ve meme kanseri gibi malign dokularda da düşük konsantrasyonda PSA sentezlenebilmektedir (29-33).

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur.

- 1- Serbest (free) olarak 30 kDalton molekül ağırlığında.
- 2- Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA)
- 3- Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA)

ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilirken A2M-PSA konvansiyonel PSA immunoassayler ile saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immunoblotting ile belirlenebilir (34-36). ACT-PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85 kadarı ACT-PSA' dan kaynaklanır. Serbest PSA immunoreaktif PSA'nın %5-30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır (37). Ticari PSA testleri antikor bağlamadaki farklılıkları nedeniyle total PSA, ACT-PSA ve serbest PSA düzeylerini ölçebilmektedir.

PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği öne sürülse de ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (38). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalıkta bilinmemektedir. Toplam (serbest+bağlı formlar)'ının yarı ömrü ortalama 2,6 gündür (39). Serbest PSA (sPSA) göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığına sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir. sPSA'nın yarı ömrü ise 1,5 saattir (40).

2.8.3.Prostat Spesifik Antijen Fonksiyonu

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefsiyonunu oluşturmaktır ve bundan dolayı fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (41,42). Bunun dışında, PSA'nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (insülin like growth factor binding protein-3)'e bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1)'i serbest bırakabileceği (43), transforming büyüme faktör (TGF- β)'ü aktive edebileceği (44) ve paratiroid hormon ilişkili proteinin

biyoaktivitesini regüle ettiği de gösterilmiştir (45). Ayrıca PSA'nın fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelial büyüme faktör ile indüklenen endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak antianjiogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır (46).

2.8.4.Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Prostatik lümen en yoğun konsantrasyonda PSA içerir ancak bunun dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelial hücre tabakası gibi baryerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA'nın prostat doku içine difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozulması sonucu serum PSA seviyelerinde yükselme görülür.

PSA yüksekliğinin major nedenleri BPH, PCa, prostat inflamasyonu ya da enfeksiyonu ve prostat veya perine bölgesine travmadır (47). PSA'nın gram cinsinden dokuya oranı malign olaylarda daha yüksek olmasına rağmen hala PSA yüksekliğinin en sık sebebi BPH'dır.

Özellikle BPH'ya yönelik uzun süreli tıbbi tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman merak konusu olmuştur. Günümüzde, alfa-1 adrenerjik blokörlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir. BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid (5 α redüktaz inhibitörü) ise 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (48). Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA değerinin belirlenmesi için ölçülen serum değerinin 2 ile çarpılması ile elde edilebileceği öne sürülmüştür (49).

Pratik olarak sistoskopi, prostat biyopsisi, TUR-P, zorlu bir rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülür. Yapılan bir çalışmada biyopsi sonrası PSA'da ortalama 7,9 ng/ml, TUR-P sonrası 5,9 ng/ml artış gözlenmiştir. Biyopsi sonrası PSA'nın ortalama normale dönüş süresi 15-17 gün, TUR-P sonrası 17 gündür. Rijit ve fleksibl sistoskopi sonrası PSA'daki değişiklik 0,1-0,5 ng/ml dir. Önemli bir noktada sPSA kompleks formlara göre serumdan daha hızlı temizlenmektedir. Bu yüzden % sPSA oranı prostat manuplasyonları sonrası

daha belirgin artmaktadır. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur.

Ejakulasyon serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülür. Ejakülasyon sonrası PSA yüksekliği 48–72 saat sürebilir (50). sPSA düzeyi ejakulasyondan 6 saat sonra normal seviyeye inebilir. Birçok ürolog tarafından PSA ölçüm öncesi bu ilişki sorgulanmamaktaysa da beklenmedik yüksek serum PSA düzeyler ile karşılaşıldığında yakın zamanda ejakulasyon hikâyesi araştırılmalıdır.

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleşmişse de PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve non-kanseröz prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (51). Serum PSA düzeyi yaş ve buna paralel olarak artan prostat hacmi ile artar. Bunun nedeni, PSA üreten BPH dokusudur. PCa'da serum PSA düzeyindeki artış, BPH dokuna göre gram doku başına yaklaşık on kat fazla olsa da, BPH'de prostat bezindeki BPH dokusunun oranı ve BPH dokusunun epitelyal-stromal oranları gibi birçok faktör nedeni ile değişkenlik gösterir.

2.8.4.PSA'nın Klinikte Kullanımı

PSA'nın 1980'li yıllardan sonra yoğun olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, prostatta sınırlı kanser olgularının görülme sıklığında belirgin artış saptanmış, ilk tanı anında lokal ileri evre veya uzak yayılımı bulunan kanser olgularının sayısında sürekli bir düşüşe neden olmuştur. Bugün için prostat kanseri tanısı konulan olguların yaklaşık yarısı uygun tedavi yöntemleriyle tam tedavi şansına sahip olan lokalize kanserli hastalardır.

Serum PSA düzeyi ölçümleri sonrasında prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme geldi. Son 10 yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümör tanısındaki artış sonrasında RP'de organ sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da, bu evre tümörlerin sadece %60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır (52).

PSA testinin kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir (53). Ayrıca ailede PCa öyküsü bulunanlar veya zencilerde yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması akılcıdır.

Serum PSA değerinin yüksek olması kanser açısından tek başına PRM veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Kanser riski serum PSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Düzey ne kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır (21). PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42,1 ve %31,4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (54). Her ne kadar kanser için serum PSA değerleri en yüksek pozitif prediktif değeri olan test olsa da PSA'nın parmakla muayene yapılmadan kullanılmasının sakıncalı olacağı bildirilmektedir. Çünkü kanserlerin %20'inde serum PSA değerleri 4 ng/dl değerinin altında olmaktadır (55). Diğer bir deyimle, PSA değeri < 4 ng/ml olan her 5 erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinin sadece %25 oranında pozitif olması ise prostatta kanser varlığını gösteren PSA değerinin ne olması gerektiği sorusunu daha da içinden çıkılmaz bir noktaya getirmektedir. Bundan dolayı, PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA arışı (PSA velositesi), sPSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

RP sonrası hastaların takibinde PSA önemli bir yer tutar. Normal şartlar altında RP sonrasında PSA'nın 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi gerekmektedir. RP'den sonra yüksek kalan PSA, görüntülenemeyen metastazı veya rest doku olduğunu gösterir. Cerrahi sonrası önce düşen, sonra tekrar yükselen PSA, lokal nüks, progresyon veya mevcut bir metastatik odağın ilerlemesi ile ilgili olabilir (56,57) Genel bir yaklaşım olarak RP sonrasında PSA kontrolleri 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2-5 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda birer kez yapılması önerilmektedir (58).

Radyoterapi (RT)'den sonra PSA'nın nüksü öngörü değeri daha azdır. External RT veya brakiterapi uygulanan hastalarda PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için, ölçülebilir serum PSA değerleri, uygulanan tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Ancak tedavi sonrası PSA değeri (nadir PSA), ne kadar düşük düzeye inerse, tedavinin o ölçüde etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında benign ve malign glandlar PSA üretebileceğinden, mevcut PSA seviyesi rezidüel malign ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabilir (59,60). RP aksine, primer RT sonrası PSA daha yavaş düşer ve ölçülen en düşük değer nadir PSA olarak tanımlanır. Nadir PSA'ya ulaşması için geçen süre ise ortalama 18 ay (12–42 ay) olarak bulunmuştur.

RT'den sonra biyokimyasal nüks tanısı konusunda literatürde birbirinden çok farklı bilgiler mevcuttur. Bu yüzden ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) bu konuda bir birliktelik sağlamak amacıyla bir komite oluşturmuş ve birtakım kararlar alınmıştır. Buna göre primer RT'den sonra nadir değere düşen PSA'nın ardışık ölçülen üç değerinin yüksek çıkmasını, biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir. PSA ölçümlerinin ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki yıllarda 6 ayda bir yapılması önerilmiştir.

2.8.5 Yaşa ve Irka Özgü PSA

BPH'lı erkeklerde PSA'nın ortalama yıllık artışı 0,1–0,5 ng/ml olup bu da ortalama prostat büyümesinde yılda 1,8 ml ye karşılık gelir (61). PCa şüphesi olmayan BPH'lı erkeklerde yapılan yakın tarihli bir çalışmada prostat hacmi ve serum PSA için yaşa bağlı log-lineer ilişki tanımlanmıştır. Oesterling ve arkadaşları da genç yaştaki hastalarda PCa tespit spesifitesini artırmak için ve yaşlı erkeklerde önemsiz kanserlerin tespitinden kaçınarak spesifitesi güçlendirmek amacı ile yaşa spesifik serum PSA referans aralıklarını önermişlerdir (62,63,64). **(Tablo 1)**

Tablo-1: Yaşa özgü PSA değerleri

	Yaş	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA cutoff (ng/ml)	Beyaz	2.5	3.0	4.0	5.5
	Asyalı	2.0	3.0	4.0	5.0
	Afrika- Amerika	2.0	4.0	4.5	5.5

Yaşa ayarlanmış PSA'ların klinik önemini değerlendiren birçok çalışma birbirleri ile çelişen sonuçlar vermiştir. Taranan popülasyonlar da yaşla ilgili PSA kullanıldığında kanser tespit oranları 60 yaşından küçük erkeklerde %8'den %18'e çıkmıştır, fakat standart PSA değerlerine göre yapılan biopsi sayısında da % 45 artış olduğu görülmüştür. 60 yaşından büyük erkeklerde 4 ng/ml lik referans değer kullanıldığında biopsi sayısı %21-22 azalmaktadır fakat %12-22 oranında kanser tespit edilmeden kalmaktadır (65).

Partin ve arkadaşları 50-59 yaş arasındaki erkeklerde yaşa spesifik PSA değerleri kullanımını önermektedir. Zira tespit edilen ilave kanserlerin %81'i yaşlılardakinin %76'sına göre daha anlamlı patolojik parametreleri vardır. Bunlara ilaveten yaşlı erkeklerde gözden kaçan T1c kanserlerinin %95'i histolojik olarak uygun olup bunlar muhtemelen klinik olarak önemli değildir (66). Borer ve ark. bunun tam aksine yaşa ayarlanmış PSA parametreleri kullanarak yaptıkları taramalarda yaşlı hastaların %60'ında uygun olmayan patolojiler bulmuşlardır (67).

2.8.6 PSA Velositesi

Yıllık PSA artışını gösteren velosite prostat kanser izleminde seri PSA ölçümlerinin diagnostik doğruluğunu artırmak için kullanılmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda yılda 0.75 ng/ml'yi aşan PSA velositeleri %72 sensitivite ve spesifite ile yüksek risk prostat kanseri ile uyumlu bulunmuştur (68). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgünlük değerleri elde edilmiştir (69).

PSA velositesinin limitli kullanımı PSA'nın kanser spesifik olmadığı ve günden güne anlamlı derecede değişiklik gösterdiği gerçeğine atfedilebilir. Ayrıca kısa süreli artış epizotları (örneğin geçici inflamatuvar süreçlerden dolayı) serum PSA seviyelerinin yaşla olan tedrici doğal yükselmeleri ile karışabilir (70). Eastham ve çalışma arkadaşları 4 yıllık period da tek bir anormal PSA değeri olan erkeklerin çoğunda nihayetinde seviyeler normale indiğini bildirmişlerdir. Bu da bize bireydeki PSA fluktuasyonlarının yanlış pozitif yoruma neden olabileceğini göstermektedir. Farklı PSA ölçümleri ile ölçülen farklı PSA sonuçları da PSA velositesi değerlerini yanıltabilmektedir (71).

Son yapılan çalışmalarda tümör stage'i, grade'i ve RP sonrası rekürrens zamanını tahmin etmek için tedavi öncesi yıllık PSA velositesi konsepti öne sürülmüştür. D'Amico ve arkadaşları şaşırtıcı bir şekilde 2 ng/ml den fazla yıllık PSA velositesi olan erkeklerde, olmayanlara göre PSA relapsı ve kanserden ölüm için geçen sürenin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (72). Bu bulgu şunu düşündürmektedir; kanserli hastaları olmayanlardan ayırmada yeterli bilgi vermeyen kısa süredeki PSA artışları vardır ve muhtemelen bu artışlar olumlu tedavi sonuçları olan tm'lere göre daha kötü prognozu olan vakalarda daha belirgindir. Bu nedenle teşhis öncesi yıllık PSA velositesi değerlendirilmesi lokal terapiden muhtemelen fayda görmeyecek adayların tespitinde umut veren bir yaklaşım olabilir.

2.8.7. PSA Dansitesi

PSA dansitesi transrektal USG ile değerlendirilen prostat volümü ile serum PSA'nın oranı olarak tanımlanmaktadır. Normal prostat epitelyumu, serum PSA seviyesine 0.1 ng/ml'lik bir katkıda bulunur. BPH dokusunun katkısı 0,3 ng/ml, kanserinki ise 3,5 ng/ml olarak tahmin edilmektedir (73). İki önemli konu PSA dansitesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar prostat volümünü ölçen cihaz ve doktorun farklılık göstermesi ve bireyler arasında stroma epitelyum oranının farklılıklar göstermesidir. PSA'yı sadece prostatik epitelin üretiyor olması ve TRUS ile stroma miktarının tahmin edilemiyor olması PSA dansitesinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebeple PSA dansitesi kullanımı ile ilgili yapılan bildirimler uyumlu değildir.

İlk negatif prostat biyopsisi sonrası devam eden yüksek PSA değeri olan erkeklerde kanser tahmininde diğer PSA ile ilişkili faktörlerle, PSA yoğunluğu karşılaştırılması yapılmıştır. Catolana ve çalışma arkadaşları PSA dansitesi 0,1'e modifiye edildiğinde biyopsi tekrarını %31 oranında azaltarak %90 sensitiviteye ulaşmışlardır. Bununla birlikte bu tahmin edici performansa serbest ile total PSA oranıyla da ulaşılabilmektedir (74).

Djavan ve arkadaşlarınca geleneksel PSA dansitesinin bir modifikasyonu olarak transizyon zon PSA dansitesi (Transisyonel zon dansitesi) konseptini açıklamışlardır. Bu konsept transizyonel zon volümüne göre serum PSA seviyelerini düzeltir. Nodüler hiperplazi ile ilişkili BPH'larda transisyonel zon, periferal veya santral zona göre gram başına 10–100 kat fazla PSA üretmektedir. 44–77 yaşları arasında değişen prostat kanseri yönünden riskli PSA 4–10 arasında olan birden fazla kez biyopsi yapılan 820 hastalık büyük bir prospektif çalışmada 0.26 ng/ml cc lik PSA transisyonel zon dansitesi eşik değerinin kanser tahmininde konvansiyonel volüm ayarlı PSA'ya göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Fakat bu bilgiye rağmen en iyi performans serbest/total PSA %30 eşik oranı (%fPSA) ile alınmaktadır (75,76).

Total veya transizyon zon prostat volümüne uyarlanmış serum PSA seviyeleri tek başına serum PSA değerlerine göre daha spesifik olduğu ispat edilmiştir. 0.09'dan daha düşük referans değerleri sensitivite ve spesifitesi maksimize ediyor gibi görünmekle beraber PSA dansitesini tespit etmek, uygun cihaz ve tecrübe istemektedir. Benzer eşit etkinlikte olan serbest/total PSA oranı kullanılması PSA dansitesi kullanımını yaygın hale getirmemiştir (75,76).

