

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ÜROLOJİ KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. DR. AHMET BÖLÜKBAŞI



TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE YAPILAN PROSTAT
BİYOPSİSİNDE PROSTAT HACMİNE GÖRE KADRAN SAYISINI BELİRLEMEDE
PSA DENSİTESİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZGÜR ÇAKMAK

TEZ DANIŞMANI
DR. KAAN BAL

2009 - İZMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	iii

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

2.2. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

2.3. Prostat Kanseri Etyolojisi

2.4. Prostat Kanseri Patolojisi

2.5. Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri

2.6. Prostat Kanserinin Evrelendirilmesi

2.7 Prostatın Transrektal Ultrasonografisi

2.8 Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. ÖZET

8. YABANCI DİLDE ÖZET

9. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

- A2M: α 2-Makroglobulin
ACT: α 1-Antikimotripsin
API: α 1-Proteaz inhibitör
BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
cPSA: Kompleks Prostat Spesifik Antijen
DHT: Dihidrotestosteron
EGF : Epitelyal Growth Faktör
fPSA: Serbest Prostat Spesifik Antijen
IGF:İnsülin-like-growth faktör
KGF: Keratinosit-growth faktör
NADPH:Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
PAP: Prostatik Asit Fosfataz
PDGF: Platlet Derived Growth Faktör
PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PSA: Prostat Spesifik Antijen
PSAD: Prostat Spesifik Antijen Dansitesi
PSAV: Prostat Spesifik Antijen Dansitesi Velositesi (Hızı)
PRM: Parmakla Rektal Muayene
tPSA: Total Prostat Spesifik Antijen
T: Testosteron
TZPSAD: Transizyonel Zon Prostat Spesifik Antijen Dansitesi
TGF β : Transforming Growth Faktör β
TRUS: Transrektal Ultrasonografi
TUR: Trans Üretral Rezeksiyon

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

ŞEKİLLER:

Şekil 2.1: Prostat bezinin makroanatomisi

Şekil 2.2: Prostatın zonal anatomisi

Şekil 2.3: Gleason derecelendirme sistemi

Şekil 2.4: Altı kadran (Sekstant) biyopsi protokolü

Şekil 2.5 : On kadran biyopsi protokolü

Şekil 2.6: Oniki kadran biyopsi protokolü

Şekil 3.1 : Biyopsi kadran lokalizasyonları

TABLolar:

Tablo 2.1: Serum PSA oranları

Tablo 2.2 :Prostat volumüne uyarlanmış PSA düzeyi

Tablo 2.3 :Yaşa uyarlanmış PSA düzeyi

Tablo 2.4: Prostat kanseri evrelemesinde TNM klasifikasyon sistemi (2002)

Tablo 2.5 : Çeşitli araştırmacıların bildirdiği izoekoik kanser prevalansları

Tablo 4.1: Biyopsi alınan hastaların patoloji sonuçlarına göre BPH-Prostat kanseri dağılımı

Tablo 4.2: BPH ve Prostat kanseri tanısı alan hastaların klinik demografik bulguları

Tablo 4.3: Prostat kanseri tanısı alan hastaların santral zon veya sadece periferik zonda kanser saptanma oranları

Tablo 4.4 : PSAD ve prostat volem grupları dağılımı

Tablo 4.5: Prostat volem gruplarına göre santral zon ve periferik zon biyopsileri ile kanser yakalama oranları

Tablo 4.6: Prostat kanseri saptanan hastaların PSAD grupları-kanser yakalanan zon dağılımı

Tablo 4.7: En düşük volem grubunda (15-35 cc) prostat kanseri saptanan hastaların PSAD grupları- kanser yakalanan zon dağılımı

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen organ kanseridir ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir (1).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi günümüzde prostat kanserinin tanısını etkin bir şekilde koymakta kullanılan standart yöntemdir (2). İlk başlarda yönlendirilmiş biyopsiler olarak yapılmakta olan yöntem parmakla rektal muayenede (PRM) ve/veya ultrason görüntüsünde şüpheli izlenen alanlardan parçalar alınması şeklindeydi .Bu yöntem parmak eşliğinde yapılan kör biyopsilere kıyasla çok üstün bir yöntem olmakla birlikte yine de klinik olarak palpe edilemeyen ve ultrasonda izoekoik yapıda olan birçok tümörü atlamaktaydı. Bu durum üzerine gelişen sistematik sekstant prostat biyopsileri 1980'lerin sonundan itibaren standart yöntem olarak uygulanmaya başlamıştır (3).

Zamanla anatomik radikal prostatektominin yaygınlaşması ve teknikteki ilerlemeler prostatın zonal anatomisinin daha iyi irdelenmesine olanak sağlamış ve bu sayede prostat kanserinin prostat dokusu içinde en sık ortaya çıktığı bölge olan periferik zonun tanı aşamasında çok iyi örneklenmesi gerekliliğinin önemi vurgulanmaya başlanmıştır.

Prostat kanseri şüphesiyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılacak hastalarda optimum biyopsi kadran sayısını ve lokalizasyonunu belirlemek, prostat kanseri gibi önemli bir hastalığı ararken gereksiz biyopsi alınmasından kaçınmak gibi hassas bir dengenin kurulmasını gerektirir .

Sabit hacimli bir kanseri, aynı sayıda örnekleme ile, daha düşük hacimli prostat içinde saptama olasılığının daha yüksek olması mantığından yola çıkarak alınacak prostat biyopsi kadran sayısını prostat hacmine göre belirlenmesi birçok klinik çalışmaya ilham kaynağı olmuştur (4-6)

Günümüzde prostat biyopsisi endikasyonları arasında en yaygın kullanılan PSA düzeylerindeki artış, prostat kanserine spesifik olmayıp yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı olarak da meydana gelebilmektedir. Bu nedenle kansere bağlı olarak PSA düzeyinde görülen artışla

benign prostat hiperplazisi nedeniyle görülen artışı ayırt etmeye yönelik olarak PSA dansitesi kullanılmıştır PSAD konsepti ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi amaçlanmıştır

Serum PSA değerinin TRUSG ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen PSA dansitesi (PSAD) ilk kez 1992 yılında tanımlanmış ve serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (7).

Prostat volumü , prostat spesifik antijen (PSA)değeri ve bu iki değerin birbirine bölünmesiyle ortaya çıkan PSA dansitesi (PSAD) alınması gereken optimum prostat biyopsi kadran sayısı ve lokalizasyonunu belirlemede önemli yer tutar.

Bu bilgiler ışığında başladığımız bu çalışmamızda TRUSG eşliğinde yapılan prostat biyopsinde, biyopsi alınacak kadran sayısını prostat hacmine göre belirlemede PSA dansitesinin rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

Embriyonal gelişimin dördüncü ve yedinci haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüs olarak ikiye ayırır. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşur. Kranialde yer alan ve en büyük parça veziküler kısımdır. Daha ince olan orta pelvik kısımdan erkeklerde prostatik ve membranöz üretra gelişir. Bu iki oluşum vezikouretral kanalı meydana getirir. Kaudalde yer alan üçüncü kısım ise ürogenital sinüsün fallik parçası olarak adlandırılan definitif ürogenital sinüstür. Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Sonuçta, mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki ureterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarı doğru yükselişi sonucu, ureter orifisleri yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri birbirine yaklaşır, prostatik üretraya açılır ve ejakülatuar kanalları meydana getirir.

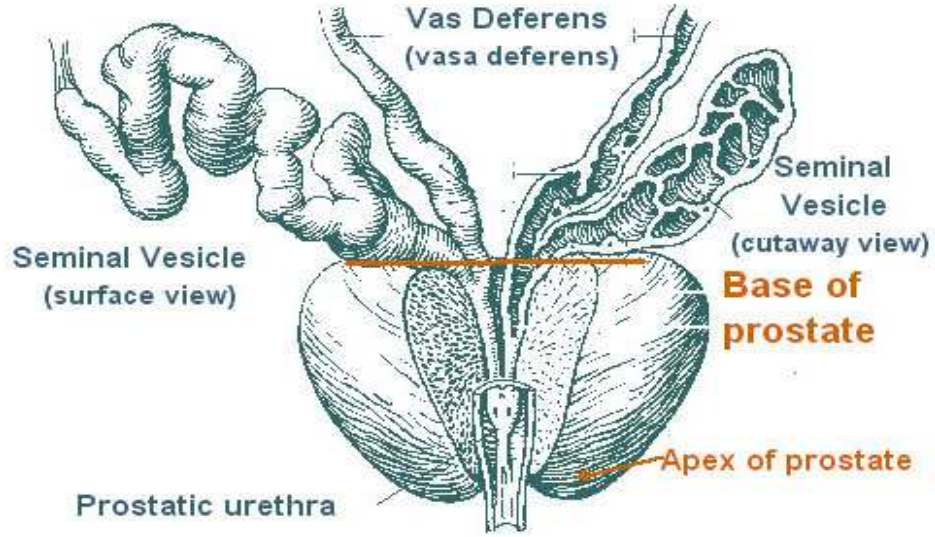
Prostat, embriyolojik hayatın onikinci haftasında fetal testisten salgılanan androjenik hormonların (Dihidrotestosteron) (DHT) etkisiyle gelişmeye başlar. Bu dönemde uretradan birçok epitelial çıkıntılar gelişmeye başlar. Bunlar müllerian tüberkülün ve komşu ejakülatör duktusların bulunduğu seviyenin hem altında hem de üstünde gelişirler. Bu solid tubuler çıkıntılar devamlı dallanarak karmaşık bir duktus sistemi oluştururlar. Bu yapı ürogenital sinüs çevresindeki farklılaşmakta olan mezenkimal hücrelerle karşılaşır. Bu karşılaşma sonucu mezenkimal hücreler onaltıncı haftadan itibaren tubuller çevresinde çoğalmaya başlar ve periferde sıklaşır. Yirmiikinci haftada muskuler stroma oldukça gelişmiş bir hal alır ve doğuma kadar gelişmeye devam eder. Otuzuncu haftada daha önce solid yapıda olan tubuller lümenli hale gelirler ve asiner yapılar oluşmaya başlar. Tubuler yapılar mezenkimal dokunun içine doğru ilerlemeye devam ettikçe lobüler kümeler halinde asinotubuler yapılar oluşur. Prostatın glandüler epiteli invagine olan endodermal hücrelerden farklılaşır, stroma ve düz kas lifleri ise mezenkimal kaynaklıdır. Ejakülatör kanalları ise Wolf kanalı kaynaklıdır.

Doğumu takip eden 5.-6. haftalardan itibaren proliferen olan duktal yapılarda sekresyon belirtileri görülmeye başlar ve daha sonra alveoler yapılar oluşur. Prostat

bu dönemden puberteye kadar değişikliğe uğramaz. Puberte ile birlikte 6-7 yıl içinde glandüler yapılar hızla gelişir ve erişkin boyutlarına ulaşır (8).

Prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimi olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir (şekil 2.1). Anatomik olarak gerçek pelvis içerisinde pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı yaklaşık olarak 20 gram kadardır. Ters koni şeklindeki bezin bazisi mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diyaframın superior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve iki adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve bu yapıdan Denonvillier fasyası ile ayrılır (8) Bu yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz pubisin yaklaşık 2 cm arkasındadır ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve çok zengin bir venöz pleksus bulunur. Apekse yakın kısımda bu yüz puboprostatik ligamentler ile pubik kemiğe bağlanmıştır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve bu kas ile aralarında yine zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlar da mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma ise periferde yoğunlaşmıştır. Prostat ayrıca prostat kılıfı olarak adlandırılan bir fasia ile sarılmıştır. Prostat kılıfı fibröz doku yapısında olup içinde zengin venöz pleksuslar taşır. Bu kılıf anteriorda puboprostatik ligament ile devamlılık gösterirken inferiorda transversus perinei kasının fasyası ile birleşir. Posteriorsa ise rektum ile prostatı birbirinden ayıran Denonvillier fasyası ile birleşir. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevini görür. Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin tam ortasında öne doğru yaklaşık 35 derecelik bir açı yapar. Ejekülatör kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal (çizgili) üriner sfinkterin hemen proksimalinde

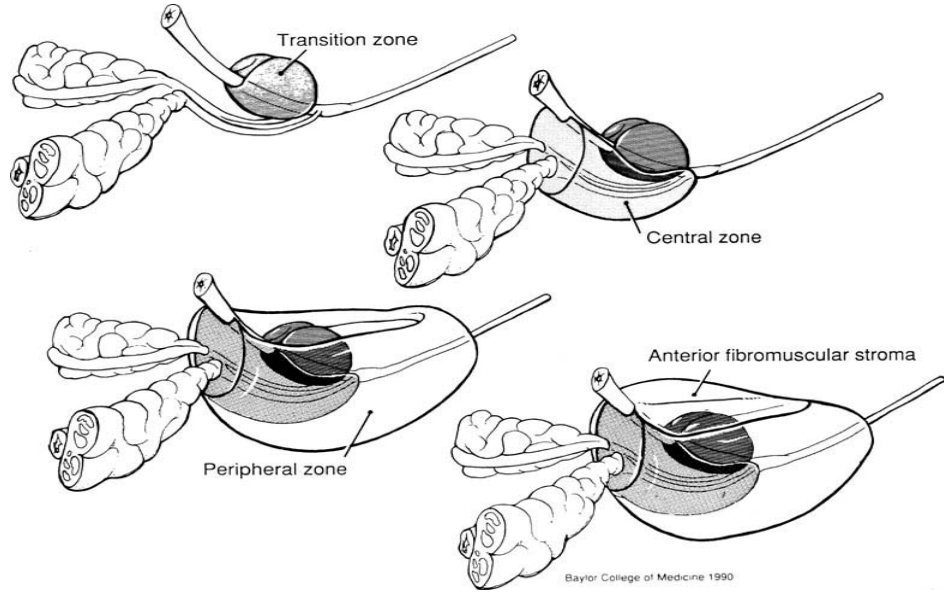
prostatik üretranın arka duvarında verru montanum içinden prostatik üretraya açılırlar (9).



Şekil 2.1: Prostat bezinin makroanatomisi

Günümüzde prostatın anatomik incelenmesinde McNeal tarafından yerleştirilen zonal anatomi kavramı ve sınıflaması kullanılmaktadır (10). Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (Şekil 2.2). Periferal zon prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70-75'ini oluşturur. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar, apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zon prostat kanserinin en sık orjin aldığı zondur. Santral zon ejakülatör kanalları prostat içindeki yolları boyunca sarar ve prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Prostat kanseri yaklaşık % 10 oranında santral zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandlardan oluşur. Bu zon benign

prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı yerdir. Prostat kanseri ise yaklaşık % 10 oranında transizyonel zondan kaynaklanır (11). Anterior fibromuskuler stroma kalın bir bağ dokusu kılıfı olup genellikle glandüler elemanlardan yoksundur. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Bu yapı mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın tüm ön yarısını sarar, apeks yakınında ise dış sfinktere lifler verir. Böylece prostatik üretranın ön yüzünde tam olmayan bir sfinkterik yapı oluşur. Preprostatik sfinkter verru montanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede görev almaktadır



Şekil 2.2: Prostatın zonal anatomisi (10)

Prostat kanlanması büyük bir bölümü prostatovezikal arter ile olur. Bu arter genellikle internal iliak arterin gluteopudental dalından kaynaklanmakla birlikte superior vezikal arter, tek bir vezikulodeferensial arter ve hatta internal pudental veya obturator arterden kaynaklanabileceği de bilinmektedir. Prostatovezikal arter levator ani üzerinden mesane tabanına doğru yaklaşarak inferior vezikal ve prostatik arter olarak iki dala ayrılır. Prostatik arter ise prostat bazisinde iki dala ayrılır. Bunlardan posterolateral dal majör olan daldır ve prostatın büyük bir kısmının kanlanmasını sağlar. Anterior dal ise sadece anterolateral kısımların kanlanmasından sorumludur (8). Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamentler arasında yerleşimlidir. Penisin derin dorsal veni pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür, büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (8). Majör lenf damarları prostattan prostatik artere eşlik ederek ayrılırlar. Ayrıca vezikulodeferensiyal arter ve ejakülatör kanallara eşlik eden lenf damarları ve kapsüler lenfatik sistemden kaynaklanarak diğer arterleri takip eden lenf damarları da vardır. Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf nodlarına drene olurlar. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler (8). Prostat hem sempatik hem de parasempatik sistem ile innerve olur. Prostat sempatik sinirleri hem sekretuar glandları hem de preprostatik sfinkteri innerve eder. Parasempatik sinirler ise prostat kas stromasını innerve eder ve bu muskuler stroma mesane kas yapısı ile birleşerek prostatik üretradaki sfinkterik yapıyı oluşturur. Prostatın sempatik lifleri L1 ve L2 seviyesinden kaynaklanan ve superior hipogastrik pleksustan geçen preganglionik sinirlerden gelir. Parasempatik lifler ise S2, S3 ve S4 seviyelerinden kaynaklanır ve pelvik (splanknik) sinirler ve inferior hipogastrik (pelvik) pleksus vasıtasıyla prostata ulaşırlar. Bu preganglionik lifler prostat içinde dağılmadan önce prostatik pleksus oluşturur ve postganglionik lifler olarak prostat dokusunu innerve ederler. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'ten kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla

eksternal sfinkteri innerve ederler (8). Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (8).

Prostat dokusu bağ ve kas dokularından oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Kastrasyon durumlarında epitel alçalır, sayıca azalır ve salgı yapamaz. Testosteron (T) replasmanı ile tekrar fonksiyon kazanır (12). Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanal ile verru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına sinüs prostatikusa açılırlar (9). Periferal zona ait glandüler yapılar verru montanumun distaline, santral zona ait olanlar ise verru montanumun proksimaline drene olurlar. Bu genel histolojik özelliklere sahip olan glandüler yapının içinde 4 temel hücre grubu bulunur. Bunlar; sekretuar hücreler, bazal hücreler, transizyonel epitel ve endokrin-parakrin hücrelerdir. Sekretuar hücreler epitelyal hücrelerin en önemli kısmını oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAP) ve PSA sentezleyen hücrelerdir ve androjen reseptörleri içerirler. Bazal hücreler bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. PAP veya PSA için boyanma göstermezler ve androjen reseptörleri yoktur. Bazal hücrelerin lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bazal hücrelerin sekretuar hücrelere ve ayrıca skuamöz, transizyonel ve müsinoz epitelyuma transforme olma yetenekleri vardır. Transizyonel epitel ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur. Endokrin-parakrin hücreler normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumlu hücrelerdir.

Prostat stroması çeşitli lifsel ve hücresel bağ dokusu elemanları içinde dağılmış düz kas hücrelerini içerir.

Prostat glandü içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü ve alkalin bir sıvı salgılar (13). Prostat

salgısının alkaleen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakülatın seminal plazmasında bulunan bir serin proteaz olup molekül ağırlığı yaklaşık 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir (14).

PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavisi ve izleminde yaygın olarak kullanılan çok önemli bir markerdir (14,15). Yarılanma ömrü 2-3 gündür. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile hızla diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun çok büyük bir kısmı 5-alfa-redüktaz enzimi ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat(NADPH) tarafından en önemli prostatik androjen olan DHT 'a geri dönüşümsüz olarak çevrilir.

2.2. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri tüm dünyada giderek büyüyen bir sağlık sorunudur. İnsidansı ve prostat kanserine bağlı mortalite 1970'lerden sonra giderek artmıştır(16). Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) erkeklerde en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme yol açan kanser türüdür. 1995 yılında tanı konulan kanserlerin % 36'sının prostat kanseri olduğu bildirilmiştir (17). Prostat kanserinin gelişmesinde yaş, coğrafik durum, ırk, din, meshep ve toplumsal geleneklerin rol aldığı belirtilmiştir (18, 19). Hastalık ülkelere göre değişen farklılıklar göstermektedir. Örneğin Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde yüksek, Güney Amerika ülkelerinde Orta ve Uzak Doğu ülkelerinde ise düşük oranda görülmektedir. Amerikan vatandaşları arasında siyahlar, beyazlara göre %50'den fazla bir insidansa sahiptir. Aynı şekilde Amerikalı siyahlarda prostat kanseri görülme insidansı, Afrikalı siyahlardan daha yüksektir. Yahudi erkeklerinde görülme insidansı, protestan ve katolik mezhebindeki erkeklerden daha azdır. Ayrıca sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, prostat kanseri insidansını artırır. Diğer epidemiyolojik faktörler arasında; evlilik, üretkenlik ve dış görünüm prostat kanseri gelişiminde etkisi gösterilmemiş bir riske sahiptirler (9, 18, 19).

Prostat kanserinin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Hastalıktan etkilenen erkeklerin ortalama yaşı 72 yaş civarındadır. Batılı ülkelerde bir erkeğin yaşamı boyunca mikroskopik prostat kanseri gelişme riski yaklaşık %30 olarak tahmin edilmektedir. Prostat kanseri yavaş gelişen bir kanser olması sebebiyle klinik hastalığın gelişim riski %10 ve bir erkeğin yaşamı boyunca prostat kanserinden ölüm riski %3'tür (20). Dünya nüfusundaki yaşlı popülasyonun giderek artması nedeniyle gelecek dekatlarda prostat kanserinin dünyadaki insidansının artacağı tahmin edilmektedir (21).

Ülkemizde yapılan, ilk ve tek olan çalışmada İzmir ilinde yapılmıştır ve akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserleri ile larinks kanserinden sonra 5. Sıklıkta bulunmuştur. Ayrıca çalışmanın 1993-1997 yıllarına ait ilk verilerinde yaşa standardize hız 100000'de 8.9 iken; 1998-2000 yıllarında bu oran 13.8 bulunmuştur (22). Bu bilgiden görüldüğü üzere çok sık görülmekle kalmayıp son

yıllarda tanısı da artmaktadır. Ülkeler arasında gözlemlenen bu farklılık çok sayıda nedene bağlanmaktadır. Bunlardan en önemlileri genetik ve çevre faktörüdür.

Prostat kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler devamlı artmakla birlikte, özellikle PSA ile yapılan taramalar sonucunda prostat kanseri daha fazla kişide ve daha erken evrelerde tespit edilmeye başlamıştır.

2.3. Prostat Kanseri Etyolojisi

Yapılan çalışmalar, hastalığın gelişmesinde rol oynayan faktörlerin tanımlanmasını, risk gruplarının belirlenmesini ve potansiyel koruyucu önlemlerin alınabilmesini gerektirmektedir (19).

Yaş: Prostat gelişimini etkileyen en güçlü faktördür. Klinik hastalık nadiren 50 yaş altındaki erkeklerde oluşur. Hastalığın insidansı ve mortalite oranı, 60 yaşı geçtikten sonra artar(23, 24)

Aile Hikayesi: Prostat kanserinin herediter ve familyal özellik gösterdiği tesbit edilmiştir. Prostat kanserli hastaların % 25'inde pozitif aile öyküsü bulunmakla birlikte bunların hepsi kalıtsal formda değildir. Kalıtsal prostat kanseri tahmini oranları; 55 yaşının altında tanı konan hastaların % 34'ü, 70 yaş altında tanı konanların %24'ü, 85 yaş üzerinde tanı konanların ise sadece % 9'udur(25,26). Herediter prostat kanser geni 1. kromozomun kısa kolu üzerindeki bir bölgede lokalizasyon gösterir (21). Birinci derece akrabalarında hastalık mevcut ise risk ikiye katlanır. Eğer birinci derece akrabalarında hastalık birden fazla kişide mevcut ise kanser oluşum riski 5-11 kat artmaktadır(27-29).

İrk: Siyahlarda beyazlara göre yüksek prevalans mevcuttur (30). Amerikalı zencilerde hastalık insidansı beyazlara göre iki kat daha fazladır.