2.8.8. Serbest PSA

Serumda PSA'nın %5 kadarı serbest olarak bulunur ve sPSA düzeyi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır. sPSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu olgularda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/mL) durumlarda ise özgünlüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Lilja ve arkadaşları ilk kez serbest nonkompleks PSA formu için spesifik bir immunoassay tanımlamıştır (34). Budan sonra Bjork'da karsinomlu erkeklerde serbest-total PSA oranının düşük olduğunu rapor etmiştir (77). Günümüzde en azından 3 tane sPSA ölçümü yapan immunoassay metodu vardır. Hem serbest hem total PSA'nın simultane immün tespiti ile hesap edilen oranlar ($\%fPSA=100 \times fPSA/PSA$) PCa tespitinde tek başına PSA veya derivasyonlarının kullanımından daha iyi sonuçlar vermektedir.

Total PSA 4 ng/ml seviyesinde iken PRM normal olan hastalarda PCa riski ortalama %15–20 arasındadır. Bu bulguları destekleyen kontrollü iyi dizayn edilmiş geniş çalışmalar vardır. Normal PRM bulguları olan toplam 773 hastada yapılan geniş bir çalışmada her bir hastaya serbest ve total PSA seviyeleri tespiti ve biyopsi yapıldı. %sPSA eşik değeri %25'in altında tutulduğunda kanser tespit oranı %95'e kadar çıktı. Biyopsi oranları da %20 kadar azaldı. Bu sonuçlara dayanılarak %sPSA değerleri tespit edildi ve 4–10 ng/ml PSA aralığı klinik kullanımda FDA onayını aldı (78,79).

Takip eden araştırmalar 2–4 ng/ml arası düşük PSA oranlarına odaklandı. Bununla da tüm hastaların %22 sinde istatistiksel olarak önemli ve fakat henüz belirgin olarak PCa eğilimi olmayan vaka tespit edildi. Bu PSA oran aralığında %27'lik %sPSA eşiği, kanserlerin %90 ını tespit etmekle kalmayıp % 18, oranında biyopsi azalmasında neden oldu.

Bu nedenle düşük total PSA seviyelerinde de %sPSA kullanımı önerilmektedir (55). Bunlardan başka Haesa ve çalışma arkadaşları 2–4 ng/ml lik PSA aralığında %18–20 aralığındaki %sPSA eşik değerlerinin PCa tespitinde kullanılabileceğini ve böylece tespit edilen hasta sayısında ılımlı bir artış olacağını rapor etmişlerdir (80). Daha öncede tartışıldığı gibi PSA seviyeleri 4–10 arasında olan ilk biyopsileri negatif fakat klinik olarak PCa şüpheli vakalarda %sPSA biyopsi sonucunun en doğru tahmin ettiricisidir.

%sPSA çok geniş çaplı araştırılmış ve klinik pratikte kullanılmakta olmasına rağmen tamamen sorunsuz bir yöntem değildir. Birçok merkezde yapılan incelemeler Catolana ve arkadaşlarınca ilk rapor edilen bulgularla uyumlu

olamamıştır. %sPSA'nın teşhis doğruluğundaki bu uyumsuzluk bazı faktörlere bağlı olabilir. sPSA yaş ve prostat hacmi ile arttığından ve total PSA arttıkça azalacağından incelenen popülasyonun kompozisyonu sPSA çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Gerçekten de prostat hacmi 40 cm³'ü aştığında BPH ve kanser hastaları arasında %sPSA'nın ayırım yapma gücü azalmaktadır.

Prostatik manuplasyonlar (sert rektal muayene) prostat biyopsisi ve üretral enstrümantasyonların total PSA'nın sPSA komponentinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle sPSA ölçümü öncesi 48–72 saat herhangi bir manipülasyondan kaçınılmalıdır. Muhtemelen bir başka önemli sorun da elde edilen sonuçların kit üreticilerine de bağlı olduğu gerçeğidir. Nixon ve çalışma arkadaşlarınınca kitler arasındaki önemli varyasyonların klinik etkilerini incelemiştir. 123 hastada yaptıkları 3 kit ölçümü ile %22, %34 ve %34 %sPSA eşik değerleri ile %95 hassasiyette kanser tespiti yapmışlar negatif biyopsi oranları ise sırası ile %38,%19 ve %34 olarak bulmuşlardır (81).

Sonuç olarak total PSA ları 2,6-10 ng/ml olan erkeklerde % sPSA. yüksek sensivite ve spesifite de bilgi vermektedir. Klinik pratikte %14–25 arası eşik değerler en ideal olup, hekimler bireysel olarak tecrübeleri ile bu eşik değeri değiştirebilirler.

2.8.9. Pro PSA

Günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalar prostat kanserli olguların serumlarındaki serbest PSA'nın yaklaşık %30'unun proPSA tarafından oluşturulduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde proPSA'nın öncelikli olarak diğer türevlerden üstün görüldüğü nokta, düşük PSA seviyelerindeki (PSA 2,5-4,0 ng/ml) gösterdiği etkinliktir. Yapılan çalışmalarda proPSA/s PSA oranı (% proPSA), PSA 2.0-4.0 ng/ml aralığında iken %90 duyarlılıkta ve %19 özgüllük göstermektedir.

2.9.10.Kompleks PSA

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halinde bulunmaktadır. PCa olgularda, ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (82). ACT-PSA₁ doğrudan toplam PSA değeriyle de ilişkilidir.

PCa tespiti için FDA onaylı tek kompleks PSA immünoassayı tüm sPSA'ların antikör aracılığı ile eliminasyonu sonrası geriye kalan PSA'nın ölçümü ile yapılmaktadır. Bu ölçümün alternatifi ise total PSA'dan sPSA'nın çıkarılması ile elde edilen değerdir. Bu hesaplama elde edilen değer ölçülen kompleks PSA ile aynı hassasiyette olduğu bildirilmiştir. Klinik kullanımda 3.2 ng/ml'lik kompleks PSA eşik değerinin 4 ng/ml total: PSA'ya karşılık geldiği hesaplanmıştır (83).

Başlangıçta ACT-PSA değerinin saptanmasının toplam ve sPSA'nın yerini alabileceği düşünülmekteydi. Ancak immunoreaktivitenin kaybı, katepsin-G'ye bağlanmada yüksek afinitesinin olması gibi teknik problemler nedeniyle klinik pratikte kullanılmayan ACT-PSA son dönemde ACT-PSA'ya spesifik monoantikarların kullanımı, katepsin-G-ACTI kompleksine düşük çapraz reaktivite gösteren yeni formlarıyla tekrar gündeme gelmiştir (84). Kompleks PSA'nın, toplam PSA değeri 4-10 ng/mL olan olgularda sPSA'ya benzer bir spesifite gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir (85) Üçyüz olguluk seride kompleks, toplam ve sPSA spesifitesi sırasıyla %26.5, %21 ve %15.4 olarak belirlenmiştir (86). Bu sonuçlar ACT-PSA'nın klinik yararı konusunda umut vermekle beraber büyük serilere gereksinim vardır.

2.9.11.PSA Eşik Değeri

1990'lu yılların başında prostat kanseri tanısı için 4 ng/ml değeri sınır değer olarak kabul görmeye başlamış ve bu değer aynı zamanda PRM'si normal olan erkeklerde prostat biyopsi endikasyonu içinde sınır olarak değerlendirilmiştir (21,65).

Son yıllarda PCa tanısı amacıyla PSA eşik değerinin düşürülmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Aslında bu çalışmaların başlangıcı 1990'lı yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. Catalonia ve ark'ları PSA değeri 2,6–4.0 ng/ml olan ve PRM bulguları tamamen normal olan hastalarda %22 oranında kanser saptamışlardır. Bu eşik değer baz alındığında yakalanan kanserlerin büyük çoğunluğunun klinik olarak lokalize kanser olduğu, klinik olarak önemsiz kanser oranının ise sadece %15'ler civarında olduğu belirtilmiştir (55). Daha sonraki yıllarda da benzer sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (87,88). Biyopsi endikasyonu ve kanser tanısı için PSA değerinin düşürülmesine yönelik çalışma sayısının az sayıda olması ve bu durumda biyopsi sayısının artmasına yönelik eleştiriler nedeniyle bu öneriler çok fazla destek bulmamıştır.

Bu konuda gündem yaratan ve önemli sonuçlar doğuran çalışmalardan başlıcası Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)'dir. Esas olarak bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini test eden randomize kontrollü bir çalışma olan PCPT'da plasebo grubunu oluşturan ve serum PSA değerleri 4 ng/ml'nin altında olan ve PRM herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekten çalışma sonunda biyopsi alınmıştır. Sonuç olarak PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde %15.2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3,1 ile 4,0 ng/ml olan grupta %26.9'a çıkmaktadır (89). Saptanan kanserlerin patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük gradeli olmakla birlikte azımsanmıyacak oranda yüksek gradeli kanser varlığı görülmektedir. Kanserler gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan kanser olduğu, gene azımsanmıyacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir (89). Bu bulgularda PSA 4 ng/ml'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde kanser yok denebilecek değerin olmamasıdır. PCPT sonuçlarına göre PSA değeri 0.5 ng/ml'nin altında ve 0.6-1.0 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla %6.6 ve %10.1 oranında kanser saptanmıştır (89) (Tablo 2). PCPT sonuçlarına göre PSA ve PCa arasındaki ilişki en iyi şekilde 'dose response curve' şeklinde açıklanabilir. PSA değeri arttıkça PCa riski artmaktadır (89). PCPT'in uzun dönem takip sonuçları da PSA'nın

özellikle yüksek gradeli kanserlerin kuvvetli bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (90). Genel olarak PCPT sonuçları değerlendirilecek olursa bir hastada prostat kanseri yok denecek tek bir eşik PSA değerinin olmadığı ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının özellikle yüksek gradeli kanser oranının arttığı görülmektedir (89-90).

Tablo 2: PCPT çalışmasında PSA değerlerine göre kanser saptanma oranları

PSA (ng/ml)	Hasta Sayısı (n=2950)	Prostat Ca (n=449)	Yüksek Gradeli Ca (n=67)%
<0.5	486	32(6.6)	4/32(12.5)
0.6-1	791	80(10.1)	8/80(10)
1.1-2	998	170(17)	20/170(11.8)
2.1-3	482	115(23.9)	22/115(19.1)
3.1-4	193	52(26.9)	13/52(25)

Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada Gilbert ve ark'ları 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir (91). Araştırmacılar PSA değeri 2,5–4,0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27.48, PSA değeri 4,0–10,0 ng/ml olan grupta ise %30.08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde prostat kanseri saptama oranı açısından PSA< 2 ng/ml olan grupla PSA 2.0-2.5 ng/ml arasında fark olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla; %18.67vs %21.89). Yazarlar çalışma sonuçlarına göre prostat biyopsi endikasyonu için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (91)

Başta PCPT olmak üzere bu çalışmalardan çıkan sonuç PSA 4 ng/ml'nin altında da azımsanmıyacak oranda prostat kanseri saptandığı ve prostat kanseri tanısında 4 ng/ml sınırının sorgulanması gerekliliğidir. Ancak bir diğer önemli nokta da bir erkekte prostat kanseri yok dedirtecek PSA değerinin olmamasıdır. PSA ve

PCa arasındaki ilişkinin en iyi şekilde ‘dose response curve’ şeklinde açıklanabildiği ve PSA değeri arttıkça prostat kanseri riskinin arttığı görülmektedir.

2.9.PROSTAT KANSERİNDE ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüze kadar PCa hakkında birçok araştırma yapılmış, birçok öngöründe bulunmuş olmasına rağmen, henüz net bir etyolojik faktör ana sebep olarak ortaya konmamıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bazı ipuçlarına ulaşılmıştır.

2.9.1. Aile Öyküsü ve Genetik

Yapılan çeşitli çalışmalar PCa için aile öyküsünün önemi vurgulamıştır. Birinci derece akrabalarında (baba, kardeş, oğul) prostat kanseri olanlarda kanser saptanma riski 2-3 kat, etkilenen akraba sayısı 2-3 olursa bu oran 5-11 kata kadar çıkmaktadır (92,93). Erken başlangıç gösteren PCa’da otozomal dominant geçiş gösteren bir genetik yatkınlık saptanmıştır. Bu hastaların tüm prostat kanserli hastalar içinde %9’luk bir oranı, 55 yaş altındaki hastalar içinde yaklaşık %45’lik bir grubu oluşturduğu belirtilmiştir. Bundan 1q kromozomun uzun kolundaki HPC1 (Hereditary Prostate Cancer) geni sorumlu tutulmuştur (94).

Ailede meme kanseri ve kolon kanseri varlığında PCa için risk oluşturduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. PCa hastaların ailelerinde %2 oranında meme kanseri öyküsü mevcuttur (95). PCa’li hastaların ailelerinde sık olarak p53 ve Rb tümör süpresyon genlerinde kayıp mevcuttur. PCa’de yapılan sitogenetik çalışmalarda 1.7.8.10.16 ve Y kromozomlarında yapısal ve sayısal anomalilerin olduğu saptanmıştır. Trizomi 7 ve Y kromozom kaybının en sık saptanan anomali olduğu belirtilmiştir (96).

2.9.2. Demografik Risk Faktörleri

Yaş

PCa riski yaşla artmaktadır. 40 yaşın altındaki erkeklerde nadiren saptanır ve yaşın ilerlemesi ile insidansı giderek artarak, 8. dekada en üst düzeye ulaşır.

Örneğin 39 yaşından küçük erkeklerde PCa gelişme ihtimali 1/10000 iken, 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş arasında ise oran 1/8'e çıkar (2). Elli yaşını aşmış erkeklerin %30'unda, 80 yaşını geçmiş erkeklerin %70'inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır.

Irk

Klinik olarak belirgin olan PCa'nın insidansında ırklar arasında fark vardır. PCa belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. Klinik PCa sıklığı doğu ülkelerinde düşük İskandinav ülkelerinde daha yüksektir. Zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara oranla sıklık daha yüksektir. Ayrıca tüm evreler için 5 yıllık sağkalım oranları siyah erkekler için %62 beyaz erkekler için %72'dir.

2.9.3.Hormonal, Davranışsal ve Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri

Hormonal Etkiler

Androjenler prostat bezinin gelişmesinde kilit rol oynamalarına rağmen prostat kanseri etyolojisindeki rolleri belirsizdir. Kastre edilmiş ratlara testosteron verilmesi PCa oluşturmuş ve prostat hücre çoğalmasını hızlandırarak hücre ölümünü inhibe etmiştir (97). Nevarki 17 adet epidemiyolojik çalışmadan sadece 1 tanesinde yüksek serum testosteron seviyesi ile prostat kanseri gelişme riski arasında korelasyon bulunmuştur. Ancak doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde kanser oluşmaması, hormonal faktörlerin önemli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (98).

Diğer bir steroid hormon olan Vitamin D güneş ışığı sayesinde ciltten sentez edilir. Vit D ve analoglarının prostat kanseri hücreleri üzerinde potansiyel anti-proliferatif, pro-direfantiyatif ve pro-apoptotik etkileri vardır. Bunlara ek olarak Vit D *invivo* prostat kanseri büyümesini inhibe eder. Ancak epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında Vit D'nin serum konsantrasyonu konusu net değildir (99).

Diyet Faktörleri

Ekolojik çalışmalarda diyetel yağ alımı ile PCa insidansı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (100). Tipik olarak yüksek yağ içerkli diet ile beslenme; androjenlerin ve östrojenlerin salınımını ve biyolarlanımını artırır, bu durumda yüksek prostat kanseri riski ile ilişkidir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda omega-3 den zengin balık ve balık yağı ağırlıklı beslenmenin azalmış PCa ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (101).

Domateste bulunan likopenin yüksek miktarda alınmasının PCa riskini %21 azalttığı bulunmuştur (102,103).

Vitaminler

Hayvan çalışmalarında retinoid süplementasyonun deneysel olarak indüklenmiş prostat kanserinde azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Ancak literatürde Vitamin A ve prostat kanseri ilişkisi gösteren faklı çalışmalar vardır. Graham (104) vitamin A tüketimi ile 70 yaş üzerindeki erkeklerde prostat kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur ancak bu durum daha genç erkeklerde gösterilememiştir. Reichmahh (105) ise prospektif bir çalışmada düşük serum Vit A düzeyinin yaştan bağımsız olarak PCa riskini artırdığını ortaya koymuştur.

Vitamin-E (α -tocopherol)'nin prostat kanserinen koruyucu etkisi hakkındaki bilgiler daha ikna edicidir. Alpha-Tocopherol Beta- Carotene (ATBC) çalışmasında α -tocopherol verilen grupta klinik prostat kanseri görülme insidansında %32, prostat kanserinden ölümlere %41'lik bir azalma gözlenmiştir (101).

Kadmiyum Alımı

Kadmiyum sigara dumanında ve alkalın çinko pillerde bulunan bir eser elementtir. Kaynak ve elektro kaplama işlerinde çalışanlar bu elemente yüksek miktarda maruz kalma riski taşırlar. Kipling ve Waterhouse tarafından 1967'de ve 1968'da Lemen ve 1990'da Elghany tarafından yapılan çalışmalarda PCa ile

kadmiyum alımı arasında ilişki bulunmuştur. Kadiyumun çinko ile etkileşerek prostat kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (101).

Vazektomi

Vazektomi antispermi antikor seviyelerinde yükselme, semende hormon konsantrasyonunda ve prostat sekresyonunda azalmaya yol açar (106). Yapılan çalışmaların çoğunda vazektomi ile PCa arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Giovanucci ve ark. yaptıkları çalışmada vazektominin PCa riskini 1.2-2 kat artırdığını göstermiştir. Özellikle 35 yaş altında bu riskin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Sidney ve ark 1987 de, Rosenberk ve ark 1994 yılında yaptıkları çalışmalarda prostat kanseri ile vazektomi arasında ilişki bulamamıştır (107).

BPH

BPH ile postat kanser arasındaki ilişki net değildir. Prostat kanserinin periferik zondan, BPH'nın transisyonel ve periüretal zondan kaynaklanması nedeniyle BPH prostat kanserinin prekürsör lezyonu olarak değerlendirilmemektedir. Her iki hastalığın yaşlanma ile sıklığı artmaktadır. Her iki hastalıkta da benzer çevresel etkilere maruziyet söz konusudur. Bu ve benzer kısıtlamalar nedeniyle BPH'nın prostat kanseri için risk faktörü olup olmadığı epidemiyolojik kanıt olarak güçsüzdür. Günümüzde yapılmış en büyük çalışma (85 000 hasta) BPH hastaları arasında sadece yaş bağımlı yüksek prostat kanser riski gözlenmiştir (108).

Enfeksiyöz Ajanlar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar PCa ile ilişkili bulunmuştur. Geniş kapsamlı, populasyon bazlı yapılan çalışmada özellikle sifiliz ve gonore enfeksiyonlarında prostat kanseri riskinin 2-3 kat arttığı gözlenmiştir (109). Viral enfeksiyonlardan human papillomavirus-16, -18, ve -33 ve HIV ile enfekte olanlarda artmış PCa riski mevcuttur (110,111,112). Etiyolojinin tam olarak bilinmemesine rağmen artan riskin enfeksiyöz ajanların prostatta kronik inflamasyon yaptığı ve bunun da prostat kanserine neden olduğu düşünülmektedir.

2.10.PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİ

Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir ve çoğunlukla periferik zondan (%70), %10-15 oranında santral zondan, geri kalanı ise transizyonel zondan köken alır. Prostat kanseri %85 vakada multifokaldir ve 40 yaşındaki her 100 erkeğin 30'unda mikroskopik latent prostat kanseri vardır. Çok yavaş geliştikleri için bir çoğu klinik önemli hale gelmezler.

Adenokarsinom

Prostat adenokarsinomu benign bezlerle ayırımı zor olabilen iyi diferansiye bez yapılarından, prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen bir spekturumu içerir. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon, ve yapısal bozukluktur. Nükleer anaplazi; nükleuslarda büyüme, şekil ve boyut farklılığı, büyük belirgin nukleolus ve mitoz şeklinde izlenir. İnvazyon; düzensiz bezler, bezlerden dışarıya tek tek düzensiz ilerlemeler yanı sıra perinöral invazyon şeklinde görülebilir. Yapısal bozukluk; uniform, kıvrıntılı bezler yerine küçük sırtsırta vermiş bezler, birleşmiş bezler, kribriform yapılar, bez içinde bez, kordonlar ve solid adalar şeklinde olabilir (113,114).

Gleason Derecelendirmesi

İlk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan günümüze kadar birkaç kez revize edilen 2005 yılında son halini alan Gleason Derecelendirmesi ve skorlaması prostat adenokarsinom derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu sistemde atipi göz önüne alınmaksızın yapısal diferansiyasyon değerlendirilir. Yapısal diferansiyasyon 5 patern altında toplanmıştır (115,116).

Gleason Patern

Patern 1: Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval-yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklinde.

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2 deki bezlerden

küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcut

Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.

Patern 5: Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kripriform yapılar.

Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skor $4+3=7$ gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir (Gleason skor $3+3=6$ gibi).

İğne biyopsilerinde en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır. Örneğin biyopsilerin %60'ı patern 3, %30'u patern 4 ve %10'u patern 5'ten oluşuyorsa Gleason skor $3+5=8$ olarak belirtilmelidir. Bu durum RP'lerde, Gleason skor $3+4=7$ olarak verilmeli ve 3. paternin (tersiyer) derecesi "5" yazılarak, yüzdesi verilmelidir (117).

Amerikan Ürolojik Onkoloji grubunun yakın zamanda yaptığı bir çalışmada ürologların %81'inin en yüksek Gleason skorlu biopsiyi, oranına bakılmaksızın tedavi için temel kabul ettiği belirtilmektedir (118). Sonuç olarak önerilen, her biyopsinin ayrı ayrı skorlanması ve hepsinin ortak Gleason skorunun verilmesidir (115). İğne biyopsilerinde Gleason skorunun 2-4 olarak verilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (119). Bunun nedeni olarak iğne biopsilerinde patern 1 ve 2 olarak değerlendirilen paternlerin patern 3 hatta 4 olduğu ve buna bağlı olarak aslında Gleason skorun 5,6 ve hatta 7 olduğu ileri sürülmektedir. İğne biyopsilerinde sınırlı görülen bu alanlar aslında infiltratiftir. Gleason skoru prostat karsinomlarında önemli bir prognostik gösterge olup tedavi şeklini etkilemektedir. Şöyle ki, Gleason skoru bekle gör, radikal cerrahi veya radyoterapi tedavi seçenekleri arasından seçime ve hatta radikal cerrahinin şekli hakkında (nörovasküler demetlerin rezeke edilip edilmemesi ve/veya lenfadenektomi) tercihe yol açmaktadır. Eğer iğne biyopsisinde Gleason skor 4 tanısı konma durumunda kalırsa, rapora RP materyalinde Gleason skorun 4'ten fazla çıkabileceği belirtilmelidir (115).

Prostatın Mezenkimal Tümörleri

Leiomyosarkom, anjiosarkom, rabdomyosarkom, filloides tümörü, leiomyom, soliter fibröz tümör dür.

Prostatın Sekonder Tümörleri

Prostata en sık yayılan tümör, mesane ürotelyal tümörüdür. Bunun dışında lösemi ve lenfoma da prostata yayılım gösteren neoplazilerin başında gelir.

İğne Biyopsisinde Fokal Glandüler Atipi

Patolog dışındaki birçok kişi iğne biyopsisinde prostat karsinom tanısının beyaz ve siyah gibi son derece net ve açık olduğunu düşünür, fakat gerçek böyle değildir. İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir Bu gibi durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glandüler atipi, malignite için kuşkulu atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır (120). ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir (121,122).

ASAP'ın ilk tanımlandığı yıllarda rebiyopsiye giden hasta oranı %60 iken günümüzde ürologların bu terime adapte olmaları sonucunda, bu oran %98 'lere yükselmiştir (121). ASAP olarak rapor edilmiş olguların re-biyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır (120). Bu oranın yüksek dereceli PIN alanına komşu ASAP olgularında %53 'lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden H-PIN olgularının rebiyopsilerinin karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (120,122,123).

Atipik bezlerin histolojik özelliğinin, serum PSA seviyesinin ve ASAP'lı

odak sayısının, yapılan rebiyopsilerde karsinom çıkma olasılığı ile ilişkileri yoktur (124). ASAP tanısı alan bir hasta mutlaka rebiyopsiye gitmelidir. Rebiyopsilerin ASAP'lı alana yoğunlaşması gerekmektedir birlikte, lateral periferal zon, transizyonel zon ve diğer alanları da içermelidir. Genellikle atipik tanısı alan bölgeden üç kor, komşu alanlarından iki kor alınması önerilmektedir (124,125)(Tablo-3).

Tablo 3: Rebiyopsilerde çeşitli risk faktörlerine göre kanser çıkma olasılıkları

İğne Biopsi Tanısı	Rebiyopsilerde kanser çıkma olasılığı
Bening	%20
H-PIN	%23-30
ASAP	%43
H-PIN&ASAP	%53

Prekanseröz Lezyonlar

Prostat kanserinde prekanseröz lezyonların, periferik zon tümörleri için PIN, transizyonel zon tümörleri için ise atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) olduğu ileri sürülmüştür (126). PIN, karsinomun öncü lezyonu olarak kabul görsede, adenozis bu açıdan tartışmalıdır (127). Adenozis bugün için malign potansiyeli olmayan proliferatif bir lezyon olarak kabul edilir.

Atipik Adenomatöz Hiperplazi (Adenosis)

Glandüler BPH nodüllerine benzeyen bu lezyon, BPH'dan strüktürel yapı olarak farklıdır. Bez yapıları sıklıkla çok küçük ve sıkışık yerleşimli olup düzgün yuvarlak-oval konturludur.

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIN ilk defa 1960 yılında tanımlanmış, 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri oluşturulmuştur. Başlangıçta PIN1, PIN2 ve PIN3 olmak üzere 3 alt kategoride tanımlanan PIN, daha sonra PIN1; düşük dereceli PIN, PIN2 ve PIN3: yüksek dereceli (H-PIN) olarak gruplandırılmıştır (128).

H-PIN, prostatik duktus ve asinilerin neoplazik transformasyonu olup sekretuar epitelde inraluminal proliferasyon, yapısal ve nükleer atipi ile karakterizedir. Hemen daima büyük ve orta boy bezler tutup epitelde stratifikasyon, iri, hiperkromatik nükleus ve nükleol belirginliği ile kendini gösterir. H-PIN için 4 ana yapı tanımlanmıştır. Bunlar düz, mikropapiller, kribriform, tomurcuklanma şeklinde olup bunlar dışında nadir görülen köpüksü, taşlı yüzük ve müsinoz tipleride vardır. (129,130)

H-PIN tek başına PSA'yı yükseltmez. H-PIN'in prostat biyopsilerinde görülme oranı %4-6 (133,134), TUR-P materyalindeki oran %2 (131,132), RP materyalindeki görülme oranı ise %85-100 (135) dür. TUR-P materyalinde daha az görülmesinin nedeni H-PIN'in periferik zon lokalizasyonlu olmasıdır. H-PIN'in yaşla birlikte görülme yüzdesi artar.

H-PIN saptanmış olgularda PSA seviyesi, USG bulgusu ve PRM ne olursa olsun rebiyopsi yapılmalıdır. İzole H-PIN olan hastalarda rebiyopside kansinom çıkma oranı %23-35 arasındadır (136). H-PIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında rebiyopsilerde kanser çıkma oranı %53'lere çıkmaktadır (137). Multifokal PIN varlığı, tek odaklı PIN varlığına göre yüksek kanser saptanma riski taşır (138).

H-PIN tek başına RP endikasyonu olmamakla birlikte H-PIN nedeniyle RP'ye giden hastaların önemli bir kısmında organa sınırlı prostat kanseri saptanmıştır. TUR-P'de H-PIN saptanması halinde olası bir adenokaesinomun yakalanması açısından materyalin tamam incelenmelidir. TUR-P'de izole H-PIN varlığında genç hastalarda periferik zon kansinomunu ekarte etmek için prostat iğne biyopsisi yapılması önerilir. Yaşlı hastalarda PSA seviyesi yüksek değilse klinik takip önerilmektedir (139).

2.11.EVRELEME

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975'te modifiye edilmiştir. Prostat kanseri evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) 1975 yılına 'American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting' (AJCC) tarafından adapte

edilmiştir (140,141). AJCC ve 'International Union Against Cancer (UICC) 1992 yılında prostat kanseri için yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. Bu sistem 1997 ve 2002'de modifiye edilmiştir.

TNM sistemi sadece adenokanserler için geçerlidir. Prostatın değişici epitel hücreli kanserleri ürotelyal kanser olarak değerlendirilir.

TNM Evreleme Sistemi (2002)**EVRE****AUA MODİFİYE JEWET**

T	Primer Tümör		
TX	Tespit edilemeyen primer tümör		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor ya da görüntülenemiyor		
T1a	Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak mevcut	Evre A1	Fokal
T1b	Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut	Evre A1	Yaygın
T1c	Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (PSA yüksekliği nedeniyle)	Evre B0	
T2	Tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış		
T2a	Tümör tek bir lobun yarısında yada daha azında sınırlı	Evre B1	Palpabl, bir lopta ve 1,5 cm den ↓
T2b	Tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor		
T2c	Tümör her iki lobuda kaplıyor	Evre B2	Palpabl, her iki lobu tutan, 1,5 cm den↑
T3	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor		
T3a	Tek taraflı extrakapsüler yayılım	Evre C1	Vesikula seminalis tutulumu yok
T3b	Çift taraflı extrakapsüler yayılım		
T3c	Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor	Evre C2	Tek/ çift taraflı V. Seminalis tutulumu
T4	Tümör fikse yada seminal veziküller dışındaki dokular invaze ediyor. (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı)		

N- Bölgesel Lenf Düğümler

NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Tek bir nodül ve çapı ≤ 2 cm
N2	Tek bir nodül ≥ 2 cm ≤ 5 cm
N3	Tek veya birden fazla 5 cm den büyük nodül

Evre D1

Pelvik lenf nodlarına metastaz veya hidronefroza neden olan üretral obstrüksiyon
--

M- Uzak Metastaz

MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel lenf nodları dışında tutulum var
M1b	Kemiklerde metastaz var
M1c	Kemik metastazı olsun/ olmasın başka bölgelerde metastaz var

Evre D

Uzak lenf nodları, kemik, AC veya yumuşak doku tutulumu

2.12.PROSTAT KANSERİNDE BİYOPSİ

Tarihsel gelişimine baktığımızda prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak kılavuzluğunda, önceleri transperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi (1937) tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır (4). TRUS eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak klavuzluğunda alınan biopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1980'leri bulmuştur.