Diyet: Yüksek oranda hayvani yağlardan zengin, karbonhidratlardan fakir diyetlerin prostat kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Omega 6 yağ asitlerinin prostat ca gelişme riskini artırdığı, omega 3'ün etkisini ise tam tersi olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca uzun süreli alfa-tokoferol (E vitamini) diyeti prostat kanseri insidansını düşürmüştür (31).

Vazektomi: Özellikle 35 yaş üzerindeki erkeklerde yapılan vazektominin prostat kanseri riskini 1.2-2 kez artırabileceği tesbit edilmiştir (30).

Kadmiyum ve Çinko: Kadmiyum, sigara dumanı ve alkali pillerde bulunan eser elementtir. Kaynak işi ile uğraşanlar yüksek oranda kadmiyuma maruz kalabilirler. Kadmiyum prostat kanser riskini; prostatta yüksek oranda bulunan ve birçok hücre içi metabolik yolda gerekli olan çinko ile etkileşime girerek artırır (32).

A Vitamini: Düşük A Vitamini düzeyi, yaştan bağımsız olarak prostat kanseri riskini arttırabilir.

D Vitamini: D vitamini prostat kanseri hücrelerinin büyümesini yavaşlatır. Düşük D vitamini alımı kanser riskini artırır.

Çevresel Faktörler: Kırsal kesime göre şehirde yaşayanlarda prostat kanseri gelişme ve bu hastalıktan ölme riski daha yüksektir. Kimyasal ajanlar ve çevre kirliliği prostat kanseri gelişme riskini arttırmaktadır

Enfeksiyöz Ajanlar: Son yapılan çalışmalarda prostat kanser etyolojisinde Herpes Simpleks tip II (HSV Tip II) virüsünün rol oynayabileceği düşünülmektedir. Prostat kanserli hastaların serumunda HSV Tip II virüsün antikorları gösterilmiştir (24). Ras onkogeninin prostat kanserli hücrelerde görülmesi, prostat kanserinin etyolojisinde RNA virüslerinin rol alabileceğini desteklemektedir (24).

Androjenlerin Etkisi: Özellikle metastatik prostat kanserli olgularda kastrasyonun veya östrojen uygulanmasının kanserde regresyona yol açtığı belirlenmesi, androjenlerin prostat kanseri gelişimine etkisi olduğunu göstermiştir (16). Androjenler normal prostat için hücre proliferasyon ve ölümünün major düzenleyicileridir (33,34). Androjenler prostat bezindeki androjen duyarlı ve androjen bağımlı epitelyal ve endotelyal hücrelerin ölmelerini baskılamak, hücre proliferasyonunu devamlı uyararak toplam epitelyal hücre sayısını düzenlerler (35-37). Eğer sistemik androjen düzeyleri devamlı olarak sürdürülemezse, androjen-bağımlı prostatik epitelyal ve endotelyal hücreler, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile hızlı bir şekilde ölürlere (35).

Normal prostattaki glandüler epitelyal ve endotelyal hücreler androjen-bağımlı olmaları nedeniyle dolaşımdaki androjenlerin yetersiz düzeyleri, hücre proliferasyon oranlarının hücre ölüm oranlarından daha düşük olmasını sağlamıştır (35-37).

Prostattaki hücrelerin hepsi androjen bağımlı değildir. Bazal hücreler androjen bağımlı olmayan hücrelerdir. Prostat kanseri bu farklı hücre tipinden de gelişebileceğinden bu hücrelerden gelişen prostat kanserinin androjen ablasyonuna vereceği yanıt da farklı olacaktır.

Prostatta hücre bölünmesi, 5-alfa redüktaz tarafından aktif formu olan 5-alfa-DHT dönüştürülen T tarafından kontrol edilmektedir (38). DHT, transkripsiyonu düzenlemede hedef genlerin androjen cevap elemanlarına bağlanan, dimerizasyonu uyaran androjen reseptörüne bağlanır(39). Androjenler işlevlerini nükleer reseptörlere bağlanarak ve onlarda konformasyonel değişiklik oluşturarak yaparlar. DHT ve androjen reseptör kompleksi, hedef gen üzerindeki hormon-response element adlı bölgeye bağlanarak bu genlerden prostat büyümesinde promotör etki gösteren birkaç önemli büyüme faktörünün (EGF, PDGF gibi) mRNA molekülleri üretilmesini sağlar (24).

Büyüme Faktörlerinin İlişkisi: Androjen-bağımlı doku büyüme faktörleri, prostatın stromal hücrelerinde üretilir ve parakrin tarzda bitişik stromal hücreler ve epitelyal hücreler üzerine etki eder. Büyüme faktörleri, epitelyal proliferasyonun regülasyonu ile ilişkilidir (40). Bunların içinde Epidermal growth faktör (EGF), İnsülin-like-growth faktör I, II (IGF I, II), Keratinosit-growth faktör (KGF), Transforming growth faktör alfa, beta(TGF α , β) bulunur. Growth faktörler hücre proliferasyonun düzenlenmesinde stimülatör yada inhibitör rol oynayabilirler. Bunların sekresyonlarındaki ve reseptörlerindeki değişimler, otokrin ve parakrin etkileşimlerdeki değişiklikler, prostat kanserinin gelişmesine katkıda bulunan faktörler olabilir (41,42).

Prostat Kanseri Moleküler Genetik: Prostat kanserinde moleküler farklılık ve sitogenetik anormallikler bulunmaktadır. Ailesel prostat kanserinde kesin lokalizasyonlar bilinmemektedir; ancak hastalığın heterojenitesi predispoze genlerin keşfini engeller (43). Prostat kanser materyalinde sıklıkla görülen genetik kayıp bölgeleri azalan sıra ile 13q, 8p, 6q, 5q, 16q, 18q, 2q, 4q, 10q, ve Y kromozomudur. Genetik kazancın sık görüldüğü kromozomlar ise 8q, 17q, 7q, 3q, 1q ve Xp'dir (9). Prostat kanserinin progresyon ve gelişiminde dominant onkogenlerin rolleri sınırlıdır. Ras genlerinin prostat kanserindeki hücre dizisinde değişimi sık değildir.

Myc genin amplifikasyonu ile ilgili yapılmış çalışmalarda, hastalığın progresyonu ile bağlantı görülmemiştir. Myc mutasyonları hormona dirençli hastalığın gelişimi ile bağlantılı olabilmektedir (43).

2.4. Prostat Kanseri Patolojisi

Uzun yıllardan beri prostatta premalign değişikliklerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. 1935’de Moore, prostatta yaşlanma ile birlikte özellikle 50 yaş sonrasında küçük odaklar halinde ortaya çıkan atrofinin, premalign değişiklik olduğunu öne sürmüş, takiben birçok araştırmacı bunu destekler fikirler ortaya atmıştır (44).

Prostat kanserinde prekanseröz olduğu düşünülen başlıca iki grup lezyon tanımlanmıştır(44,45);

- Atipik adenomatöz hiperplazi (Adenozis)
- Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN).

Periferik zon tümörleri için Prostatik intraepitelyal neoplazinin , transizyonel zon tümörleri için ise Atipik adenomatöz hiperplazinin prekanseröz olduğu ileri sürülmüştür. PIN, karsinomun öncü lezyonu olarak kabul görse de , adenozis bugün için malign potansiyeli olmayan proliferatif bir lezyon olarak kabul edilmektedir. (46). Prostat kanserlerinin % 95’i asiner adenokarsinomdur. Geriye kalan % 5’i ise duktal adenokarsinom ve kombinasyonlarıdır (9,44). Bunlar duktal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, pseudohiperplastik adenokarsinom, ürotelyal karsinom, küçük hücreli karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinomdur (47-50).Prostatın mezenkimal tümörleri leiomyosarkom, anjiosarkom, rabdomiyosarkom, filloides tümör, leiomyom, soliter fibröz tümördür(49,50).

Prostatın sekonder tümörleri arasında prostata en sık yayılan tümör mesane ürotelyal karsinomdur. Bunun dışında lösemi ve lenfoma prostata yayılım gösteren neoplazilerin başında gelir (48). Prostat adenokarsinomlarının histolojik derecelendirmesinde sayısız derecelendirme sistemi olmasına karşın, en yaygın kabul göreni Gleason dereceleme sistemidir (51). Gleason sistemi, mikroskobun küçük büyütme alanında izlenen tümöral glandların yapısal özellikleri (patern) temel alınarak yapılır. Sitolojik özellikler tümörün derecelendirilmesinde rol oynamazlar.

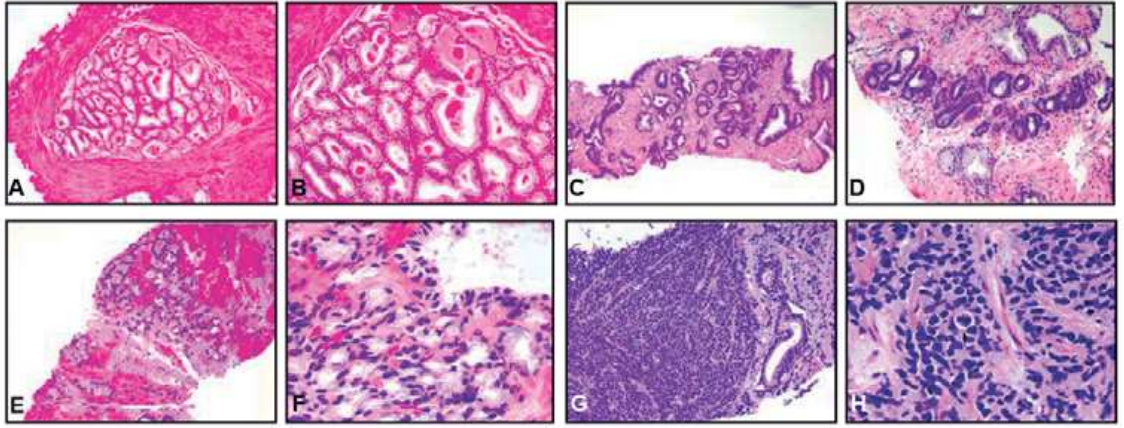
Primer (tümörde hacim olarak baskın olan patern) ve sekonder (ikinci en fazla hacimde görülen patern) yapısal paternler ayırt edilerek saptanır. Derece 1 en iyi diferansiye (farklılaşmış) ve derece 5 en az diferansiye olanı göstermek üzere 1'den 5'e kadar sıralanan derecelerden ibarettir.(Şekil 2 .3)

Gleason derece 1 ve 2 tümörler yuvarlak, birbirine benzer, orta büyüklükte birbirine yakın dizilmiş asinilerden oluşur (şekil 2.3 A-B). Gleason derece 3 tümörler normal prostat dokusu içine yayılmış derece 1 ve derece 2 'deki asinüslerden daha küçük fakat boyut ve şekilleri fazla değişiklik gösteren asinüslerden oluşur (şekil 2.3 C-D). Gleason derece 4 'te, artık asinüsler derece1 'den 3 'e kadar da görüldüğü gibi tek tek ve belirli değildir. Gleason derece 4'te, Gleason derece 3' teki gibi düzenli, yuvarlak, düzenli yapılaşma gösteren küçük nodüllerin aksine iri, düzensiz ve kribroform glandlar halinde görülebilir.(şekil2.3 E-F) Gleason derece 4'ü tanımak önemlidir, çünkü bu paternin prognozu Gleason derece 3'ten çok daha kötüdür (52). Hatta radikal prostatektomilerde tespit edilen Gleason skor 4+3=7'nin prognozu Gleason skor 3+4=7'den daha kötüdür (53). Gleason derece 5 tümörde gland yapılanması kaybolmuştur ve tümör solid kitleler, kordonlar, tek hücreler yada ortasında nekrotik mukus bulunan solid alanlardan ibarettir.(Şekil2.3 G-H)

Gleason'un derecelendirme sistemi hastaların yaşam oran ile kıyaslandığında, iki farklı tümör paterni içeren tümörlerde tespit edilen ölüm oranı, primer ile sekonder paternden beklenen ölüm oranları arasındaki bir noktaya isabet etmektedir. Çünkü hem primer hem de sekonder patern tahmin edilen prognozu etkilemektedir ki bu da primer ve sekonder derecelerin toplanması ile elde edilen Gleason toplamını ortaya çıkarmıştır. Bir tümör sadece bir histolojik paterne sahip ise primer ve sekonder paternler aynıdır ve tümör de tek düzelik vardır. Bu gleason patern toplamı" Combine Gleason grade"ya da "Gleason skor" olarak adlandırılır.