2.12.1.Prostat Biyopsisi Endikasyonları

Prostat biyopsisi kesin endikasyonları

- 1- PSA yüksekliği
- 2- Anormal PRİ bulguları
- 3- Yıllık PSA velositesi > 0.75 ng/ml

Prostat biyopsisi relatif endikasyonları

- 1- Total PSA gri zonda olanlarda s/t PSA oranı $< \%20$
- 2- Pro-PSA/f PSA $> \% 1.8$
- 3- Başarısız olan RT sonrasında rekürrensın saptanması için

2.12.2.Transrektal Ultrasonografi

Ultrasonografi medikal tanıda ilk olarak 1942 yılında Karl Dussik tarafından beyin tümörlerinin lokalizasyonunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır (142). Takahashi ve Ouchi 1963 yılında ilk kez prostatı ultrasonografik olarak abdominal yoldan görüntülemeye çalışmışlar fakat, A-mod olarak elde edilen görüntüler çok fazla kullanışlı olmamıştır (143). Bir yıl sonra aynı çalışmacılar prostatın tomografik görüntülerini rektal prob kullanarak başarı ile elde etmişlerdir (144). Watabe ve arkadaşları 1967 yılında klinik olarak kullanılabilir görüntü kalitesine sahip transrektal ultrasonografiyi tanımlamışlardır (145)

Prostatın anatomisinin Dr. John McNeal tarafından daha iyi tanımlanması prostat biyopsi teknikleri üzerine önemli etki yapmıştır. McNeal prostatın anatomisini 3 glandüler (periferal, transizyonel ve santral) zon ve periüretral doku olarak tanımlamıştır. Periferik zon prostatın yaklaşık %75'ini oluşturur ve prostat kanseri genellikle bu zondan köken alır. Transizyonel zon volümü ise yaşla birlikte artar ve BPH buradan köken alır.

Normal prostat dokusu ultrasonografide homojen, gri ekojenitede ve kapsül sınırları net olarak seçilir. Prostatın zonal anatomisi genellikle identifiye edilir. Ekojenik fibröz doku transizyonel zon ile periferal zonu ayırır. Transvers görüntülerinde prostat simetrik ve semilunar şekillidir. Periüretral doku hipoekoik ve santrale lokalize olarak görülebilir. Periferal zon dokusunun homojen ekosu mevcuttur. Longitudinal ve/veya sagittal kesitlerde prostat ile mesane boynu, seminal veziküller ve normal prostatik üretra arasındaki ilişki net olarak değerlendirilebilir. Üretra orta hatta, prostat gladlarının merkezinde curve yaparak mesaneye girer. Transvers planda horizontal olarak seminal veziküller ayrılmış, simetrik, prostata göre daha hipoekojen olarak görülürler

2.12.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi

İlk araştırmacılar TRUS'yi transperineal yolla prostat biyopsisi almak için kılavuz olarak kullanmışlardır (146).

Lee ve arkadaşları tarafından popülerize edilen TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, PSA'sı yüksek olan ve/veya anormal PRM bulguları olan hastalarda prostat adenokasinomu tanısı koymak için primer modalite olmuştur (147). Transrektal yolun transperineal yola tercih edilmesinin sebebi, iğnenin giriş mesafesinin daha kısa olması ve pozisyonun daha iyi anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. Transrektal yol daha hızlıdır, çünkü cilt geçilme derdi yoktur. Ancak transrektal yolda enfeksiyon riski daha fazladır, bu dezavantajda profilaktik antibiyoterapinin yaygın kullanılması ile aşılmıştır.

Biyopsi Hazırlığı

Prostat biyopsisinde amaç olası kanser odağını saptamaktır. Bunun için doğru ve yeterli örnekleme tekniklerinin kullanılması, bu sırada da hastaya minimum rahatsızlığın verilmesi gereklidir. Biyopsi işlemi ve kanser korkusu nedeniyle zaten stres altında olan hastalarda anal penetrasyon işleminin verdiği psikolojik sıkıntı da eklendiğinden, hastayı fiziksel ve psikolojik olarak rahatlatacak her türlü önlem alınmalıdır. Biyopsi öncesi işlemin nasıl yapılacağı, ne kadar süreceği ve ne kadar ağrı hissedeceği gibi bilgilerin verilmesi bu açıdan önemlidir. Hipoglisemi vazovagal reaksiyon riskini arttırabileceğinden hastalar aç gelmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Ayrıca hastanın işlem öncesi idrarını yapması da biyopsi sırasında sıkça karşılaşılan işeme isteğini engelleyecektir.

Hastaya sol lateral dekübit veya dorsal litotomi pozisyonu verildikten sonra, kondom geçirilen prob, üzerine çok iyi kayganlaştırıcı sıkılmış şekilde rektumdan yavaşça ilerletilir. Bu işlem sırasında hastalar ağrı hissdebilirler. Anal sfinkter gerilmesinden kaynaklanan bu ağrıyı azaltmak için hastadan kendini mümkün olduğu kadar gevşek bırakması istenir. Ayrıca probu rektum içine aniden itmeme, bolca jel sürdükten sonra proba anal sfinkter üzerine yavaşça artan bir bası uygulayarak sfinkterin gevşemesini beklemek ve daha sonra içeri ilerletmek gerekir. Bazı hastalarda işlem öncesi vazelinle yapılan rektal tuşe de sfinkterin gevşemesi açısından yararlı olmaktadır.

Daha sonra prostat dokusu sistematik olarak transvers ve sagittal planda incelenir. Bu incelemede özellikle hipoekoik lezyonlara dikkat edilmeli ve bu alanlar biyopsi ile örneklenmelidir. Ayrıca seminal veziküllerin durumu, prostat kapsülündeki düzensizliklerde not edilmelidir. Daha sonra prostat volümü, tedavi modalitelerinin planlanmasında önemli olduğu için hesaplanır. Bunu bir çok ultrasonografi cihazı transvers ve sagittal plandaki boyutları girildiğinde otomatik olarak hesaplamaktadır Burada kullanılan formül prolate elipsoid formüldür.

Prolate elipsoid formül

$$Hacim = (Transvers \text{ \u00e7ap}1) \times (transvers \text{ \u00e7ap}2) \times (apex \text{ mesane boynu}) \times 0.52$$

Steril 18-gauge otomatik veya yarı otomatik biyopsi iğnesi proba bağlanmış olan biyopsi ataçmanından ilerletilir. Ultrasonografi ekranında bulunan kılavuz çizgi aracılığı ile biyopsi alınması planlanan bölge bulunur ve biyopsi alınır. Şutlama sonrası tabanca ve iğne geri çekilerek yardımcı personele verilir. Yardımcı personelin iyi eğitilmiş olması, alınan örnekleri mümkün olduğunca fragmente olmadan, tek parça halinde ve çabuk bir şekilde lokalizasyonlarına göre ayrı ayrı numaralandırılmış formol dolu şişelere koyması gerekmektedir.

Biplane, multiplane ve end-fire endorektal problemler prostatın görüntülenmesi için kullanılır. İlk yıllarda 3.5 MHz gibi düşük frekanslı transdüserlerin kullanımı yakın odaklanmanın yapılamamasına neden olmuştur. Günümüzde kullanılan 6-8 MHz lik yüksek frekanslı transdüserler aracılığı ile periferik zonun rezolüyonu artmıştır.

Biyopsiden bir hafta önce hastanın kullandığı antikoagulanlar kesilmelidir. Son yapılan çalışmalarda biyopsi öncesi uygulanan barsak temizliğinin (enema) biyopsi sonrası gelişebilecek olan enfeksiyon riskini azaltmadığı gösterilmiştir (148). Geleneksel olarak 2-3 gün öncesinden profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir, fakat son yayınlar uzun etkili florokinolon ile bir saat öncesinden profilaksi yapmanın, biyopsi sonrası %1 olan enfeksiyon riskini artırmadığı belirlenmiştir (149). Kalp kapak hastalığı olanlar veya vasküler protezleri olan hastalara ek antibiyotik profilaksisi gerekmektedir. 'The American Heart Association' orta riskli hastalarda işlemden 1 saat önce 2 gr ampisilin intramusküler veya intravenöz olarak uygulanmasını önermektedir. Penisilin alerjisi olanlara ise işlemden 1 saat önce ve işlemden yarı saat sonra 1gr vankomisin uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalara ise bu tedavilere ek olarak 120 mg gentamisin işlemden yarım saat önce ve işlemden 6 saat sonra olmak üzere 2 doz yapılmalıdır.

İlk olarak 1996 yılında Nash ve arkadaşları tarafından biyopsi sırasında periprostatik blok şeklinde lokal anestezi uygulanabileceği bildirilmiştir (150). Ürologlar tarafından ilk başlarda zor kabul görse de günümüzde birçok klinik tarafından rutin uygulanır hale gelmiştir. Lidokain ile yapılan periprostatik sinir blokajının prostat biyopsisi ile ilişkili ağrıyı azalttığı yönünde çalışmalar vardır.

2.12.4.Prostat Biyopsi Tekniği:Alınması Gereken Parça Sayısı ve Yerleri

Prostat kanserinde TRUS'un özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğu bilinmektedir, en sık izlenen bulgu olarak belirtilen hipoekoik nodüllerin bile ancak %35'i kanser odağıdır (151,152). Mitterberger ve ark., sonografik kontrast ajan ile periferik zondaki hipervasküler bölgelerden aldıkları biyopsilerin sonuçlarını, 10 kadran sistematik biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırdıkları çalışmada, hipervasküler bölgelerden alınan parçalarda kanser saptama oranını %32, sistematik biyopside ise %26 olarak belirlemişlerdir (153). Bu çalışmada örnekleme yapılan hipervasküler alanların sadece %15.6'sında kanser saptanmıştır. Prostat kanserinin sıklıkla multifokal olduğunun belirlenmesi de sadece lezyonlardan alınan biyopsilerin yetersizliğini ortaya koymuş ve prostatın daha yaygın örneklenmesi ihtiyacını doğurmuştur.

TRUS eşliğinde alınan prostat biyopsisi PCa tanısında kullanılan en önemli metottur. İlk olarak Hodge tarafından 1989 yılında tanımlanan sistematik sekstant biyopsi ile prostat biyopsisinde yeni bir devir açılmıştır. Bu teknik uzun yıllar standart biyopsi protool olarak uygulanmıştır (5) ve hala bazı merkezler tarafından uygulanmaktadır. Bu teknik parasagital olarak her iki prostat lobunun apex, orta ve taban bölümlerinden ve varsa hipoekoik alanlardan biyopsi yapılması olarak tarif edilmiştir. Hodge ve ark. TRUS eşliğinde direk prostat biyopsisi ile sistematik biyopsi tekniğini karşılaştırmışlar ve PRM'si anormal hastalarda sistematik sekstant biyopsi tekniğinin direk biyopsiye göre %9 oranında daha fazla kanser saptayabildiğini belirtmişlerdir.

Ne varki klasik seksant biyopsi kanserlerin %10-30'unu kaçırabilmektedir. Sekstant biyopsinin kanser yakalama oranları, çalışılan toplumun klinik özelliklerine göre %20 ile %35 arasında değişmektedir.

Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i periferik zon, % 20'si transizyonel zon (TZ) kaynaklıdır ve Transizyonel zon kanserlerinin %80'i organda sınırlıdır. Periferik zon kökenli kanserler daha yüksek evreli kabul edilir ve metastaz olasılığı daha yüksektir, bu nedenle biyopsi stratejileri ağırlıklı olarak periferik zona yöneliktir (154).

Stricker ve ark., altı kadran biyopsiyle %95 saptama duyarlılığına ulaşmak için kanserin glandın %40'ını kaplaması gerektiğini, 18 kadran biyopsiyle bu duyarlılığa ulaşmak içinse %15'ini kaplamasının yeterli olduğunu saptamıştır (155).

Bu noktadan itibaren çalışmaların iki ana yönde ilerlediği görülmektedir; alınan parça sayısını arttırmak ve lokalizasyonlarını değiştirmek. Parça sayısının artması prostatta örneklenen hacmi de arttırdığından, kanser saptama oranlarının yükselmesi doğaldır. Ancak, burada önemli olan sayı artışının neden olacağı morbidite ve hasta rahatsızlığıyla, sağlanacak tanı oranı artışının dengelenmesidir.

RP materyallerinin ayrıntılı incelenmesi, prostat kanserinin öncelikle posteriordan transvers plana (laterale) doğru yayıldığını, daha sonra sefalo-kaudal yönde ilerlediğini göstermektedir (156). Bazı çalışmalarda, sadece klasik altı kadran biyopside parça alınan lokalizasyonlardan laterale kayılarak alınan biyopsilerle kanser saptama oranında %14-15 artış bildirilmiştir (157,158)

Prostat Hacmi ve Biyopsi Sayısı: Sistematik altı kadran biyopsiyle yaklaşık 90 mm uzunluğunda (6 x 15 mm) prostat dokusu örneği elde edildiği, alınan bu parçanın ağırlığının yaklaşık 0.002 gr olduğu, 65 gr ağırlığında bir prostatın 6 kadran biyopsiyle ancak %0.02'sinin örneklenebildiği düşünülürse, artan prostat hacminin kanser saptama olasılığını düşürmesi beklenebilir (159). Daha küçük prostatı olan hastalarda sekstant biyopsisi büyük prostatı olan hastalara göre daha iyi örnekleme imkanı sunar. Araştırmalar, prostat hacmi arttıkça sekstant biyopsi ile kanser yakalama oranlarının azaldığını göstermiş, matematiksel modeller özellikle genç yaş grubunda biyopsi sayısının prostat hacmine göre arttırılması gerekliliği üzerinde durmaktadır.

Djavan ve ark. 1018 hastayı kapsayan çalışmalarında total ve transisyonel zon volümlerinin prostat kanseri tanısı koymadaki önemini prospektif olarak araştırmışlar. Hastalardan 2 set sekstant biyopsi ve ek olarak 2 transisyonel zon biyopsisi almışlar. Sonuçta prostat volümü 45 cc den, transisyonel zon vülümü 22.5 cc den büyük tek set sekstant biyopsinin negatif geldiği hastalarda prostat kanserinin tam olarak dışlanmadığı ve tekrar biyopsilerinin alınması gerekliliğini vurgulamışlardır. (160)

Uzzo ve ark. sekstant biyopside prostat 50 gr dan küçük hastalarda %38, 50 gr dan büyük hastalarda %23 prostat kanseri saptamışlar ve büyük prostatı olan hastalarda örnekleme yetersiz olabileceği ve tekrar biyopsilerinin alınması gerekliliğini vurgulamışlardır (161).

Chen ve ark. biyopsi sonuçlarını toplam prostat ve kanser volümleri ile karşılaştırdıkları bilgisayar simülasyonu modelinde, sekstant biyopsinin 50 gr dan büyük ve 50 gr dan küçük prostatlarda sırasıyla %48 ve %67 pozitif olduğunu saptamışlardır. Küçük volümlü kanserlerin büyük prostatlarda daha sık gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar büyük prostat volümlü hastalarda daha az prostat kanseri saptanmasının sebebini, bu hastalarda benin prostat dokularından kaynaklanan PSA artışının daha fazla olmasına bağlamışlardır. Büyük prostat volümlerinde daha büyük volümlü kanser odaklarının sekstant biyopsi ile örneklenebileceğini ve ekstra biyopsi odaklarının gereksiz olduğunu vurgulamışlardır (162).

Hastanın yaşı ve prostat volümü göz önünde bulundurularak alınması gereken biyopsi sayısı Vashi ve Djavan tarafından Viyana Nomogramı olarak belirtilmiştir. Bu nomogram ile %90 oranında kanser saptanması için gerekli olan biyopsi parça sayıları belirtilmiştir (**Tablo-4**).

Tablo-4: Viyana Nomogramı

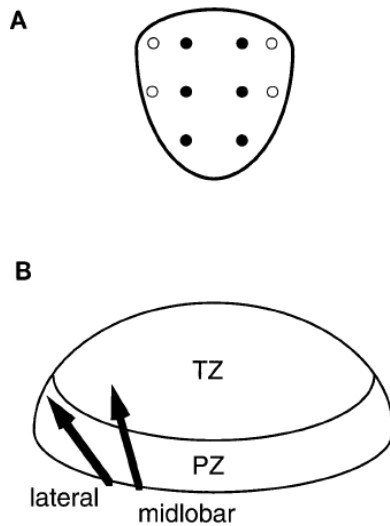
Boyut (cc)	YAŞ			
	<50	50-60	60-70	>70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Prostat biyopsisi sırasında alınması gereken parça sayısı ve bu parçaların hangi korlardan alınması gerekliliği konusu net değildir. Prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunun periferik zon kaynaklı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sekstant biyopsi kadrantlarına ek olarak lateral periferik zon biyopsileri almanın %82'lik kanser yakalama oranını %96'ya çıkardığı bildirilmiştir (163)

Levine ve ark hastalarından aynı seansta birbirinden bağımsız 2 set sekstant biyopsi almışlar ve kanser saptama oranında tek set sekstant biyopsiye göre %30'luk artış saptamışlardır (164).

Bu konu ile ilgili yapılan geniş çaplı çalışmalardan bir tanesinde 2000 yılında Presti ve arkadaşlarının yaptığıdır (165). Presti periferik zondan daha fazla örnekle yapabilmek için klasik sekstant biyopsi protokolüne 4 yeni odak eklemiştir (bilateral taban ve orta kesimden birer adet lateral lokalizasyonlu, toplam 10 kor). RP spesimenleriyle karşılaştırıldığında, bu yöntemle kanserlerin %96'sının saptandığını, klasik altı kadranda tabandan parça alınan lokalizasyon çıkarıldığında ise bu oranın sadece %95'e indiğini belirten araştırmacılar, bu lokalizasyonu dışarıda bırakarak sekiz kadrant tekniğini önermektedir. (**Şekil-2**)

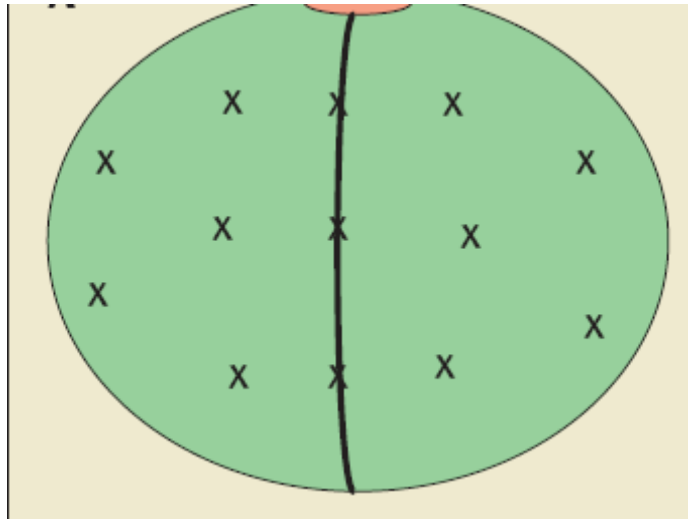
Şekil-2: Presti'nin 10 kor biyopsi tekniği (165)



Eskew ve ark.'nın önerdiği 5 bölge sisteminde klasik altı kadranta ek olarak; her iki taraftan ikişer lateral ve orta hattın üç adet olmak üzere, toplam 13 odaktan

parça alınmaktadır (166). Bu yöntemle bildirilen kanser saptanma oranı %40 olup, saptanan kanserlerin %35'i lateral ya da orta hat biyopsi lokalizasyonlarındadır, bulgular yine lateral biyopsilerin değerini destekler niteliktedir. Yazarlar, ek lateral odakların PSA'sı 10.0 ng/ ml'nin altında olan hastalarda anlamlı olduğuna, PSA 10 ng/ml'nin üzerindeyken, klasik altı kadrans biyopsinin %90 kanser odağını yakalayabildiğine de dikkat çekmektedir. (**Şekil-3**)

Şekil-3: Eskew'in 5 bölge sistemindeki alınması gereken parçaların lokalizasyonu (166)



Bauer ve ark., üç boyutlu bilgisayar simülasyonu ile farklı biyopsi protokollerini karşılaştırmış, kanser saptama oranlarını; altı kadranda %72.6, altı kadrans ancak lateralden alınan biyopsilerde %95.5, 5 bölge sisteminde %90.5, 10 ve 12 odak biyopsilerde %99 olarak belirlemişlerdir (167). Bu çalışmada 10 odak biyopside altı kadrans + bilateral orta hat lateral + bilateral apikal lateral parçalar alınmış, 12 odak sisteminde ise buna bilateral taban lateral eklenmiştir. Miyake ve ark. ise 10 kadrans biyopsiye dorsal apeksden alınan 2 parçayı ekleyerek kanser saptama oranının %9.3 arttığını belirtmiştir (168).

Periferik zondan alınması gereken en uygun biyopsi sayısı ile ilgili kesin bir görüş olmamasına rağmen, transisyonel zon biyopsileri için literatürde genel bir kanının oluştuğunu söyleyebiliriz. Bir çok çalışma göstermiştir ki rutin transisyonel

zon biyopsileri kanser yakalama oranları açısından verimsiz olup, bu biyopsiler önceki biyopsileri negatif olan hastaların tekrar biyopsilerinde daha faydalı olduğu bildirilmektedir.

2.12.5. Tekrar Prostat Biyopsisi

İlk biyopsilerinde kanser tespit edilemeyen hastalara yaklaşım, ürologların her gün karşılaştıkları sorunlardan biridir. Prostat kanserinin multifokal olması ve standart sekstant yöntemle prostat dokusunun çok az bir bölümünün örnekleniyor olması nedeniyle, ilk biyopsileri negatif olan hastalar atlanmış bir prostat kanseri barındırıyor olabilirler. Günümüzde tekrar prostat biyopsilerinde kanser yakalama oranları %10-20 arasında değişmektedir (159,169).

Djavan ve ark. 231 hastayı içeren çalışmalarında, ilk biyopsi ve tekrar biyopsi ile yakalanan kanserleri klinik özellikleri, patolojik evreleri,organa sınırlılıkları, seminal vezikül invazyonları açısından incelemişler ve fark olmadığını saptamışlardır (170). Dolayısı ile ilk set biyopsilerin yanlış negatif olma ihtimali ve tekrar biyopside yakalanan kanserlerin klinik olarak önemli oldukları gerçeği birlikte ele alındığında, ikinci set biyopsiye gitme kararını vermekte bir tereddüt yaşanmamalıdır.

Günümüzde tekrar biyopsi işleminin verimini artırmak ve tekrar biyopsi kararı vermek için kullanılan bir takım paametreler vardır.

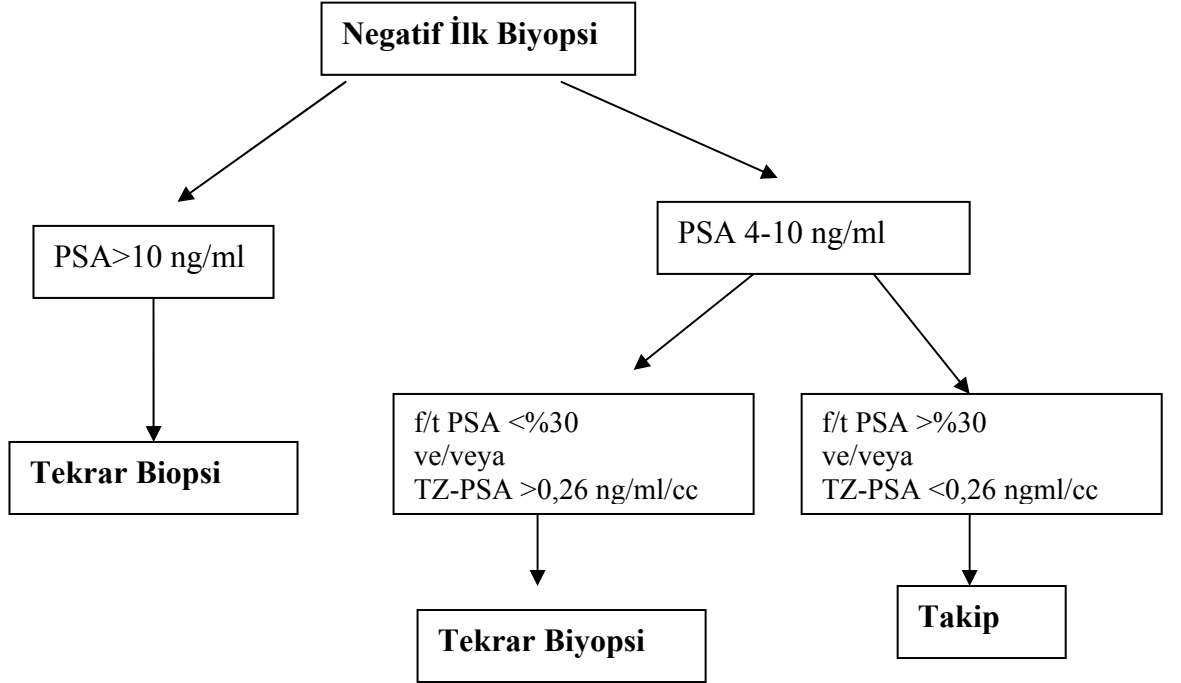
- Prostat Hacmi
- PSA parametreleri
- Prostat intraepitelyal neoplazi (PIN)
- ASAP

Uzzo ve ark. prostat hacmi 50 cc den küçük hastalarda sekstant biyopsi ile %38 kanser yakalanırken, 50 cc den büyük prostatlarda bu oranın %23'e gerilediğini belirtmiş ve prostat hacmi ile kanser yakalama oranları arasındaki ilişkiye dikat çekmiştir. (161) Levine ve ark. ardı ardına yapılan iki sekstant biyopsi ile kanser yakalama oranlarını artırmaya çalışmışlardır. Aynı seansta yapılan iki set biyopsiden,

ilk sette kanser yakalama oranlarını, 30 cc den küçük prostatlarda %43, 30-50 cc arasındaki prostatlarda % 27, 50 cc den büyük prostatlarda %24 olarak bulmuşlardır. Aynı bölgeden yapılan ikinci set biyopsileri incelediklerinde ise 50 cc den büyük prostatlarda kanser bulma oranlarını daha küçük prostatlardan iki kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir (164).

Özellikle serbest PSA oranının ilk biyopsisi negatif olan ve tekrar biyopsilerde kanser tespit edilen hastalarda daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (171) Ayrıca PSA dansitesi ve transisyonel zon PSA değerleri de tekrar biyopsi kararı vermede değeri gösterilmiş iki parametre olarak karşımıza çıkar. Bir diğer PSA parametresi olan PSA velositesi, tekrar biyopside kanser öngörsü iin kullanılabilir e etkili bir parametre olmadığı, daha çok kanserin agresiliğinigösteren bir belirteç olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. (172)

Tekrar biyopsi kararı verilirken hastanın içinde bulunduğu kanser anksiyetesi, prostat hacmi, PSA parametreleri çok iyi değerlendirilmelidir. Bunun için Djovan ve ark tekrar biyopsi kararı için bir algoritma geliştirmişlerdir (159) (Tablo-5).

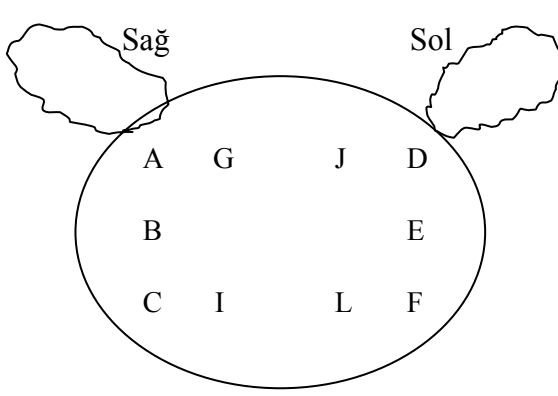
Tablo-5: Tekrar biyopsi için algoritm

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2004- Haziran 2007 tarihleri arasında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı'nda prostat kanseri şüphesi olan 244 hastadan prostat biyopsisi yapıldı. Çalışmamızdaki amaç klasik sekstant biyopsiye ek olarak alınan lateral periferal zon biyopsilerinin tanıya olan katkısı ve alınacak optimal biyopsi sayısı ve lokalizasyonlarını araştırmaktı.

Prostat biyopsisi endikasyonları anormal PRM bulguları ve/veya yaşa uyarlanmış PSA'nın 2.5 ng/ml üzerinde olması ve s/t PSA oranının 0.25'den düşük olması idi. Hastalardan rutin olarak 12 kadran (standart sekstant 6 kadran + bilateral taban, orta, apex lateral) prostat biyopsisi alındı.

Biyopsi yapılan toplam 244 hastanın patoloji sonuçları ayrı ayrı Hodge'nin (5) tariflediği klasik sekstant (6 kor), Gore ve arkadaşlarının (173) tarif ettiği 10 kor (10a) (Şekil 4), Presti ve arkadaşlarının (165) tariflediği 10 kor (10b) (Şekil 5) ve 12 kor olacak şekilde incelendi.



Şekil-4: Gore 10 kor (10a)

A: Sağ taban lateral

B: Sağ orta lateral

C: Sağ apex lateral

D: Sol taban lateral

E: Sol orta lateral

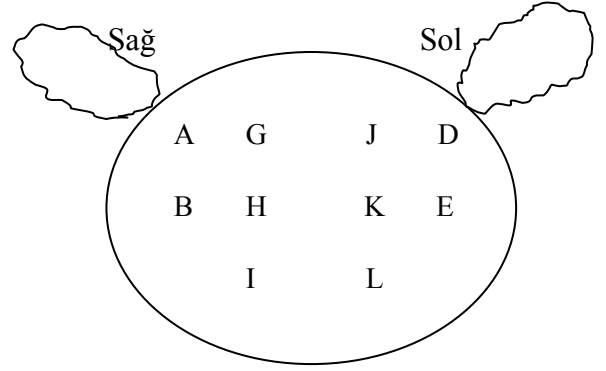
F: Sol apex lateral

G: Sağ taban orta

I: Sağ apex orta

J: Sol taban orta

L: Sol apex orta



Şekil-5: Presti 10 kor (10b)

A: Sağ taban lateral

B: Sağ orta lateral

D: Sol taban lateral

E: Sol orta lateral

G: Sağ taban orta

H: Sağ orta orta

I: Sağ apex orta

J: Sol taban orta

K: Sol orta orta

L: Sol apex orta

Serum PSA ölçümleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında Archeteche (Abbot, U.S.A) makinesiyle, sabah saatlerinde aç karnına, cinsel ilişkiden en az 72 saat sonra ve PRM'den önce alınan kandaki serumdan çalışıldı. Tüm biyopsiler kliniğimizde bulunan Logiq 200 Pro system (G.E Medical Systems, U.S.A) USG aleti, 6.5 Mhz transrektal prob ve uygun ataçmanla yapıldı.