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 radikal prostatektomilerde, gleason skor 3+4=7 olarak belirtilmeli ve 3. paternin (tersiyer) derecesi '5' yazılarak , yüzdesi verilmelidir (54). Radikal prostatektomi

materyallerinde, üçüncü bir yüksek dereceli paternin görülmesi biyolojik davranışı olumsuz olarak etkilemektedir (55). Bu nedenle radikal prostatektomi materyallerinde gleason sistem uygulamasının modifiye edilmesi önerilmektedir; raporda en fazla görülen en yüksek iki derece (primer ve sekonder derece), Gleason skorunun belirtilmesinin yanısıra varsa üçüncü yüksek dereceli paternin olduğuna dair not düşülmelidir (56).



Şekil 2.3:Gleason derecelendirme sistemi (57)

A-B. Patern 1-2. Çevre dokudan düzgün sınırla ayrılan birbirine yakın gland kümeleri,

C-D. Patern 3; İri çaplı benign bezler arasında küçük ebatlı infiltratif paternde kanseröz bezler E-F. Patern 4; Kanseröz bezlerde füzyon ve arada stroma kaybı G-

H. Patern-5; Solidleşme ve/veya tek hücre şeklinde infiltrasyon

2.5. Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri

Lokalize prostat kanserleri; sıklıkla klinik bulgu vermezler. Bunlar genelde gelişen tanı yöntemleri ile taramalar sırasında tespit edilirler (58). Çoğunlukla parmakla rektal muayenede (PRM) saptanan anormallik veya yüksek serum PSA değerleri nedeniyle yapılan prostat biyopsileri ile tanı konulur.

Lokalize ilerlemiş prostat kanserlerinde infravezikal obstruksiyon sık görülen durumdur. Zayıf idrar akımı, kesik kesik idrar yapma ve mesanenin tam boşalamaması tümörün direkt kompresyonunun bir sonucudur (21). Obstruksiyona sekonder detrüsr kasının stabilitesinin kaybına bağlı olarak görülen sık idrara çıkma ve idrar kaçırma ise irritatif bulgulardır. Hematüri, dizüri, perineal ve suprapubik ağrı, inkontinans, empotans, tenezm, renal yetmezlik bulguları ve üreter obstruksiyonuna bağlı bel ağrısı lokal invaziv hastalık bulgularıdır.

Metastatik prostat kanserlerinde; uzak metastazlara ait bulgular da görülür (9,44). Kemik metastazları sıklıkla asemptomatik olabileceği gibi yaygın kemik ağrıları, patolojik kırıklar, medulla spinalis kompresyonuna bağlı bulgular görülebilir. Yine tüm malign hastalıklarda görülen halsizlik, iştahsızlık, zayıflama ve anemi karşımıza çıkabilir (9,44).

2.5.1Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Bilinen en eski tanı yöntemidir. Sadece PRM ile taranan asemptomatik erkeklerde kanser tespit oranı % 1.3-1.7 olup, PRM ile teşhis edilen kanserlerin yaklaşık % 69'u organa sınırlıdır (59).

Prostat kanserlerinin % 70'i periferel zondan geliştiği için PRM ile daha kolay farkedilir. PRM tümörün boyutu, yeri hakkında bilgi verir (24). Sert nodüller, düzensizlik, endürasyon, diffüz olarak sert prostat, kanser lehine bulgulardır. PRM'nin erken teşhis ve taramadaki en büyük kısıtlılığı, organa sınırlı kanserleri saptamadaki düşük duyarlılığıdır (59).

2.5.2Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, prostat kanserinin erken tanısında, evrelemesinde, tedaviye yanıtın ve progresyonun izlenmesinde kullanılan en önemli tümör belirteçidir (60). PSA, prostatik duktal epitel ve prostatik asini hücrelerinde sentez edilir. Prostatik

duktusların lümenine ekzositler aracılığıyla verilir ve seminal sıvının bir komponenti olur. Prostatik stroma ve epitelyal bazal membrandan, diffüzyon yoluyla seruma ulaşır. Seruma ulaştığında konsantrasyonu, seminal plazmaya göre bir milyon kez azalmıştır (61). Günümüzde PSA'nın prostat dışı kaynaklarının da olduğu bilinmektedir. Normal meme dokusu, anne sütü, meme kist sıvısı, amniotik sıvı, endometrial doku ve meme, over, böbrek, akciğer, adrenal ve kolon tümörü dokularında PSA, düşük konsantrasyonlarda saptanabilmektedir (62).

PSA'nın seminal sıvı içindeki fizyolojik fonksiyonu; ejakülasyonda meydana gelen seminal koagulumu, seminal koagulum proteinleri olan seminojelin 1, seminojelin 2 ve fibronektin üzerinde proteolitik bir etki göstererek, likefaksiyona uğratmasıdır (63). Böylece PSA, seminal koagulumda hapsolmuş spermatozoların salınmasıyla, fertilizasyonda biyoaktif rol oynar (64).

İn vitro çalışmalarda, PSA'nın α 1-Antikimotripsin (ACT), α 2-Makroglobulin (A2M), α 1-Proteaz inhibitör (API) ve Protein C inhibitör gibi proteaz inhibitörleriyle kompleks meydana getirdiği gözlenmiştir (65). Kan dolaşımında PSA iki formda bulunur. Proteaz inhibitörleriyle (ACT, A2M, API) kompleks oluşturmuş kompleks PSA (cPSA) (%70-90) ve serbest veya bağlanmamış serbest PSA (fPSA)(%10-30) (63-65).

Tablo 2.1 Serum PSA oranları (66)

PSA tipi	Serumdaki %'si
Kompleks PSA	60-95
Serbest PSA	5-40
PSA-ACT	60-90
PSA-API	1-5
PSA-A2M	10-20

PSA, prostat kanseri için etkin tümör belirleyici olarak tanınmış ve hastalığın teşhis ve izlenmesinde şüphesiz önemli rol oynamıştır. Ancak PSA,

prostat dokusuna spesifik olmasına rağmen, prostat kanseri için spesifik değildir. Akut üriner retansiyon, bakteriyel prostatit, ve BPH, dolaşımdaki PSA konsantrasyonunu artırmaktadır. Histolojik olarak BPH tanısı almış hastaların %25'inin serum PSA konsantrasyonu > 4.0 ng/ml iken, organa sınırlı prostat kanseri olan hastaların %18-48'inin serum PSA konsantrasyonu <4.0 ng/ml'dir. Ayrıca prostat kanserli ve benign hastalıklı erkekler arasında PSA düzeylerinde önemli miktarda üst üste binme vardır. PSA düzeylerinde bu üst üste binme 4-10 ng/ml aralıklarda en fazladır ve bu aralık "diagnostik gri zon" olarak adlandırılmıştır. Buradaki problem PSA'nin özgüllüğündeki yetersizliktir. PSA'nin 4 ng/ml üst referans limitinde tümör saptama duyarlılığı %78 iken, tümör saptama özgüllüğü ise %33'tür. Üst referans değeri 2.8 ng/ml iken duyarlılık %92'ye yükselirken, özgüllük ise %23'e düşer (63).

PSA'nin hem özgüllük hemde duyarlılığını artırmak ve klinikteki kullanımını geliştirmek için birçok parametre geliştirilmiştir.

2.5.3 PSA Dansitesi (PSAD)

Prostat kanseri tanısında kullanılan PSA türevlerinden en eskisi PSA dansitesidir. İlk olarak 1992 yılında Benson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (7). Kanserli doku, BPH dokusuna göre daha fazla PSA salgılayacağı için serum PSA değeri kanserli hastalarda daha yüksek olacaktır. PSAD konsepti ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi planlanmıştır. Böylece özgüllüğün daha yüksek olacağı düşünülmüştür. PSAD, toplam serum PSA değerinin , TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanır.

Normal prostat epiteli her gramı için 0.1 ng/ml PSA salgılamak, BPH dokusu 0.3 ng/ml ve kanser epiteli ise 3.5 ng/ml PSA salgıladığı rapor edilmiştir.

PSAD' nin eşik değeri hakkında görüş birliği olmamakla beraber, 0.15 ng/ml üzerinde olmasının prostat kanseri lehine olduğu gösterilmiştir (67). Seaman ve ark., serum PSA düzeyi 4.0-10.0 ng/ml olan olgularda serum PSAD değerinin prostat kanserli olgularda BPH olgularına göre daha yüksek olduğunu bildirmişler ve

PRM'da malignite bulgusu olmayan ve serum PSA düzeyi 4.0-10.0 ng/ml olan olgularda serum PSAD değerinin 0.15 ng/ml/cc altında olması halinde takip önermişlerdir (68). Allan ve ark ise çalışmalarında PSAD'nin prostat kanseri mevcudiyeti, agresifliği, patolojik tümör evresi ve tedavi sonrası hastaliksız sağ kalım ile korele bulmuşlardır (69). Prostatın şeklindeki varyasyonlar ve yaşlanmayla prostat dansitesinde meydana gelen değişkenlik PSAD'ni etkileyeceğini düşünerek teşhis duyarlılığını artırmak için % Serbest PSA ve PSA Velositesi (PSAV) ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini öngören çalışmalar olduğu gibi (70) prostat kanseri tanısında PSAD'nin % Serbest PSA'dan daha iyi bir prediktör olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (71)

2.5.4 Prostat Glandı Volumüne Uyarlanmış PSA Düzeyi

Prostat kanseri ve BPH ayırımında kullanılan bir diğer parametredir. Babaian ve ark., prostat volumüne uyarlanmış serum PSA düzeyleri sınır değerlerini, serum PSA düzeyi ve yaşa uyarlanmış PSA düzeyleri sınır değerlerinden daha etkin bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre önerilen sınır değerleri şöyledir (72).

Tablo 2.2 Prostat Volumüne Uyarlanmış PSA Düzeyi

Volüm (cc)	Sınır Değer (ng/ml)
< 25	1.66
25-35	2.55
35-45	3.42
45-55	4.69
>55	7.63

2.5.5 Transizyonel Zon PSA Dansitesi (TZPSAD)

Transizyonel zon serum PSA dansitesi düzeyi; PSA'nin serum PSAD'den geliştirilmiş bir parametresidir. TZPSAD'sinin temelinde yatan ana fikir, BPH'nın esas olarak transizyonel zon hiperplazisi sonucu gelişmesidir. BPH'ye bağlı PSA değişiklikleri esas olarak transizyonel zonun asiner gland elemanlarından kaynaklanır (72). PRM'da malignite bulgusu olmayan ve serum PSA düzeyi <10

ng/ml olan olgularda serum PSAD parametresi yerine, TZPSAD kullanılmasının daha etkin olabileceği yönünde öneriler vardır (72).

2.5.6 Yaşa Uyarlanmış PSA Düzeyi

Yaşa uyarlanmış PSA düzeylerinin kullanımındaki amaç; daha genç yaşta, daha çok sayıda, organa sınırlı evrede prostat kanseri yakalanarak duyarlılığın artırılması ve ileri yaşlarda daha az sayıda biyopsi endikasyonu konularak özgüllüğün artırılmasıdır Oesterling ve ark.'nın önerdiği yaşa uyarlanmış PSA sınır değerleri tablo 2.5 'de gösterilmiştir (73).