Biyopsiden 2 gün önce başlayarak siprofloksasin 500 mg ile günde 2 kez olmak üzere profilaksi yapıldı. Profilaksiye işlemden 3 gün sonrasına kadar devam edildi. Antikoagulan alan hastalarda ilaçlar 1 hafta öncesinden kesildi. Kalp kapak hastalığı olan ve protezi olan hastalara işlemden yarım saat önce ve işlemden 6 saat

olmak üzere 2 kez 1 gr ampicilin ve 80 mg gentamisin profilaktik olarak yapıldı. Rutin olarak hastalara bağırsak temizliği yapılmadı.

İşlem öncesinde hastalara işlem ve oluşabilecek komplikasyonlar anlatıldı. Tüm hastaların prostat, mesane ve seminal vezikülleri biyopsi alınmadan hemen önce TRUS ile incelendi. Prostat boyutları elipsoid formül kullanılarak hesaplandı. Biyopsi öncesinde hastalara bağırsak temizliği için lavman uygulanmadı. Hastalara lokal anestezi lidokalin veya diğer analjezik ajanlarla anestezi uygulanmadı. Biyopsi sol lateral dekübit diz-dirsek pozisyonunda, 18 Gauge 30 cm otomatik biyopsi iğnesi kullanılarak alındı. Tüm hastalara aynı protkol uygulandı ve hiçbir hastada intravenöz sedasyon ve narkotik analjezik ihtiyacı olmadı.

Tüm hastalardan biyopsi 12 kadrant (6 sekstant+ 6 lateral) olarak; sırasıyla sağ taban lateral, sağ taban orta, sağ orta lateral, sağ orta orta, sağ apex lateral, sağ apex orta, sol taban lateral, sol taban orta, sol orta lateral, sol orta orta, sol apex lateral, sol apex orta olacak şekilde alındı. Alınan parçalar önceden hazırlanmış içerisine %10 formol koyulmuş ve ayrı ayrı numaralandırılmış şişelere koyuldu. Biyopsiler aynı ürolog tarafından alındı (A.Ö) ve aynı patoloğ tarafından değerlendirildi. Patoloji sonuçlarında her kor için ayrı değerlendirildi.

Elde edilen veriler; hastaların yaşı, PSA değerleri, prostat volümleri ve ayrı ayrı kadrantlardan alınan patoloji sonuçları bilgisayar ortamına aktarıldı. Aktarılan bu verilerin istatistiksel analizi 'SPSS for Window's 11.0' kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde özetlendi. İstatistiksel analiz için ki-Kare testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Aralık 2004- Haziran 2007 tarihleri arasında prospektif olarak yapılan çalışmada, kliniğimizde PSA yüksekliği ve anormal PRM bulguları nedeniyle 12 kadran (6 sekstant + 6 lateral) prostat biyopsisi yapılan 244 hastanın patoloji sonuçları değerlendirildi.

Biyopsi yapılan hastaların yaş ortalaması 64.2 ± 8.8 yaş (42-93 yaş) PSA ortalaması 8.4 ± 4.0 ng/ml (2.4-20 ng/ml) ve prostat hacim ortalamaları 51.08 ± 24.90 gr (13-139 gr) idi

Yapılan biyopsilerde hastaların 75 (%30.7) tanesinde prostat adenokanseri saptandı. Prostat kanseri saptanan hastaların yaş ortalaması $66,7 \pm 8,7$ yaş, PSA ortalaması 10.2 ± 4.4 ng/ml, prostat hacimleri ortalama 43.48 gr (13-242 gr) idi.

Kanser saptanmayan 169 (%69.3) hastada; yaş ortalaması 63.08 ± 8.70 , PSA ortalaması 7.7 ± 3.5 ng/ml, prostat hacimleri ortalama 54.46 gr (15-139) idi. Hastaların tüm demografik verileri tablo-6'de gösterildi.

Tablo-6: Hastaların genel demografik verileri

	Prostat Adenokanser	BPH	Toplam	p
Hasta sayısı n (%)	75(30.7)	169(69.3)	244	
Yaş Ortalama	48-93 66.7	42-86 63.08	42-93 64.02	<0.005
PSA (ng/ml) Ortalama	3.3-18.8 10.2	2.4-20 7.7	2.4-20 8.4	<0.005
Prostat Hacmi (cc) Ortalama	13-127 43.48 gr	15-139 55.46 gr	13-139 51.08	<0.005

Alınan 12 kadran biyopsi sonucunda, kanser saptanan 75 hastanın her bir kadrandan çıkan kanser sayısı tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo-7:Kadranlara göre biyopsi sayıları

	n	%
Sağ Taban Lateral	21	7.69
Sağ Taban Orta	21	7.69
Sağ Orta Lateral	24	8.79
Sağ Orta Orta	25	9.15
Sağ Apex Lateral	24	8.79
Sağ Apex Orta	16	5.86
Sol Taban Lateral	16	5.86
Sol Taban Orta	16	5.86
Sol Orta Lateral	28	9.57
Sol Orta Orta	19	10.25
Sol Apex Lateral	39	14.28
Sol Apex Orta	24	8.79
Toplam	273	100

Prostat kanseri saptanan 273 odağın 121’i (%44.32) standart sekstant biyopsi lokalizasyonlarında, 152’si (%55.68) lateral biyopsi lokalizasyonlarındaydı ($p<0.005$).

Odaksal analizde; en sık kanser saptanan odaklar bilateral apex lateraller (toplam % 23.07) olarak saptandı.

Biyopsi yapılan toplam 244 hastanın patoloji sonuçları ayrı ayrı klasik sekstant (6 kor), 10 kor (10a), 10 kor (10b) ve 12 kor olacak şekilde incelendiğinde, sekstant biyopsi ile %17.2 (42/244), 10a kor ile %29,0 (71/244), 10b kor %23.7 (58/244) ve 12 kor biyopsi ile %30.7 (75/244) kanser saptanabileceği görüldü.

(Tablo-8)

Tablo-8: Biyopsi tekniklerinin kanser saptama oranları

Biyopsi Tekniği	Kanser Oranı(%)
Sekstant Biyopsi	17.2 (42/244)
10a Kor Biyopsi	29,0 (71/244)
10b Kor Biyopsi	23.7 (58/244)
12 Kor Biyopsi	30.7 (75/244)

Sekstant biyopsi ile 10a ve 10b kor biyopsi teknikleri karşılaştırıldığında, 10a ve 10b kor biyopsi tekniklerinin kanser saptama oranlarını sekstant biyopsi tekniğine göre sırasıyla %40.8 (29/71) ve %27.5 (16/58) artırdıkları gözlendi (p <0.005). On kor b biyopsi tekniği ile 10a kor ve 12 kor biyopsi teknikleri karşılaştırıldığında, 10a ve 12 kor biyopsi tekniklerinin kanser saptama oranlarını 10b kor biyopsi tekniğine göre sırasıyla %22.4 (13/71) ve %29.3 (17/75) artırdıkları gözlendi (p <0.005).

On iki kor biyopsi tekniği ile yakalanıp 10a kor biyopsi ile yakalanamayan sadece 4 (%5.4) hasta mevcuttur. Yani 10a kor biyopsi protokolü ile kanserlerin %94.6 (71/75)'sının yakalandığı gözlendi. On iki kor biyopsi tekniği ile 10a kor biyopsi tekniğini karşılaştırdığımız zaman, kanser saptama yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını bulundu (p>0.005).

Tablo-9: 6, 10a, 10b ve 12 kor biyopsi tekniklerinin kanser saptama oranına etkileri

Kanser saptama oranı/toplam				Kanser saptamada artış/toplam (%)		P değeri	
PSA 2.4-20 ng/ml	Sekstant	10a kor	10b kor	12 kor			
	42/244		58/244		16/58	27.5	p<0.005
	42/244	71/244			29/71	40.8	p<0.005
	42/244			75/244	33/75	44	p<0.005
		71/244	58/244		13/71	22.4	p<0.005
		71/244		75/244	4/75	5.3	p>0.005
			58/244	75/244	17/75	29.3	p<0.005

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

PSA'nın 1980'li yıllarda prostat kanseri tanısında kullanıma başlanması ve prostat biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle lokalize prostat kanserinin günümüzde görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle prostat kanseri, erken evrede yakalanan ve gelişen ameliyat teknikleri ile tam olarak kür sağlanabilen bir hastalık olmuştur.

Prostat kanseri tanısında TRUS eşliğinde biyopsi altın standart olarak kabul edilmekte olup, güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Prostat biyopsisinde amaç morbiditeyi artırmadan doğru lokalizasyonda ve yeterli sayıda örnekleme yapılıncakanser odak ve/veya odaklarını saptamaktır. Bu çalışmada, yanlış negatiflik oranını minimize edecek optimal biyopsi sayısı ve lokalizasyonunu saptanması amaçlanmıştır.

İlk olarak Hodge tarafından 1989 yılında tanımlanan sistematik sekstant biyopsi ile prostat biyopsisinde yeni bir devir açılmıştır. Hodge'un tarif ettiği sistematik altı kadran biyopside; prostatın her iki tarafından, taban- orta ve apikalden toplam altı adet biyopsi alınmaktadır. Bu teknik uzun yıllar standart biyopsi protokolü olarak uygulanmıştır (5) ve hala bazı merkezler tarafından uygulanmaktadır. Hodge ve ark. TRUS eşliğinde direk prostat biyopsisi ile sistematik biyopsi tekniğini karşılaştırmışlar ve PRM'si anormal hastalarda sistematik sekstant biyopsi tekniğinin direk biyopsiye göre %9 oranında daha fazla kanser saptayabildiğini belirtmişlerdir. Ancak daha sonra birçok araştırmacı, tanımlanan altı kadran biyopsinin sayı ve lokalizasyonunun yeterli olmadığını ve yaklaşık %20-35 oranında yanlış negatif sonuç bildirmişlerdir (154, 155, 173, 174). Bizim çalışmamızda klasik sekstant biyopsinin yanlış negatif sonuç oranı %44 olarak hesaplandı ve yalnızca sekstant biyopsi yapıldığında 33 prostat kanseri olan hastanın tanı alamayacağı belirlendi. Prostat biyopsisinde sekstant biyopsideki bu negatif yanlış sonuç oranının yüksekliği nedeniyle çalışmaların iki ana yönde ilerlediği görülmektedir; alınan parça sayısını arttırmak ve lokalizasyonlarını değiştirmek. Hodge'un tanımladığı klasik 6 biyopsinin lokalizasyonun laterale kaydırılarak modifiye edilmesi bile kanser yakalama oranını önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır

(157). Biyopsi lokalizasyonları konusundaki kapsamlı çalışmalardan birinde Chen ve ark. 180 RP spesimenini seri kesitler halinde bilgisayar ortamına aktarmış, histopatolojide tespit edilen 607 tümör odağına yönelik olarak bir milyonun üzerinde farklı hattan geçen biyopsi çizgisini simüle etmişlerdir (162). Sonuçlarına göre, altı kadran biyopsiyle örneklenmeyen, ancak en sık kanser rastlanan odaklar; anterior boynuz, anterior transizyonel zon ve periferik zon orta hattı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada anterior boynuz; anterior periferik zonun transizyonel zonu saran uzak lateral kesimi olarak tanımlanmıştır. Grubun sonuçlarına göre kanser saptama oranları sadece biyopsi sayısının artmasıyla değişmemekte, tanısal başarıda farklılığı biyopsilerin alındığı bölge yaratmaktadır. Bizim çalışmamızda da prostat kanseri saptanan 273 odağın %55.68'inin lateral biyopsi lokalizasyonu olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda da prostat apex ve taban lateral zonlarının prostat kanserinin en sık lokalize olduğu alanlar olarak belirtilmiştir (166) Bizim çalışmamızda da odaksal analizde; en sık kanser saptanan odakların bilateral apex lateraller (toplam % 23.07) olduğu gözlemlendi. Buda yukarıda anlatılan bilgiyi teyit eder niteliktedir.

Parça sayısının artması prostatta örneklenen hacmi de arttırdığından, kanser saptama oranlarının yükselmesi doğaldır. Prostat kanserinin %70'inin periferik zondan kaynaklandığı düşünülürse sekstant biyopsiye ek olarak alınacak parçaların lokalizasyonlarının laterale kaydırılması, daha fazla kanser saptanmasına olanak sağlar. Eskew ve ark.'nın (166) önerdiği 5 bölge sisteminde klasik altı kadrana ek olarak; her iki taraftan ikişer lateral ve orta hattan üç adet olmak üzere, toplam 13 odaktan parça alınmaktadır (23). Bu yöntemle bildirilen kanser saptanma oranı %40 olup, saptanan kanserlerin %35'i lateral ya da orta hat biyopsi lokalizasyonlarındadır, bulgular yine lateral biyopsilerin değerini destekler niteliktedir.

Prostat biyopsisi ile optimal sayıda parça almak ve alınan parçaların laterale kaydırılması ile daha fazla kanser yakalamak adına çeşitli çalışmacılar değişik protokoller önermişlerdir. Presti ve ark. tarafından önerilen protokolde, altı kadran sekstant biyopsiye ek olarak, taban ve orta kesimden birer adet lateral lokalizasyonlu, toplam 10 adet biyopsi alınmaktadır (165). RP spesimenleriyle karşılaştırıldığında, bu yöntemle kanserlerin %96'sının saptandığını, klasik altı kadranda tabandan parça alınan lokalizasyon çıkarıldığında ise bu oranın sadece %95'e indiğini belirten

araştırmacılar, bu lokalizasyonu dışarıda bırakarak sekiz kadran tekniğini önermektedir. Bizim alışmamızda klasik sekstant biyopsi odaklarına ek olarak 6 adet her iki prostat lobunun taban, orta ve apex bölümüden lateral kısımdan olmak üzere toplam 12 kadran biyopsi alındı. Sonuçta yapılan değerlendirmede, Presti modeli dikkate alındığında kanserlerin yalnızca %77.3'ünün saptanabileceği gözlemlendi. Gore ve ark (172) optimal alınması gereken biyopsi sayısı ve kadranlarını araştırdıkları çalışmalarında 445 hastadan 12 kadran biyopsi yapmışlar ve sekstant biyopsinin kanserlerin %24.3'ünü kaçırdığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda bu oran %44 olarak saptandı. Çalışmacılar 12 kor biyopsiden parasagittal orta zonları çıkartarak elde ettikleri 10 kor biyopsi tekniği ile kanserlerin %98.5'inin yakalanabileceğini belirtmişlerdir. Yine benzer şekilde Philip ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan 445 hastayı kapsayan çalışmalarında sekstant biyopsinin kanserlerin %28.2'sini kaçırdığını Gore ve arkadaşlarının önerdiği lokalizasyonlarda biyopsi alınması ile kanserlerin %98.6'sının yakalanabileceğini belirtmişlerdir (177). Bizim alışmamızda Gore modeli uygulandığında kanserlerin %94.6'sının yakalanabileceği ve bu bulgunun Gore ve Philip'in çalışmalarındaki sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlendi.

Eskiçorapçı ve arkadaşlarının 303 hasta ile yaptıkları çalışmada klasik sekstant biyopsi ve 10 kadran biyopsinin (Presti'nin 10 kor biyopsi modeli kullanılmış) kanser saptama oranlarını sırasıyla %23.1 ve %31 olarak bulmuşlardır. On kor biyopsinin 6 kadran biyopsiye oranla %25.5 daha fazla kanser yakaladığı tespit etmişlerdir (174). Bizim alışmamızda klasik sekstant biyopsi ile kanser saptama oranını %17.2 olarak bulundu. Ayrıca, 10 kadran biyopsi Presti (165) ve Gore (172) modellerine uygulandığında sırasıyla, kanser saptama oranlarını %23.7 ve %29 olarak saptandı. Presti'nin 10 kor biyopsi modelinin klasik 6 kadran sekstant biyopsiye göre %27.5 daha fazla kanser tespit ettiği, fakat Gore ve arkadaşlarının önerdikleri model ile bu oranın %40.8'e yükseldiği görüldü. Çalışmamızda ayrıca Gore tekniği ile Presti tekniği karşılaştırıldığında, Gore tekniğinin kanser saptama oranını Presti tekniğine göre %18,3 artırdığıda gözlemlendi. Bu duruma Gore'un tekniğinde apex laterallerden alınan 2 ek parçanın sebep olduğu söylenebilir. Prostat biyopsisinde lateral kor lokalizasyonlarından fazla örnekleme yapan tekniklerin daha

fazla kabul görmesi, alınan biyopsi sayısından çok biyopsi yapılan alanların tanıda daha değerli olduğu sonucu çıkartılabilir.

Elabbaday ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada; klasik sekstant biyopsi ile 12 kor biyopsinin kanser saptama oranlarına ve operasyon sonrası Gleason derecesinin doğruluğuna olan etkilerini araştırmışlardır (175). Klasik sekstant biyopsi ile %24.8 (26/113) ve 12 kor biyopsi ile %36,4 (64/176) kanser saptanabileceğini ve iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da klasik sekstant biyopsi ile %17.2 (48/244), 12 kor biyopsi ile %30.7 (75/244) kanser saptandığı gözlemlendi. İki teknik arasındaki kanser saptama oranlarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$). Aynı zamanda klasik sekstant biyopsi ve Presti'nin 10 kor biyopsi modeline göre, 12 kor prostat biyopsisinin, kanser saptama oranlarını sırasıyla %44 ve %29.3 olarak artırdığı saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak 12 kor biyopsi lehine anlamlı olarak bulundu ($p<0.005$). Eichler ve arkadaşlarının sistematik biyopsi metotlarının prostat kanseri tanısındaki değerlerini sorguladıkları sistematik derlemede; standart sekstant biyopsiye ek olarak laterale yönlendirilmiş 6 kadran biyopsi ile birlikte toplam 12 kor biyopsinin, morbiditeyi artırmadan prostat kanserinden şüphelenilen hastalarda uygulanabilir olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda 12 kordan daha fazla biyopsi almanın tanıya bir katkısını olmadığı bildirilmiştir (176) Bizim çalışmamızda Gore ve arkadaşlarının önerdiği 10 kor biyopsi tekniği ile 12 kor biyopsi tekniği arasında kanser saptama oranı açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.005$). yine çalışmamızda Gore ve arkadaşlarının önerdiği 10 kor biyopsi lokalizasyonunda yakalanamayan ancak 12 kor biyopsiye yakalanan 4 (%5.3) hasta bulunmakta idi.

Sonuç olarak prostat biyopsisinde amaç hastaya en az rahatsızlık verilip, en az morbidite yaratarak, prostat kanserinin tanısını optimal şartlarda koymak için yeterli sayıda ve uygun lokalizasyonlardan parça alınmasıdır. Her ne kadar çalışmamızda 10a ve 12 kor biyopsi teknikleri arasında istatistiksel fark bulunmasada, hasta morbiditesini artırmadığı bilinen ve bizimde pratikte uyguladığımız 12 kor biyopsi tekniği, diğer tüm biyopsi kombinasyonlarını içerdiği

ve tarif edilen lateral korların hepsinden örnek alınmasını sağladığı için Prostat kanseri tansında optimal teknik olduğu kanısındayız.

ÖZET

Prostat Biyopsilerinde 6-10-12 Kadran Biyopsilerin Prostat Kanseri Saptama Oranları ve Prostat Kanseri Saptanması İçin Optimal Alınması Gereken Parça Sayısı

Prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi altın standarttır. Bizde çalışmamızda 6-10-12 kor prostat biyopsisinin prostat kanseri saptama oranlarını ve prostat kanseri saptanması için optimal alınması gereken parça sayısını araştırdık. Aralık 2004- Haziran 2007 tarihleri arasında kliniğimizde prostat kanseri şüphesi ile prostat biyopsisi yapılan 244 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan rutin olarak 12 kadran (standart sekstant 6 kadran + bilateral taban, orta, apex lateral) prostat biyopsisi alındı. Biyopsi patoloji sonuçları ayrı ayrı klasik sekstant (6 kor), 12 kordan bilateral parasagittal orta zonların çıkarıldığı 10 kor (10a), 12 kordan bilateral apex laterallerin çıkarıldığı 10 kor (10b) ve 12 kor olacak şekilde incelendi. Yapılan biyopsilerde hastaların 75 (%30.7) tanesinde prostat adenokanseri saptandı. Klasik sekstant (6 kor), 10 kor (10a), 10 kor (10b) ve 12 kor biyopsiyle sırasıyla %17.2, %29,0, %23.7 ve %30.7 kanser saptanabileceği görüldü. Sekstant biyopsi tekniğine göre 10a ve 10b biyopsi tekniklerinin kanser saptama oranlarını sırasıyla %40.8 ve %27.5 artırdıkları gözlemlendi. On kor b biyopsi tekniğine göre 10a ve 12 kor biyopsi teknikleri kanser saptama oranlarını sırasıyla %22.4 ve %29.3 artırmıştır. On iki kor biyopsi tekniği ile 10a kor biyopsi tekniğini karşılaştırdığımız zaman, kanser saptama yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını buldu. Her ne kadar çalışmamızda 10a ve 12 kor biyopsi teknikleri arasında istatistiksel fark bulunmasa da, hasta morbiditesini artırmadığı bilinen ve bizimde pratikte uyguladığımız 12 kor biyopsi tekniği, diğer tüm biyopsi kombinasyonlarını içerdiği ve tarif edilen lateral korların hepsinden örnek alınmasını sağladığı için prostat kanseri tanısında optimal teknik olduğu kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: TRUS, Prostat Kanseri, Biyopsi

SUMMARY

Cancer Detection Rates of 6-10-12 Core Prostate Biopsy Regimens and Optimal Biopsy Protocol to Evaluate Prostate Cancer

Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is the gold standard in the diagnosis of prostate cancer. In this study, we evaluate the cancer detection rates of 6-10-12 core biopsy regimens and we research the optimal Biopsy Protocol to evaluate prostate cancer. From December 2004 to June 2007, 244 patients underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy because of prostate cancer suspicion. The 12-core biopsy technique (sextant biopsy+ base, mid-zone, apex, bilaterally) performed to all patients. Pathology results examined for sextant, 10-core that exclude parasagittal mid zones from 12-cores. Cancer was detected in 75 (30.7%) patients. The cancer detection rates for sextant, 10a, 10b and 12-cores were 17.2%, 29%, 23.7% and 30.7% respectively. Biopsy techniques of 10a and 10b increased the cancer detection rate 40.8% and 27.5% among the sextant technique respectively. Biopsy techniques of 10a and 12-core increased the cancer detection rate 22.4% and 29.3% among the 10b biopsy technique respectively. On the other hand there were no statically differences between 12-core and 10a core biopsy technique about cancer detection rate. Even although in our study there were no statistically differences between 10a-core and 12-core biopsy techniques, the 12-core biopsy technique dose not increase the morbidity and include all biopsy regimens and take biopsys from lateral cores. We therefore suggest that 12-core biopsy protocol should be the preferred strategy in early detection of prostate cancer.

Anahtar Sözcükler: TRUS, Prostate Cancer, Biopsy

REFERANSLAR

- 1- JEMAL A, SİEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, SMİGAL C, THUN MJ: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
- 2- WİNGO PA, TONG T, BOLDEN S: Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin. 1995 Jan-Feb;45(1):8-30. Erratum in: CA Cancer J Clin 1995 Mar-Apr;45(2):127-8.
- 3- Üroonkoloji: Editör Çetin Dinçel, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri Bornova İzmir Syf 62
- 4- ASTRALDİ A: Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutaneous Rev 1937;41-42
- 5- HODGE KK, MCNEAL JE, STAMEY TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989 Jul;142(1):66-70.
- 6- Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9th, Mosby, St Louis 2004, syf 1361-1411
- 7- Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differentiation expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. Prostate:1991; 18(4):303-314
- 8- Prins GS, Birch L, Grene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology. 1991 Dec;129(6):3187-99.
- 9- ABRAHAMSSON PA, FALKMER S, FALT K, GRİMELİUS L: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". Pathol Res Pract. 1989 Sep;185(3):373-80.
- 10- SHAPİRO E: Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1990 Aug;17(3):487-493
- 11- PERİCHERY NARAYAN: Benign Prostatic Hyperplasia. Churchill Livingstone 2001
- 12- MC NEAL JE: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968 Mar;49(3):347-357
- 13- PROSTATE CANCER: Roger S Kirby, Timoty J Christmas, Michael K Braver. Mosby Second Edition 2001
- 14- HSİNG AW, TSAO L, DEVESA SS: International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer. 2000 Jan 1;85(1):60-67
- 15- POTOSKY AL, KESSLER L, GRİDLEY G, BROWN CC, HORM JW: Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. J Natl Cancer Inst. 1990 Oct 17;82(20):1624-1628.
- 16- POTOLSKY AL, MİLLER BA, ALBERTSEN PC, KRAMER BS: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. JAMA. 1995 Feb 15;273(7):548-552.
- 17- YATANİ R, CHİGUSA I, AKAZAKİ K, SYEMMERMANN GN, WELSH RA, CORREA P: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer. 1982 Jun 15;29(6):611-6.
- 18- PARKİN DM, WHELAN SL, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J: Editors Cancer incidence in five continents. Vol 7 Lyon France; International Agency for research on cancer 1997
- 19- FİDANER C, ESER SY, PARKİN DM: İNCİDENCE İN İZMİR İN 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer. 2001 Jan;37(1):83-92.

- 20- GRAYHACK JT, KOZLOWSKI JM: Benign Prostatic Hiperplasia. Adults and Pediatric Urology. Ed. Gillenwater JY, Grayhacker JT, Howards SS, Duckett JW, St Louis, Mosby Year Book, 1991, 1211-1276
- 21- COONER WH, MOSLEY BR, RUTHERFORD CL JR, BERAD JH VE ARK. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol. 1990 Jun;143(6):1146-52; discussion 1152-4.
- 22- STAMEY TA, MCNEAL JE, FREIHA FS, REDWINE E: Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. J Urol. 1988 Jun;139(6):1235-41.
- 23- HARA M, KOYANAGI Y, INOUE T, FUKUYAMA T: Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII Nihon Hoigaku Zasshi. 1971 Jul;25(4):322-4.
- 24- WANG MC, VALENZUELA LA, MURPHY GP, CHU TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979 Sep;17(2):159-63.
- 25- PAPSIDERO LD, WANG MC, VALENZUELA LA, MURPHY GP, CHU TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res. 1980 Jul;40(7):2428-32
- 26- ARMITAGE TG, COOPER EH, NEWLING DW VE ARK: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. Br J Urol. 1988 Dec;62(6):584-9.
- 27- LEINONEN J, ZHANG WM, STENMAN UH: Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. J Urol. 1996 Mar;155(3):1099-103.
- 28- LILJA H, ABRAHAMSSON PA: Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. Prostate. 1988;12(1):29-38.
- 29- CLEMENTS J, MUKHTAR A: Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Jun;78(6):1536-9.
- 30- YU H, DIAMANDIS EP, SUTHERLAND DJ: Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem. 1994 Apr;27(2):75-9.
- 31- YU H, DIAMANDIS EP: Prostate-specific antigen in milk of lactating women. Clin Chem. 1995 Jan;41(1):54-8.
- 32- LEVESQUE MA, YU H, D'COSTA M, DIAMANDIS EP: Prostate specific antigen expression by various tumors. J Clin Lab Anal 1995, 9: 123-125
- 33- YU H, DAMANDIS EP: Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and postatectomized males with ultrasensitive immunassay technique. J urol 1995;153: 1004-1008
- 34- LILJA H, CHIRTENSSON A, DAHLAN U VE ARK: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin Chem. 1991 Sep;37(9):1618-25.
- 35- ZHOU AM, TEWARI PC, BLUESTEIN BI VE ARK: Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. Clin Chem. 1993 Dec;39(12):2483-91.
- 36- ZHANG WM, FINNE P, LEINONEN J VE ARK: Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. Urology. 2000 Aug 1;56(2):267-72
- 37- STEPHAN C, JUNG K, DIAMANDIS EP: Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. Urology. 2002 Jan;59(1):2-8

- 38- WILLIAMS PB, EASTHAM JA, CULKIN DJ VE ARK: Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol*. 1997 Nov;158(5):1867-9.
- 39- PRUTHI RS: The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):652-8
- 40- BJORK T, ABRAHAMSSON PA, LILJA A: Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol* 1995, 295 A
- 41- LILJA H, OLDBRING J, RANNEVIK G, LAURELL CB: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*. 1987 Aug;80(2):281-5.
- 42- MCGEE RS, HERR JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod*. 1988 Sep;39(2):499-510
- 43- COHEN P, GRAVES HC, PEEHL DM VE ARK: Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Oct;75(4):1046-53.
- 44- KILLIAN CS, CORRAL DA, KAWINSKI E, CONSTATNTINE RI: Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Apr 30;192(2):940-7.
- 45- IWAMURA M, HELLMAN J, COCKETT AT VE ARK: Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology*. 1996 Aug;48(2):317-25
- 46- FORTIER AH, NELSON BJ, GRELLA DK VE ARK: Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1635-40
- 47- IRANI J, LEVILLAÍN P, GOUJON JM VE ARK: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol*. 1997 Apr;157(4):1301-3.
- 48- STENMAN UH, ALFTHAN H AND THE SCANDINAVIAN STUDY GROUP: Effect of long term treatment with finasteridon free and total PSA in serum. *J Urol* , 1996, part 2, abstract 1547, 698A
- 49- GORMLEY GJ, NG J, COOK T VE ARK: Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology*. 1994 Jan;43(1):53-8; discussion 58-9.
- 50- TCHETGEN MB, SONG JT, STRAWDERMAN M VE ARK: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996 Apr;47(4):511-6.
- 51- BENSON MC, WHANG IS, PANTCK A VE ARK: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):815-6.
- 52- PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG EN VE ARK: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1445-51.
- 53- VON ESCHENBACH A, HO R, MURPHY GP VE ARK: American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer*. 1997 Nov 1;80(9):1805-7
- 54- POUND CR, PARTIN AW, EBSTEIN JL, WALSH PC: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):395-406.
- 55- CATALONA WJ, SMITH DS, ORNSTEIN DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1452-5.