Tablo 2.3 Yaşa uyarlanmış PSA Düzeyi

Yaş	Sınır Değer (ng/ml)
40-49	0.0-2.5
50-59	0.0-3.5
60-69	0.0-4.5
70-79	0.0-6.5

2.5.7 PSA Velositesi (Hızı)

Prostat kanseri tanısı için periyodik olarak yapılan serum PSA düzeyi tayinlerinin değişim hızı PSA velositesi olarak tanımlanmaktadır. Yıllık ≥ 0.75 ng/ml artış, kanser için bir göstergedir ve izlenmeyi gerektirir. PSA hızının hesaplanmasında 12-18 aylık aralıklarla 3 ayrı ölçüm gerektiği konusunda uzlaşma vardır. Ancak bu yaklaşımın etkinliği, ölçümler arası ve laboratuvarlar arası varyasyonlar tarafından azaltılmaktadır (72).

2.5.8 sPSA / Total PSA (tPSA) Oranı (Yüzde sPSA)

Prostat kanserli ve prostatik hastalığı olmayan erkeklerde serbest ve PSA-ACT oranlarının değiştiğinin bulunmasından hareketle, sPSA'ni tPSA'ne oranlayan ve yüzde sPSA olarak da adlandırılan bir kavram ortaya atılmıştır. 10ng/ml üzeri tPSA düzeylerinde tPSA tek başına daha değerliyken, 4.0-10.0 ng/ml'lik gri zonda yüzde sPSA daha değerlidir (72). Genellikle yüzde sPSA'nın % 17- % 25 değerleri arasında % 90-95 duyarlılık sağlayarak prostat kanser tespitinde minimum bir

duyarlılık kaybıyla gereksiz biyopsileri %20 oranında düşürebilir. Bu minimum duyarlılık kaybı nedeniyle bu değerler arasında kanserli hastaların saptanması %5 oranında azalabilir(74).

2.6. Prostat Kanserinin Evrelendirilmesi

Prostat kanseri tanısı konulan hastalarda prognozun değerlendirilmesi ve seçilecek tedavinin belirlenmesi amacıyla hastalığın doğru bir şekilde evrelendirilmesi gereklidir. Bu amaçla kullanılan yöntemler PRM, serum tümör belirleyicileri, histolojik grade, görüntüleme yöntemleri ve pelvik lenfadenektomi olarak sayılabilir. Klinik evreleme hastalığın patolojik evresini doğru olarak belirlemekte yetersiz kalsa da, prognozun belirlenmesi ve tedavi yönteminin seçiminde başvurulan en önemli metoddur. Günümüzde birkaç evreleme sistemi bulunmakla beraber en sık kullanılan sistem 1992 yılında American Joint Committee on Cancer ve International Union Against Cancer'in modifiye ettiği TNM klasifikasyon sistemidir. Bu sistem en son 2002'de güncellenmiştir.

(Tablo 2.4)

Radikal Prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası spesimenlerin sitolojik değerlendirilmesi ile yapılan evreleme ise patolojik evrelendirme olarak tanımlanır. Patolojik evrelendirme prognozun belirlenmesi açısından klinik evrelendirmeye göre daha yararlıdır. Patolojik evrelendirme için günümüzde kabul edilmiş bir klasifikasyon sistemi mevcut değildir. Temel olarak lokal patolojik evre tümör organa sınırlı ve organ dışına taşmış olarak iki ana guruba ayrılabilir. Daha detaylı olarak ise ; Organa sınırlı (tümör prostatik kapsülü aşmamış), Ekstra prostatik yayılım(tümör prostat kapsülünü aşarak periprostatik dokuya uzanmış ancak seminal vezikül tutulumu yok), Seminal vezikül tutulumu(tümör prostat kapsülünü aşarak seminal vezikül muskuler duvarını tutmuş), Pelvik lenf nodu tutulumu şeklinde alt klasifikasyonlar yapılabilir.

Prostatektomi sonrası prognozun öngörüsünde önemli patolojik kriterler tümör grade'i , cerrahi sınırların durumu, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül tutulumu ve pelvik lenf nodlarının tutulumudur (75) .

Tablo 2.4: Prostat kanseri evrelemede TNM klasifikasyon sistemi (2002)

T- Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0:Primer tümörle ilgili bulgu yok

Tis:Karsinoma in situ(PIN)

T1: Klinik olarak saptanamayan tümör (palpe edilemiyor,görüntülenemiyor).

T1a: TUR materyalinde insidental olarak saptanan tümör materyalin %5 veya daha azında kanser mevcut |

T1b: TUR materyalinde insidental olarak saptanan tümör materyalin % 5'inden daha fazlasına kanser mevcut

T1c: PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tanısı konulan tümör

T2: Prostata sınırlı palpe edilebilen tümör

T2a: Tümör bir lobun yarısını veya daha azını tutmuş

T2b: Tümör bir lobun yarısından daha fazlasını tutmuş

T2c: Tümör her iki lobu tutmuş

T3: Prostat kapsülünü aşmış

T3a: Tek veya çift taraflı kapsül tutulumu

T3b: Seminal vezikül tutulumu

T4: Tümör fikse veya seminal vezikül harici komşu organ tutulumu mevcut.

T4a:Mesane boynu ,eksternal sifinkter veya rektum tutulumu

T4b: Levator kasları tutulumu ve/veya tümör pelvik duvara fiske

N- Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Tek lenf nodu en geniş çap < 2 cm.

N2: Tek lenf nodu en geniş çap 2-5 cm arasında veya birden fazla lenf nodu tutulumu var hiçbiri > 5 cm değil

N3:Tek veya birden fazla lenf nodu en geniş çap > 5 cm

M- Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemez

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a. Bölgesel lenf nodu dışında tutulum

M1b. Kemikte metastaz

M1c. Diğer uzak organ metastazları

2.7 Prostatın transrektal ultrasonografisi

Transrektal prostat ultrasonografisi (TRUS) prostat muayenesinde oldukça önemli bir yer tutan tanısal bir metottür. Bir görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografinin, ürolojideki başka uygulama alanlarına kıyaslandığında prostatın muayene sınırlarını genişlettiği , hatta bir muayene metodu görülebileceğini söylemek yanlış olmaz. Çok çeşitli uygulama alanlarına karşın TRUS genellikle prostat kanserli hastaların tanısında ve değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır ve bu durumda genellikle prostat iğne biopsisi TRUS' a eşlik eder. Bu genellikle iyi tolere edilen tekniğe ilave olarak serum PSA parametreleri sayesinde bugün için prostat kanserli hastaların tanı alma biçimleri ve tanı aldıkları evre dikkat çekici ölçüde değişmiştir.

2.7.1 Endikasyonlar:

Prostat ultrasonografisi ve biyopsisi için genel endikasyonlar parmakla rektal muayenede anormal bulguların olması ve/veya PSA' nın beklenen düzeyinin üzerinde olmasıdır. TRUS için diğer endikasyonlar arasında komplike idrar yolu enfeksiyonunun değerlendirilmesi, seminal vezikülleri ilgilendiren patolojilerin araştırılması, bazı özel infertilite durumları ve birtakım açıklanamayan pelvik semptomlar tarifleyen erkek hastaların değerlendirilmesi sayılabilir. Ayrıca prostat kanserinin brakiterapisinde radyoaktif tohumların prostat içine yerleştirilmesi amacıyla prostat kanserinin kriyoterapisinde, benign prostat büyümesinin minimal invaziv girişim gerektiren tedavi yöntemlerinden olan transüretal iğne ablasyonu(TUNA) ve yüksek şiddetli odaklanmış ultrason(HIFU) gibi tedavilerde de transrektal ultrasonografiden yararlanılmaktadır.

TRUS, prostat dokusunu mükemmel olarak görüntülenerek biyopsi iğnesinin ilgi alanlarına kesin olarak ulaşmasını, böylelikle daha hassas biyopsiler alınmasını sağlar. Ayrıca alınan dokuların alındıkları bölgeye göre sınıflandırılmasını sağlar.TRUS bir çok palpe edilemeyen kanseri de ortaya koymaktadır (76-78). Yapılan çalışmalar TRUS eşliğinde yapılan biyopsiler kanser yakalamakta, elle yapılan biyopsilere oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir (79,80).

2.7.2 Prostat Ultrasonografisine Yaklaşımlar

Tanısal amaçlı prostat ultrasonografisi için bir çok teknik tanımlanmıştır. Bunlar transabdominal, transperineal, endorektal yada transrektal yaklaşımlardır. Transabdominal ve transperineal yöntemler özel bir cihaz ya da hasta hazırlığına gerek olmaksızın uygulanabilirler. Ayrıca transabdominal teknikte diğer abdominal organların incelemesi de yapılabilir. Ancak her iki yöntem de, verdikleri tanısal bilgi açısından transrektal ultrasonografinin gerisinde kalmaktadır. Fakat transabdominal ve transperineal metodlar, nadir durumlarda kullanılabilir. Bu genelde hastanın rektumunun olmadığı durumlar, örneğin abdominoperineal rezeksiyon geçirmiş hastalarda olmaktadır. Böyle bir durumda da transperineal yaklaşım ultrasonografi ve biyopsi için tercih edilmelidir. Ancak bazı araştırmacılar transperineal ultrasonografinin çözünürlüğünün yetersiz olduğu belirtmişler, genel anestezi altında transüretal ultrasonografi ile prostat biyopsilerinin bu hastalarda daha rahat yapılacağını bildirmişlerdir (81,82).

TRUS, transperineal ve transrektal yolla biyopsi almaya olanak veren cihazlarıyla, prostat ve seminal veziküllerin patolojik olaylarını mükemmel görüntülemesiyle bugün için kullanılan en yaygın ve güvenilir teknik olmaktadır.

2.7.3 Transrektal Ultrasonografide Kullanılan Cihazlar:

Prostat ultasonografisinde sistematik bir yol izlenmeli, ve bu nedenle organın hem transvers hemde sagittal planda görüntülenmesi gereklidir. Transdüktör teknolojisindeki gelişmeler bugün bize aynı transdüktör ile prostatı hem transvers hemde sagittal planlarda incelememize olanak sağlayan cihazlarla çalışma fırsatı sunmaktadır. Bu cihazlardaki transdüktörler ya 90 derece dönebilmekte yada birbirine dik yerleşmiş iki transdüktörden oluşmaktadır.

Bu gün 5-7 MHz transdüktörler kullanılmaktadır. Frekans arttıkça görüntü çözünürlüğüde artmaktadır ancak, distal kesimi yani prostat anterior bölgeyi görüntülemek zorlaşmaktadır. Bu konuda bazı üreticilerin piyasaya sürdüğü frekansı ayarlanabilir ultrasonografi cihazları mevcuttur.

Prostat vasküler bir organdır ve TRUS ile nörovasküler demet ve derin dorsal ven kompleksi kolayca görülebilir. Bu damarlarda akım dopler ile ölçülebilmektedir.

Prostat dokusu içinde dağılmış bir akım demeti bulunmakla birlikte bu patern, McNeal tarafından tanımlanan prostatın zonal bölgelerine (10) uymamaktadır. Kansere dokusu da çevre dokulara kıyasla daha fazla kan akımı almaktadır.

Renkli dopler ile yapılan çalışmalar kanser tesbit etmede bu tetkikin, klasik TRUS'a bir üstünlüğünü gösterememişlerdir (83). Kansere dokusunda görülen anormal kan akımı artışı aynı şekilde benign prostat büyümesi ve prostatit durumunda da görülmektedir. Rezistif indeks ve spektral dalga formu analizleri gibi objektif parametreler de spesifik bir prostat patolojisini tanımlamakta yetersiz kalmıştır. Renkli dopler'in TRUS'a katkısı henüz netleşmemekle birlikte bu tetkikin radikal prostatektomi sonrası kalan tümörün gösterilme başarısını artırdığı belirtilmiştir (84).

Transrektal ultrasonografinin kanser için duyarlılığını artırmaya yönelik olarak daha iyi doku çözünürlüğüne ulaşmak için son yıllarda Power Doppler, Harmonik ultrasonografi ve kontrast ile güçlendirilmiş ultrasonografi gibi metodlar kullanılmıştır. Transdüktör teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak prostat dokusunun görüntülenmesindeki başarının da artacağı kesindir.

2.7.4. Transrektal Ultrasonografi İşlemi:

Transdüktörün yerleştirilmesinden sonra yapılması gereken ilk hareket normal periferik zonun homojen bir görüntüsünü sağlamak olmalıdır. Çünkü görülecek olan lezyonların ekojenitesi bu görüntüyle karşılaştırılarak hipoekoik, izoekoik ya da hiperekoik olarak sınıflandırılacaktır. İşleme öncelikle transvers planda inceleme ile mesane tabanından başlanır. Seminal veziküller ve bunların ejakülatuar kanallara açıldığı bölge dikkatlice incelendikten sonra transdüktör saat yönünde ve aksi yönde döndürülerek prostatın tamamı görüntülenir. Verumontanum çevresinde prostat maksimum büyüklüğünde olduğu için buradan transvers ve anterior-posterior ölçümler yapılır. Transvers kesitler ürogenital diyafram içindeki prostat apeksine kadar alınır. Transvers incelemenin tamamlanmasını takiben biplanar transdüktör sagittal plana alınarak sağ tarafın önceliği ile incelemeye başlanır. Sagittal görüntüleme transdüktörün mediale döndürülmesi ile yapılır. Bu esnada sefalokaudal boyut alınır, sol tarafı da aynı teknikle incelenir.

Ultrasonografik incelemede görülebilen lezyonların belli başlı olanları şöyle sıralanabilir. Sıvı dolu kistler anekoik lezyonlarla karakterizedir. Hipoekoik alanlar, normal periferik zona kıyasla ses dalgalarını daha az yansıtan bölgelerdir. İzoekoik alanlar ise görünüm olarak normal periferik zondan ayırt edilemezler. Hiperekoik alanlar ya da kalsifikasyonlar akustik impedansları periferik zondan defalarca büyük ve ses enerjisinin neredeyse tümünün yansıtıldığı alanlardır. Ultrasonografi sırasında herhangi bir lezyona rastlanıldığında, o bölge inceleme alanının ortasına alınarak detaylı olarak incelenmelidir.

Transrektal ultrasonografinin birincil endikasyonu olası bir kanseri görüntülemek olduğundan teşhise yönelik ipuçları açısından dikkatli olunmalıdır. En önemli bulgu hipoekoik bir periferik zon lezyonudur. Bunun yanısıra kanser açısından şüphe uyandıracak olan prostat kapsül düzensizliği yada bombeleşmesi, hipoekoik alanların santral zondan seminal veziküllere doğru uzaması, ya da parmakla muayenede hissedilen anormalliğe karşılık olabilecek her lezyon aynı dikkatle incelenmelidir.

2.7.5.Prostat Hacminin Hesaplanması:

Prostat hacminin TRUS ile tahmini; PSA dansitesinin hesaplanmasında, brakiterapi ve kriyoterapi planlanmasında önem taşımaktadır. Prostat hacminin belirlenmesinde iki yöntem tanımlanmıştır.

Birinci yöntem prostatın bir elipsoit, küre veya prolat sferoit olduğunu kabul ederek matematiksel bir formül ile prostat hacmini hesaplar (85). Bu formüle göre prostat hacmi= anterior-posterior çap x transvers çap x sagittal çap x $\pi/6$ olarak hesaplanır (86). Prostatın küre olduğu kabul edilirse formül, (yarıçap)³ x $\pi/6$ olarak değiştirilir. Terris ve stamey bu formülün 80 gr üstündeki prostatlar için daha güvenilir olduğunu söyleyerek 80 gr altındaki prostatlar için prolat sferoit için olan, (büyük çap)² x küçük çap x $\pi/6$ formülünü kullanmışlardır. Planimetrik metod ise prostatdan alınan 2 – 5 mm'lik kesitlerin yüzey alanlarının hesaplanması bu alanlarda hacim tayinine gitme esasına dayanır. Bu işlem yavaş ve zahmetli olmakla birlikte diğer yöntemlere kıyasla gerçeğe daha yakın bir sonuç verir(86, 87).

2.7.6. Transrektal Ultrasonografi Bulguları:

Prostatın ultrasonografik anatomisi 40 yaş altındaki erkeklerle daha yaşlı erkekler arasında çarpıcı farklılıklar gösterir. Gençlerde periferik ve santral zon prostatın ana kitlesini oluştururken ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan benign prostat hiperplazisi nedeniyle genişleyen transizyonel zon, santral ve özellikle periferik zonu sıkıştırmaya başlar (88).

Transrektal ultrasonografide BPH' sı olmayan olmayan erkeklerde prostat santral kesiminde hipoekoik bir bölge görülür. Burası periüretral bezler, normal transizyonel zon ve internal düz kas sfinkterden oluşur. Bu alan orta hatta mesane boynundan verumontanum seviyesine kadar uzanır (88).

Prostat, yaşlanmayla birlikte gelen BPH nedeniyle global olarak büyür ve bu TRUS ile net olarak görülür. Transizyonel zonun genişlemesi ile santral ve periferik zon sıkışır. Zonal demarkasyon belirginleşirken cerrahi kapsül (BPH adenomu ile normal prostat ayrımını yapan sıkışmış doku) ortaya çıkar. Sıklıkla cerrahi kapsül üzerinde noktasal kalsifikasyonlar görülür ve bu da ultrasonda transizyonel zonun santral ve periferik zonlardan ayrımını kolaylaştırır. BPH'nın ekojenik paterni değişiklikler gösterir ve hipoekoik , hiperekoik veya izoekoik olabilir (89). Bazen transrektal ultrasonda transizyonel zon içinde santral yerleşimli kistlere rastlanılır. Bunların ultrasonik görünümü vücudun diğer yerlerindeki kistlerden farksız olarak, hipoekoik internal eko içermeyen ve arka duvar belirginleşmesi gösteren yapılar şeklindedir.

Lee ve ark.' larının kanserin en sık görünümünün hipoekoik bir periferik zon lezyonu olduğunu göstermelerine kadar tipik prostat kanserine ait ekojenik patern tartışmalı bir konuydu (90-92). Ancak eski araştırmalarda bu bulgunun atlanmasının nedeni, o yıllarda kullanılan cihazların yetersizliğine bağlı olarak ekojenik paternlerin net değerlendirilememiş olması olabilir.

Kanser dokusunun çoğunlukla hipoekoik olduğu geniş kitlelerce kabul görmeye birlikte, kanser dokusunda bu bulguya neden olabilecek histolojik faktörler henüz aydınlatılmamıştır. Bazı araştırmacılar bu hipoekojenitenin nedenini kanser ve destek dokusu arasındaki bölgeden yansıyan ses dalgalarına bağlamışlardır (92-94). Bu bağlamda kanserin derecesi ile hipoekojenitenin derecesi arasında bir bağlantı

kurmak mümkün olabilir. Buna göre yüksek dereceli kanserlerdeki artmış hipoekojenitenin nedeni kanserli asinusların az miktardaki stroma içindeki birbirine yakın gruplaşmaları olabilir.

Hipoekoik periferik zon lezyonlarının kanserin en sık görülme şekli olduğunun gösterilmesi, TRUS ile palpe edilemeyen kanserlerin teşhis edilebileceğine yönelik çalışmaların başlamasına öncülük etmiştir. Bir çalışmada Lee ve ark 784 erkeği TRUS ile taramışlar ve TRUS' un kanser tesbit etmede parmakla muayeneye kıyasla iki kat daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (95).

Bir çok araştırmacı sadece TRUS eşliğinde biyopsi alınan ve TRUS' un serum PSA ve parmakla muayene ile kombine edildiği gruplarda kanser bulma oranları ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. TRUS'un primer tarama testi olarak kullanıldığı çalışmalarda kanser yakalama oranları %1.7 ile %20 arasında değişmektedir. Her ne kadar bu fark çalışmaya alınan vaka sayıları arasındaki faktan kaynaklanabilse de bu farklılığa TRUS işleminin özelliğinin de katkısı olduğu göz önüne alınmalıdır.

Carter ve ark. ilk kez TRUS' un tek başına tarama amaçlı kullanıldığında göreceli olarak duyarlılığının az olabileceğine dikkati çekmişlerdir. Çalışmalarında radikal prostatektomi yapılan hastalarda TRUS'un klinik olarak şüphelenilmeyen prostat lobundaki kanserlerin ancak %54' ünü yakalayabildiğini göstermişlerdir (96). Bunu takiben başka yazarlarda benzer sonuçlar bildirerek prostat kanserinin %20-40 olguda izoekoik yani ultrasonografik olarak görünmez olduğunu belirtmişlerdir (92,96-99).

Tablo 2.5 Çeşitli araştırmacıların bildirdiği izoekoik kanser prevalansları.

Referans	İzoekoik kanser (%)
Ellis ve Brawer	35
Carter ve ark	42
Shinohara ve ark	32

Ayrıca klasik kanser bulgularının bu hastalığa özgül olmadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (100,101). Lee ve ark. hipoekoik periferik zon lezyonunun patolojik

incelemesinin, normal prostat dokusu, akut veya kronik prostatit, atrofi, prostatik infarkt veya prostatik intraepiyelial neoplazi olabileceğini göstermişlerdir.

TRUS eşliğinde biyopsinin sistematik altı kadran alınmasıyla, lezyona yönlendirilmiş biyopsiler alınması arasında kanser yakalama oranları arasında fark olup olmadığı da araştırma konusu olmuştur. Bir araştırmada her iki şekilde biyopsi aldıkları 136 hastadan, kanser tesbit edilen 83 hastanın sadece 3'ünde eğer lezyona yönelik biyopsi alınmasaydı kanserin atlanacağı gösterilmiştir (3). Bu bulgu, sadece anormal bölgeden örnek alınan, lezyona yönelik biyopsilerin değil sistematik 6 kadran biyopsinin kanser yakalamada önemli olduğunu göstermiştir (92, 96-98,102).

2.8 Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi

2.8.1 TRUS Eşliğinde Biyopsi Tekniği

Klasik yöntem olarak Hodge ve arkadaşları tarafından tanımlanan sistematik sektant biyopsi tekniği şu şekilde yapılmaktadır (3). Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır. Ayrıca TRUS işlemi sırasında rastlanan bir lezyon olursa, şüpheli alan görüntünün ortasına alınarak bu bölgeden mümkün olan en büyük parçayı almaya özen gösterilir. Transizyonel zon tarafından sıkıştırılan periferik zonun en uzak kesiminden lateral yerleşimli, parasagittal biyopsilerle periferik zon mümkün olduğunca fazla sayıda örneklenir.

Transizyonel zon biyopsileri alınmaya ihtiyaç duyulursa, bu örnekler belli bir düzen yerine rastgele bir örnekleme ile alınır. Genellikle 2 veya 4 örnek ekojenite paternine bakılmaksızın alınır. Bunun nedeni transizyonel zonda kansere özgü bir ultrason paterni tanımlanmamış olmasıdır. Bu biyopsilerde iğnenin periferik zonun arkasında derine batırılması yeterlidir. Transizyonel zon biyopsileri diğer örneklerden ağırlı olduğu için bu işlem öncesi hastanın uyarılmasında yarar vardır.