- 56- NEULANDER EZ, SOLOWAY MS: Failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003 Jan;61(1):30-6.
- 57- CATALONA WJ, SMITH DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1837-42.
- 58- KATTAN MW, WHEELER TM, SCARDINO PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1499-507
- 59- ZAGARS GK, POLLACK A: The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 1993 Aug 1;72(3):832-42
- 60- FICHTNER J: The management of prostate cancer in patients with rising prostate-specific antigen level. *BJU Int*. 2000; 6: 181-190
- 61- BONILLA JRC, MC CONNEL JD: Patterns of prostate growth observed in placebo treated patients in PLESS trial over four years *J Urol*. 1995; 159 (Sup 5): 301
- 62- OESTERLING JE: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol*. 1995 Mar;2(Sup1):23-9.
- 63- OESTERLING JE: Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med*. 1996 Aug 1;335(5):345-6
- 64- OESTERLING JE, KUMAMOTO Y, TSUKAMOTO Y: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol*. 1995 Mar;75(3):347-53.
- 65- CATALONA WJ, HUDSON MA, SCARDINO PT VE ARK: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2037-42.
- 66- PARTIN AW, CRILEY SR, SUBONG EN VE ARK: Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1336-9.
- 67- BORER JG, SHERMAN J, SOLOMON MC VE ARK: Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):444-8
- 68- CARTER HB, MORRELL CH, PEARSON JD VE ARK: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res*. 1992 Jun 15;52(12):3323-8.
- 69- CARTER HB, PEARSON JD, METTER EJ VE ARK: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20
- 70- NADLER RB, HUMPREY PA, SMITH DS VE ARK: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13
- 71- EASTHAM JA, RIEDEL E, SCARDINO PT VE ARK: Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2695-700
- 72- D'AMICO AV, CHEN MH, ROEHL KA, CATALONA WJ: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):125-35.
- 73- STAMEY TA, YANG N, HAY AR VE ARK: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*. 1987;317(15):909-916
- 74- CATALONA WJ, BEISER JA, SMITH DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1997 Dec;158(6):2162-2167

- 75- DJAVAN B, ZLOTTA A, REMZI M VE ARK: Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1144-8; discussion 1148-9.
- 76- DJAVAN B, ZLOTTA A, BYTTEBIER G VE ARK: Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):411-8; discussion 418-9.
- 77- BJORK T, LJUNGBERG B, PIIRONEN T VE ARK: Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology.* 1998 Jan;51(1):57-62.
- 78- DI SANTOSTEFANO RL, LAVELLE JP: The economic impact of prostate cancer screening and treatment. *N C Med J.* 2006 Mar-Apr;67(2):158-60
- 79- PRESTIGIACOMO AF, LILJA H, PETTERSON K VE ARK: A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol.* 1996 Aug;156(2 Pt 1):350-4.
- 80- HAESE A, DWORSCHACK RT, PARTIN AW: Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. *J Urol.* 2002 Aug;168(2):504-8.
- 81- NIXON RG, MEYER GE, BLASE AB VE ARK: Comparison of 3 investigational assays for the free form of prostate specific antigen. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):420-5.
- 82- STENMAN UH, LEINONEN J, ALFTHAN H VE ARK: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 1991 Jan 1;51(1):222-6.
- 83- OKIHARA K,FRITSCHER HA, AYALA A VE ARK: Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml. *J Urol.* 2001 Jun;165(6 Pt 1):1930-6
- 84- CHAN DW, KELLEY CA, PARTIN AW :Analytical and clinical performance characteristics of Hybritech's Tandem-R free PSA assay during a large multicenter clinical trial to determine the clinical utility of percentage of free prostate-specific antigen. *Clin Chem.* 1999 Oct;45(10):1863-5. No abstract available.
- 85- SOKOLL LJ, BRUZEK DJ, COX VE ARK: Is complexed PSA alone clinically useful. *Urol,part 2,159;234,abstract895,1998*
- 86- MEYER GE, BRAWER MK, LETRAN JL VE ARK: The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol.* 1998 Nov;160(5):1718-21.
- 87- CATALONA WJ, RAMOS CG, CARVALHAL GF, YAN Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55:791-795
- 88- BABAÏAN RJ, JOHNSTON DA, NACCARATO W, AYALA A, BHADKAMKAR VA, FRITSCHER HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165:757-760
- 89- THOMPSON IM, PAULER DK, GOODMAN PJ ET AL. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239- 2246
- 90- THOMPSON IM, ANKERST DP, CHI C ET AL. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.

- 91- GILBERT SM, CAVALLO CB, KAHANE H, LOWE FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005; 65: 549-553
- 92- STANFORD, J. L. & E. A. OSTRANDER: Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23, 19-23 (2001)
- 93- CARTER BS, BOVA GS, BEATY TH VE ARK: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993 Sep;150(3):797-802
- 94- SMITH JR, FREIJE D, CARPTEN JD VE ARK: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science.* 1996 Nov 22;274(5291):1371-4.
- 95- THIESSEN EU :Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer.* 1974 Oct;34(4):1102-7.
- 96- BROWN JA, ALCARAZ A, TAKAHASHI S VE ARK: Chromosomal aneusomies detected by fluorescent in situ hybridization analysis in clinically localized prostate carcinoma. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1157-62
- 97- NOBLE, R. L. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977 37, 1929-1933
- 98- BANGMA CH, KRANSE R, BLIJENBERG BG VE ARK: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology.* 1995 Dec;46(6):779-84.
- 99- ZHAO, X. Y. & D. FELDMAN: The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001 66, 293-300
- 100- HILL P., EL. Wynder, L. Garbaczewski ve ark: Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979 39, 5101-5105
- 101- ANN W. HSING, ANAND P. CHOKKALINGAM: Prostate cancer epidemiology *Frontiers in Bioscience* 2006; 11, 1388-1413,
- 102- CLINTON SK, GIOVANNUCCI E. Diet, nutrition, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 1998;18:413-40
- 103- CHAN JM, STAMPFER MJ, GIOVANNUCCI EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol* 1998;8:263-73
- 104- GRAHAM S, HAUGHEY B, MARSHALL J VE ARK: Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst.* 1983 Apr;70(4):687-92.
- 105- REICHMAN ME, HAYES RB, ZIEGLER RG VE ARK: Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res.* 1990 Apr 15;50(8):2311-5.
- 106- BERNAL-DELGADO, E., J. LATOUR-PEREZ, F. PRADAS-ARNAL & L. I. GOMEZ-LOPEZ: The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature *Fertil Steril* 1998 70, 191-200.
- 107- DENNIS, L. K., D. V. DAWSON & M. I. RESNICK: Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002 5, 193-203
- 108- CHOKKALINGAM, A. P., O. NYREN, J. E. JOHANSSON, G. GRIDLEY, J. K. MCLAUGHLIN, H. O. ADAMI & A. W. HSING: Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. *Cancer* 2003 98, 1727-1734.
- 109- HAYES, R. B., L. M. POTTERN, H. STRICKLER, C. RABKIN, V. POPE, G. M. SWANSON, R. S. GREENBERG, J. B. SCHOENBERG, J. LIFF, A. G. SCHWARTZ, R. N. HOOVER & J. F. FRAUMENI, JR.: Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000 82, 718-725

- 110- ADAMI, H. O., H. KUPER, S. O. ANDERSSON, R. BERGSTROM & J. DILLNER: Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a populationbased case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12, 872-875
- 111- ROSENBLATT, K. A., J. J. CARTER, L. M. IWASAKI, D. A. GALLOWAY & J. L. Stanford: Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 12, 763-768
- 112- CRUM, N. F., C. R. SPENCER & C. L. AMLING: Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2004 101, 294-299
- 113- EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI VE ARK: World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon :IARCC Press, 2004
- 114- MOSTOFI FK, SESTERHENN IA, DAVIS CJ JR.: A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):906-32. Review
- 115- EPSTEIN JI, ALLSBROOK WC JR, AMIN MB VE ARK: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42. Review. No abstract available.
- 116- GLEASON DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992 Mar;23(3):273-9. Review.
- 117- KUNZ GM, EPSTEIN JI: Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum Pathol*. 2003 Sep;34(9):911-4.
- 118- RUBIN MA, BISMAR TA, CURTIS S N VE ARK: Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? *Am J Surg Pathol*. 2004 Jul;28(7):946-52.
- 119- EPSTEIN JI: Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*. 2000 Apr;24(4):477-8. Review. No abstract available.
- 120- HUMPEREY P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ ve ark: Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Chtopathology. 4 ed.: Churchill Livingstone; 1791-830, 2006
- 121- EPSTEIN JI: How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol*. 1999 Dec;30(12):1401-2. No abstract available.
- 122- KRONZ JD, SHAIK AA, EPSTEIN JI: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol*. 2001 Apr;32(4):389-95.
- 123- SCHLENSINGER C, BOSTWICK DG, ICZKOWSKI KA: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1201-7. Erratum in: *Am J Surg Pathol*. 2005 Nov;29(11):1548.
- 124- ALLEN EA, KAHANE H, EPSTEIN JI: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology*. 1998 Nov;52(5):803-7.
- 125- MCDOWELL PR, FOX WM, EPSTEIN JI: Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol*. 1994 May;25(5):493-7.
- 126- YOUNG RH, SRIGLEY JR, AMIN MB VE ARK: Atlas of tumor pathology: Carcinoma of the prostate gland. 3 ed. Washington DC: Armed Forces Institute of pathology, 2000:69-94
- 127- GAUDIN PB, EPSTEIN JL: Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol*. 1995 Jul;19(7):737-47.

- 128- EPSTEIN JI, GRIGNON DJ, HUMPHREY PA VE ARK: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1995 Aug;19(8):873-86.
- 129- BOSTWICK DG, AMIN MB, DUNDORE P VE ARK: Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol.* 1993 Mar;24(3):298-310.
- 130- REYES AO, SWANSON PE, CARBONE JM VE ARK: Unusual histologic types of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1997 Oct;21(10):1215-22.
- 131- GAUDIN PB *ET AL.* (1997) Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 49: 558–563
- 132- PACELLI A AND BOSTWICK DG (1997) Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urology* 50: 355–359
- 133- BOSTWICK DG *ET AL.* (1995) The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 154: 1791–1794
- 134- O'DOWD GJ *ET AL.* (2000) Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 55: 553–559
- 135- CHENG L *ET AL.* (2004) Prostatic intraepithelial neoplasia: an update. *Clin Prostate Cancer* 3: 26–30
- 136- DAVIDSON D, BOSTWICK DG, QIAN J VE ARK Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol.* 1995 Oct;154(4):1295-9
- 137- EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI :Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press ;2004
- 138- ROSCIGNO M *ET AL.* (2004) Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63: 1105–1110
- 139- EPSTEIN JI, Young XJ: Prostate Biopsy Interpretation. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 33-63, 2002
- 140- WALLACE DM, CHISOLM GD, HENRY WD: TNM classification for urological tumors (UICC) 1974. *Br J Urol* 47;1, 1975.
- 141- FLEMMING ID, COOPER JS, HEMSON DH (ed) American Joint Committee on cancer Staging Manual 5th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1997: 219
- 142- DUSSÍK K. Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden [The use of high frequency ultrasound as a diagnostic tool]. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1942;174:153 [in German]
- 143- TAKAHASHI H, OUCHI T. The ultrasonic diagnosis in the field of biology. In: Japanese medicine and ultrasonics: the first report, Vol 7. 1963.
- 144- TAKAHASHI H, OUCHI T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. In: Proceedings of the Fourth Meeting of the Japanese Society of Ultrasonics in Medicine 1964;2:35
- 145- WATANABE H, KATO H, KATO T, ET AL. Diagnostic application of ultrasonography to the prostate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1968;59:273–9.
- 146- HOLM HH, GAMMELGAARD J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J Urol* 1981;125:385–7.
- 147- LEE F, LITTRUP P, TORP-PEDERSEN S, ET AL. Transrectal US of prostate cancer with use of transrectal guidance and an automatic biopsy system [abstract]. *Radiology* 1987;165:215.
- 148- CAREY JM, KORMAN HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001;166:82–5

- 149- BENSON MC, WHANG IS, OLSSON CA, ET AL. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147:817-21.
- 150- NASH PA, BRUCE JE, INDUDHARA R, SHĪNOHARA K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155:607-609
- 151- YAMAMATO T, İTO K, OHĪ M, ET AL. Diagnostic significance of difital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate- specific antigen levels of 4 ng/ ml or less. *Urology* 2001; 58: 994-998.
- 152- DOBLE A, CARTER SC. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 763-772.
- 153- MĪTTERBERGER M, HORNĪNGER W, PELZER A, VE ARK.. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007 Aug (Epub ahead of print).
- 154- MCNEAL JE, REDWĪNE EA, FREĪHA FS, STAMEY TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:897-906.
- 155- STRĪCKER HJ, RUDDOCK LJ, WAN J, ET AL. Detection of nonpalpable prostate cancer. A mathematical and laboratory model. *Br J Urol* 1993; 71: 43-46.
- 156- BAUER JJ, ZENG J, WEĪR J, ZHANG W, SESTERHERN IA, CONNELLY RR, ET AL. Three-dimensional computer- simulated prostate models: Lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 961-7.
- 157- STAMEY TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urol* 1995; 45: 2-12.
- 158- TERRĪS MK, WALLEN EM, STAMEY TA. Comparision of mid- lobe versus lateral systematic sextant method for the diagnosing carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1997; 59: 239-42.
- 159- DJAVAN B, REMZĪ M, SCHULMAN CC VE ARK: Repeat prostate biopsy: Who, How an When? *Eur Urol* 2002; 42: 93-103
- 160- DJAVAN B, ZLOTTA AR, EKANE S VE ARK: is on set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total proste volumes on prostate cancer yield.2000: *Eur Urol* 38: 218-224
- 161- UZZO RG, WEĪ JT, WALDBAUM RS, ET AL. The influence of prostatic size on cancer detection. *Urology* 1995; 46: 831-6.
- 162- CHEN M, TRONCOSO M, TANG K, BABAĪAN JR, JOHNSTON D. Comparision of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 1999; 53: 951-60.
- 163- CHANG JJ, SHĪNOHARA K, BHARGVA V VE ARK: Prespective evaluation of lateal biopsies of th peripheral zone for prostate cancer detection *J Urol* 1996: 160: 2111-2111
- 164- LEVĪNE MA, ITTMAN M, MELAMED J, ET AL: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159: 471-475, 1998.
- 165- PRESTĪ JC, CHANG JJ, BHARGAVA V, ET AL. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163-6.
- 166- ESKEW LA, BARE RL, MCCULLOUGH DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 159: 199-203.
- 167- MĪYAKE H, HARADA K, INOUE TA, VE ARK. Additional sampling of dorsal apex on systematic prostate biopsy: impact on early detection of prostate cancer. *Urology* 2007;69:738-742.

- 168- TERRÍS MK: PROSTATE BIOPSY STRATEGIES: Past, present and future. *Urol Clin N Am* 2002; 29:205-12
- 169- DJAVAN B, RAVERY V, AND ZIOTTA AR: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 166: 1269–1283, 2001.
- 170- LETRAN JL, BLASE AB, LOBERÍZA FR VE ARK. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: Use of free to PSA ratio in predicting prostate carcinoma. *J urol* 1998; 60: 426-9
- 171- ELLÍS WJ, BRAWER MK. Repeat Prostate needle biopsy who needs it? *J Urol* 1995 May 153: 1496-8
- 172- GORE LJ, SHARIAT FS, MÍLES BJ VE ARK: Optimal Combination of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. 2001: *J Urol*. 165: 1554-1559
- 173- COOKSON MS. Technical refinements of transrectal ultrasound- guided needle biopsy and re-biopsy of the prostate. Ball TP (ed). *AUA Update series*. 2001; 20:82-87.
- 174- ESKİÇORAPÇI SY, BAYDAR DE, AKBAL C VE ARK: An extended 10 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. 2004: *Eur Urol* 45: 444-449
- 175- ELABBADAY AA, KHEDR MM: Extended 12 core prostate biopsy increase both the detection of prostate cancer and the accuracy of gleason score. *Eur Urol* 2006: 49; 49-53
- 176- EICHLER K, HEMPEL S, WILBY J VE ARK: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *J Urol* 2006: 175; 1605-1612
- 177- PHILIP J, RAGAVAN N, DESOUZA J VE ARK. Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8, 10, 12 core biopsy regimens. *BJU int* 2004;93, 1218-1220