2.8.2 TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi Deneyimleri

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, parmakla muayene ve serum PSA değerleri de göz önüne alınarak yapıldığında kanser tanısı koymakta kullanılan önemli bir tanısal yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemin kanser tanısına kazandırdıklarını

inceleyen bir çok araştırıcının ortak görüşü bu yöndedir. Değişik hasta grupları ile çeşitli merkezlerde yapılan araştırmalarda TRUS eşliğinde biyopsinin kanserleri % 15 ile % 25 arasında değişen oranlarda yakaladığı bildirilmiştir. Ellis ve arkadaşları yaptıkları araştırmada tarama testi olarak kullanıldığında TRUS eşliğinde biyopsinin, hastaların serum PSA ve muayene bulgularından bağımsız olarak kanserlerin % 24.7 sini tesbit ettiği göstermiştir. Serum PSA, parmakla muayene bulguları ve ultrasonografik incelemeleri kanser düşündüren hastalarda bu oranın %43.8 olduğu , her üç testinde şüpheli olmadığı durumda ise % 9.5'e kadar gerilediği bildirilmiştir (99). Periferik zonda hipoekoik lezyonu olan hastalarda kanser bulunma oranı artmaktadır. Ancak dikkat çekilen bir nokta olarak ultrasonografik olarak bir anormallik saptanmayan hastaların % 13.7 sinde kansere rastlanmıştır. Bu çalışmada kanserin tek başına en iyi belirleyicisinin serum PSA düzeyi olduğu belirtilmiştir. Hastaların %85.6' sında ultrasonografik olarak anormal bölgede kansere rastlanırken, %14.6'lık bir kesimde kanser ultrasonografik olarak normal bölgeden çıkmıştır. Hastaların %75.2'sinde en az bir tane ultrasonografik olarak anormal bölge saptanmış ama bu hastaların %70.9'unda biyopsi ile kanser bulunamamıştır. Bu bulgu transrektal ultrasonografinin özgüllüğünün düşüklüğünün bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgunun aksine periferik zonda anormalliği olmayan % 28.4' lk hasta grubunun yaklaşık % 15'inde biyopsi ile kanser tesbit edilmiştir. Araştırıcılar TRUS' da görülen hipoekoik periferik zon lezyonunun kanser açısından duyarlılığını % 85.5 , özgüllüğünü ise %28.4, pozitif prediktif değerini % 29 , negatif prediktif değerini % 85.2 ve toplam doğruluğunu %43 olarak belirtmişlerdir. Hipoekoik periferik zon lezyonları sıklıkla prostatın tabanında bulunurlar ve burada lezyon ile komşu ejakülatuar kanallar, seminal veziküller, ve prostatın kendisi arasında ayırım yapmak güç olmaktadır.

Cooner ve ark çalışmalarında TRUS eşliğinde biyopsi ile kanser yakalama oranını, %14.6 olarak bildirmişlerdir. Bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Aynı zamanda parmakla muayene bulguları, serum PSA değerleri ve ultrasonografi bulguları şüpheli olan grupta kanser tesbit etme oranı %60'lara çıkmaktadır. Parmakla muayene bulgusu şüpheli olan bir hastada hipoekoik bir periferik zon lezyonunun kanser açısından pozitif prediktif değeri %43.2 , artmış serum PSA ile

hipoekoik periferik zon lezyonunun birlikte olduğu durumdan (% 48.4) farklı bulunmamıştır. Hem parmakla muayene bulguları hem de serum PSA değerleri anormal olan hastalarda hipoeoik periferik zon lezyonunun kanser açısından pozitif prediktif değeri %61.8' e kadar çıkmaktadır. Ancak ne normal bir serum PSA düzeyi ne de normal parmakla muayene bulgusu kanser olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. Parmakla rektal muayenesi normal olan erkeklerde kanser % 4.8 oranında, serum PSA düzeyi normal olan erkeklerde ise % 4.3 oranında tesbit edilmiştir. Her iki bulgusuda normal olan erkeklerde ise bu oranın % 2.1' e kadar gerilediği belirtilmiştir (77). Parmakla muayene bulguları ve serum PSA düzeyleri normal olan erkeklerde ultrasonografi ile kanser yakalama oranı %2.2 ile %7.1 arasında bildirilmiştir. 65 yaşın altında serum PSA'sı normal, parmakla muayene bulguları şüphe uyandırmayan erkeklerde transrektal ultrasonografinin kanser teşhisi için kullanılması pek rasyonel görünmemektedir. Fakat daha yaşlı hastalarda aynı durumlarda kanser yakalama oranı % 3.7 olmakta ve bu oran, parmakla rektal muayenenin tanı koyma oranını (%1.7) oldukça geçmektedir.

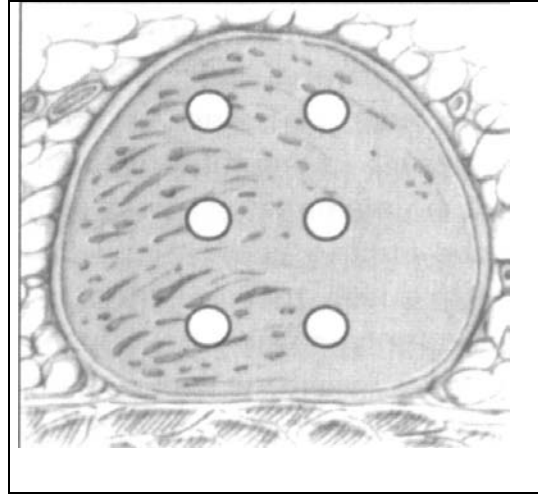
Büyük ve kolay palpe edilen kanserlerde biyopsi için her zaman ultrason eşliğine gerek duyulmayabilir. Ancak palpe edilen lezyon küçükse, daha öncesinde yapılan biyopsi benign doku örnekleri vermişse ultrasonografi eşliğinde yapılacak olan biyopsi şüpheli alanın daha hassas bir örneğinin alınmasına yardımcı olacaktır. Cooner ve ark. (77), Hodge ve ark.' nın önceki parmakla prostat biyopsileri normal olan hastalarda tekrar transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi yaptıklarında bunların % 53' ünde kansere rastladıklarını bildirmişlerdir.

2.8.3 TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi Protokolleri

PSA'nın rutin kullanılması ile lokalize prostat kanseri insidansı artmış ve özellikle prostat kanser taramasında itici güç olmuştur. Bununla birlikte prostat kanserinin erken tanısını daha da ileriye taşıyan, ayaktan hasta tedavisi için uygun bir prostat biyopsisi yönteminin geliştirilmesidir. Elde taşınan, çok eksenli düzlem görüntülemeli, yüksek çözünürlüklü ultasonografi propları ve otomatik iğneler gibi teknolojik gelişmeler, palpe edilemeyen tümör insidansındaki artış göz önüne alındığında, tüm prostat bezinden örnek alınmasına olanak sağladığından özellikle önemlidir. Bir zamanlar prostat kanserinin çoğu palpe edilebilir ve bunlardan

parmak klavuzluğunda kolaylıkla biyopsi alınırken, palpe edilemeyen hastalığa doğru evre kayması, prostattan daha sistemli bir şekilde örnek alınmasını gerekli kılmıştır. İlk kez Hodge ve ark. tarafından tanımlanan altılı (sekstant), parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği ; parmakla yönlendirilen prostat biyopsisi, sadece hipoekoik lezyonlardan TRUS kılavuzluğunda biyopsi ve rastgele 4 kadranlı TRUS kılavuzluğunda biyopsi gibi eski yaklaşımlardan daha yüksek oranlarda kanser yakalama oranları sağlanmıştır (3). Hodge ve ark. tanımladığı ilk standart biyopsi tekniği, parasagittal düzlemin her iki tarafından bezin taban, orta ve apeks bölgelerinden altılı (sekstant)biyopsi alınmasıdır.(Şekil 2.4)

Şekil 2.4: Altı kadrant (Sekstant) biyopsi protokolü (Hodge ve ark.) (3)



TRUS eşliğinde sekstant biyopsi tekniğinin kanser saptama oranı PSA düzeyi 4-10 ngr/ml olan hastalarda % 20-30 ve PSA düzeyi 10 ngr/ml' nin üstündeki erkeklerde % 50-67 arasında değişmektedir (103,104).

Keetch ve arkadaşları, bu biyopsi tekniği ile PSA düzeyleri 4-20 ngr/ml arasındaki erkeklerde prostat kanseri bulma olasılığının yaklaşık % 25 olduğunu bildirmiştir. Aynı erkeklere ikinci bir sekstant biyopsi uygulandığında yaklaşık % 20' sinde kanser saptanması ilginçtir (104). Benzer şekilde, Brawer ve ark. ile Ellis

ve Brawer, ilk biyopsileri negatif olan erkeklerin % 20-40'ında yinelenen biyopside prostat kanseri bulduklarını bildirmiştir (98, 105).

PSA düzeyleri 10ng/ml'den fazla olan hastalarda yalancı negatif sekstant biyopsi insidansı %20 ile %40 arasındadır ve bir çok faktörden etkilenmektedir. Biyopsi periferik bölge tümörlerini kaçırırsa, periferik zondan yeterli örnek alınmaz ise ya da izole bir transizyonel zon tümörü kaçırılırsa bu hatalar oluşabilir (106). Uzzo ve ark. ve Karakiewicz ve ark. sekstant biyopsilerin, özellikle geniş prostatlardaki yetersizliklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar sekstant tekniğin daha büyük prostat bezleri için uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 ml'in üstünde olan prostatlarda ek kadran biyopsisi alınması gerektiğini göstermiştir (4,107).

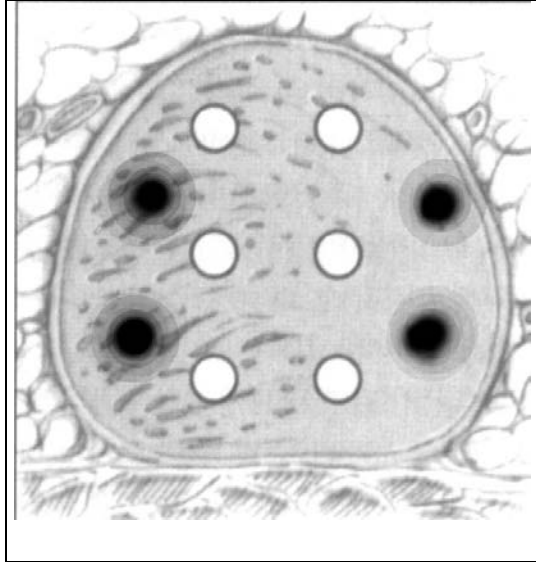
Sekstant parasagital biyopsiyle prostatdan alınan örneğin yeterli olmayacağını gözlemlenmesi, araştırmacıları, tanısal verimi optimum hale getirmek için teknikte değişiklik yapmaya itmiştir. Laterale yönlendirilmiş biyopsilerin önemini ilk kez, periferik zondan alınan örnek miktarını artırmak amacıyla sekstant biyopsi düzenlenmesini laterale kaydırmayı öneren Stamey ve ark. dile getirmiştir (108). Prostatektomi örneklerinin tam bir anatomik incelemesi, prostatın bölgesel anatomisinin daha iyi tanımlanmasına yardım etmiş ve erken evre kanserlerde tümör yerleşiminin ayrıntılı haritasının oluşturulmasına olanak vermiştir. Geçen yıllarda , retrospektif ve prospektif çalışmalar ve erken evre prostat kanseri bulunan prostatların yeniden yapılandırılmış bilgisayar modelleri, laterale yönlendirilmiş biyopsilerinin tek başına geleneksel sekstant parasagital biyopsilerden daha iyi olduğunu göstermişlerdir (109,110). Eskew ve ark. standart parasagital biyopsiyle birlikte periferik zonun en medial ve lateral yönleri boyunca hedeflenen 2 alanın daha yer aldığı yeni bir biyopsi tekniği geliştirmiştir. Bu stratejiden yararlanarak prostat kanseri saptama oranında standart sekstant şemaya göre % 35'lik bir artış sağlanmıştır. Fazladan 3 orta hat biyopsisinde % 4'lük bir benzersiz kanser saptama oranı elde edilirken ve bu işlem hematüri riskinde bir artışla ilişkiliyken, bu çalışmanın en önemli bulgusu, laterale yönlendirilmiş biyopsilerin kanser saptama oranında % 31'lik bir artış olduğudur (109). Aynı şekilde, Chang ve ark. sekstant parasagital teknik kullanarak lezyona yönelik kadran biyopsileri yanında, periferik zonun lateral orta ve taban kısımlarından ek kadran biyopsileri de alarak %54'lük

bir kanser saptama oranı elde edildiğini bildirmiştir. Tek başına sekstant biyopsiyle kanser saptama oranı % 82 iken, 4 lateral kadran eklenmesiyle bu oran % 96' ya yükselmiştir (111).

Bauer ve ark. bilgisayarda, kapsül, cerrahi sınırlar ve tümör yerleşimini içeren bir uzaysal anatomiyle 3 boyutlu(3D) radikal prostatektomi simülasyonu yaratmıştır. Bu simülasyonda tümörlerin çoğunun bezin posterolateral yüzüne yakın olduğu görülmüştür (112). Bu bulgular, prostatın lateral bölgelerinden alınan rutin biyopsileri desteklemekte ve laterale yönlendirilmiş biyopsiler kullanıldığında, transizyonel zon ve seminal vezikül biyopsilerine nadiren gerek olduğunu düşündürmektedir. Yazarlar 201 prostat modelinde geleneksel sekstant biyopsi uygulayarak % 72.6' lık bir kanser saptama oranı elde edildiğini göstermiştir. Öte yandan, 6 biyopsi laterale yönlendirildiğinde kanser belirleme oranı % 95.5'e yükselmiştir.

Bir diğer çalışmada yine Bauer ve ark. sekstant biyopsi ile iki taraflı, laterale yönlendirilmiş orta ve apeks kadran biyopsilerinin birleştirildiği bir 10 kadran biyopsisini savunmuştur (113). (Şekil 2.5)

Şekil 2.5. : On kadran biyopsi protokolü (Bauer ve ark.) (113)

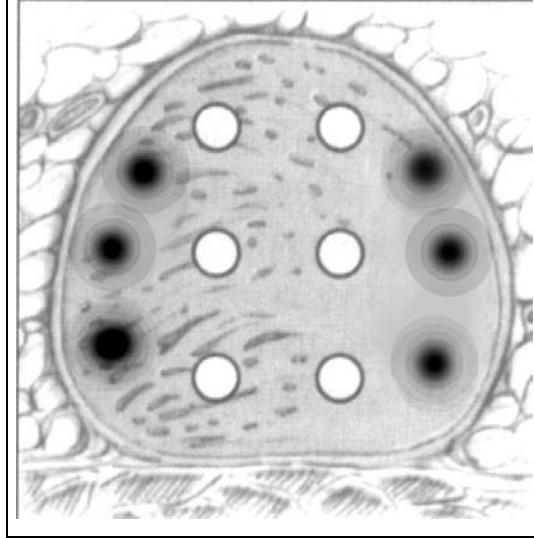


Yazarlar bu stratejiyi prospektif bir çalışmada, 10 kadran protokollerini ardışık 35 prostat kanserine tanı koymada test etmiş ve laterale yönlendirmenin en yüksek

kanser belirleme oranı sağladığını göstermişlerdir. Laterale yönlendirilmiş biyopsinin değeri çok sayıda araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır (109,110,113,114).

Naughton ve ark.'nın önerdiği 12 kadran biyopsi şeması, sekstant biyopsiye ek olarak iki tarafta, prostatın taban, orta ve apeksinden laterale yönlendirilmiş kadran biyopsilerini içermektedir (115).(**şekil 2.6**)

şekil 2.6: Oniki kadran biyopsi protokolü (Naughton ve ark.) (115)



Yaygın kadran biyopsisinin güvenilirliğine ve işlem sonrası yaşam kalitesine ilişkin retrospektif çalışmalarında, 12 ve 6 kadran arasında ağır ya da morbitide yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır (116). Presti ve ark. 10 kadran biyopsi (sekstanta ek olarak her iki tarafta lateral, orta ve taban) uygulanan 483 hastayı prospektif olarak incelemişlerdir (117). Genel kanser saptama oranı % 42 bulunmuştur; kanser saptama oranı en yüksek olan lateral ve prostat apeks biyopsileridir.

Gore ve ark. sekstant ve genişletilmiş lateral kalıp kullanılarak TRUS kılavuzluğunda biyopsi yapılan 396 ardışık hastayı sistematik olarak

değerlendirmiştir (118). Yazarlar % 98' lik bir kanser saptama oranını sürdürmek için gerekli biyopsi kalıbını ve minimum kadran sayısını belirlemek için tüm biyopsi permutasyonlarını denemiştir. Optimum kalıp, prostatın lateral taban, orta ve apeks bölgelerinden alınan biyopsilerle birlikte taban ve apekten orta sagittal biyopsilerin alındığı 10 kadran stratejisi olmuştur. En yüksek kanser yakalama oranı lateral taban ve apekten alınan biyopsilerdir; en verimsizi transizyonel zon biyopsileri olmuştur (118).

Bu konuyu araştıran neredeyse tüm araştırmacılar, laterale yönlendirilmiş biyopsilerle kanser saptama oranının yükseldiğini ve geleneksel sekstant biyopsi tekniğinin hastaların çoğu için uygun olmadığını göstermiştir (119).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.üroloji kliniğinde yürütülmüştür.

Çalışma Dizaynı

Ocak 2005 ve Temmuz 2008 tarihleri arasında, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Üroloji polikliniğinde prostat biyopsisi uygulanan 526 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Prostat biyopsisi için hastaların aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesine sahip olması şartı arandı:

- 1.Parmakla rektal muayenede sertlik ya da nodül saptanması.
- 2.Total PSA düzeyinin 4 ng/ml nin üstünde olması ya da yaşa göre PSA değerinin kabul edilebilir aralığın üzerinde olması.
- 3.Daha önce biyopsi sonucu negatif olup PSA yüksekliği devam edenler.
- 4.Önceki biyopsisinde high grade PIN veya Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) tesbit edilenler.

Tüm hastalardan, antekubital venin geçtiği ön kol %70'lik alkol ile temizlendikten sonra vacutainer kullanılarak kırmızı kapaklı, jelli tüplere kan alındı. Alınan kanların serum örneklerinden total PSA çalışıldı.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise:

1. Aktif idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar.
2. Akut prostatit tanısı alan hastalar.
3. Antikoagülan kullanan hastalar.
4. Daha önceden prostat kanseri tanısı almış hastalar olarak belirlendi.

Biyopsi alınan hastalara işlem hakkında detaylı bilgi verilerek hastaların onam formu alındı.

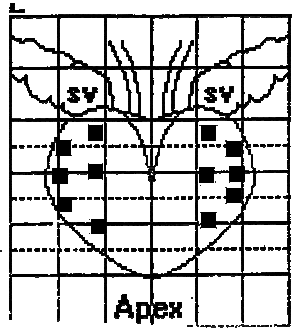
Yöntem

Hastalara biyopsi gününün sabahı başlanan 500 mg oral kinolon türevi antibiyotik işlem sonrası 5 gün devam ettirildi.

Hastalara sol lateral dekübit ve dizleri karına çekerek pozisyon verildi. Biyopsi öncesi rektuma lidocainli jel sıkıldı. General Electric Marka ve 6,5 MHz transrektal problu USG kullanıldı. GTA Biopsi tabancası ve 18 G, 20 cm biopsi iğnesi kullanıldı.

Yapılan transrektal ultrasonografi (TRUS) sırasında tüm hastaların total prostat volümü prolate ellipsoid formül ($\text{volüm} = 0.52 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik}$) kullanılarak hesaplandı. Prostat dokusu şüpheli lezyon varlığı açısından incelendi. Ayrıca seminal vezikül ve prostat kapsülü, tutulum açısından ultrasonografik olarak incelendi.

Prostatın 12 farklı bölgesi her iki lob için orta hattan , glandın lateral kenarından eşit uzaklıkta (parasagittal) ve laterale yönlendirilmiş olarak apeks, mid prostat ve taban bölgelerinden alınan biyopsiler ile örneklendi (Şekil 3.1). Sağ periferik zon, sağ parasagittal, sol parasagittal ve sol periferik zona ait üçer biyopsi (bazis-mid prostat-apeks) %10 formol içeren 4 ayrı şişeye konularak patoloji laboratuvarına gönderildi.



Şekil 3.1 Biyopsi kadrani lokalizasyonları

Biyopsi sonuçları, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı tarafından histopatolojik olarak değerlendirildi. Serum PSA ve total prostat volümleri ölçülen hastaların bu verileri kullanılarak PSAD değerleri bulundu.

$$\text{PSAD} = \frac{\text{Serum PSA Değeri (ng/ml)}}{\text{Total Prostat Volümü (cc)}}$$

İstatistiksel yöntem

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 paket programı kullanıldı. Analizleri her bir parametre için yapıldı.

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin analizinde histogramların incelenmesinde non-parametrik dağılım gösteren veriler, bağımsız değişkenlerin T testi (Mann-Whitney U testi) ile analiz edildi.

Çapraz tablolarda yüzdelerin farkının anlamlılık testi için ki kare testinden yararlanıldı.

P değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak göz önüne alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 526 hasta dahil edildi. Bu hastalara yapılan biyopsi sonucuna göre hastaların %80.4' de BPH tespit edilirken %19,6' sı prostat kanseri tanısı aldı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Biyopsi alınan hastaların patoloji sonuçlarına göre BPH-Prostat kanseri dağılımı

	SAYI	YÜZDE
BPH	423	80.4
KANSER	103	19.6
TOPLAM	526	100

Kanser saptanan hastaların ortalama yaş, PSA ve PSAD değerleri BPH tanısı alanlardan yüksek bulunurken, prostat volumleri daha küçük bulundu. ($P < 0.001$) Hastaların demografik bulguları Tablo4.2' de gösterilmiştir.

Tablo4.2: BPH ve Prostat kanseri tanısı alan hastaların klinik demografik bulguları

	PATOLOJİ		
	BPH	KANSER	
HASTA SAYISI	423	103	$P < 0.001$
YAŞ (median)	68	73	$P < 0.001$
PSA (median)	9.47	13.2	$P < 0.001$
PSAD (median)	0.18	0.42	$P < 0.001$
VOLUM (median)	52.3	37	$P < 0.001$

Kanser saptanan 103 hasta arasında 17 hastada kanser sadece periferik zondan alınan biyopsilerde mevcut iken 86 hastada santral zondan alınan biyopsilerde tümör tespit edildi. Biyopsi alınan toplam 526 hastanın %16,3'ünde tümör santral zonda tespit edilirken, % 3.2'sinde sadece periferik zondan alınan biyopsilerde tümör mevcut idi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Prostat kanseri tanısı alan hastaların santral zon veya sadece periferik zonda kanser saptanma oranları

KANSER SAPTANAN ZON	SAYI	YÜZDE
SANTRAL	86	16.3
SADECE PERİFERİK ZON	17	3.2
TOPLAM	103	19.6

Hastalar prostat volumlerine göre 15-35 cc, 35-48.9 cc, 49-60 cc , >60 cc ; PSAD değerlerine göre ise <0.13, 0.14-0.2, 0.21-0.41, ve >42 olmak üzere dörder gruba ayrıldı. (tablo 4.4) Prostat volum grupları ve PSAD grupları arasında sadece periferik zon biyopsileri ile kanser yakalama oranlarında farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Tablo 4.4: PSAD ve prostat volum grupları dağılımı

		VOLUM GRUP				TOPLAM
		15-35 cc	35-48.9 cc	49-60 cc	>60 cc	
PSAD GRUP	<0.13	4	19	43	67	133
	0.14-0.2	28	42	38	23	131
	0.21-0.41	59	24	30	18	131
	>42	54	33	22	22	131
	Toplam	145	118	133	130	526

Sadece periferik zon biyopsileri ile kanser yakalanan hastaların oranı prostat volum grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. En düşük volum grubunda (15- 35 cc) sadece periferik zon biyopsisi ile kanser yakalanan hastaların oranı 9/45 iken en yüksek volum grubunda (> 60 cc) bu oranın 2/16 olduğu gözlemlendi. (p= 0.861) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Prostat volum gruplarına göre santral zon ve periferik zon biyopsileri ile kanser yakalama oranları

KANSER SAPTANAN ZON	VOLUM GRUPLARI				TOPLAM
	15-35 cc	35-48.9 cc	49-60 cc	>60 cc	
SANTRAL	36	25	11	14	86
SADECE PERİFERİK ZON	9	4	2	2	17
TOPLAM	45	29	13	16	103

Ki kare p=0.861

PSAD grupları arasında periferik zon ve santral zon biyopsilerinin kanser yakalama oranları incelendiğinde, PSAD değerleri arttıkça sadece periferik zonda kanser yakalanan hasta oranının azalmakta olduğu gözlemlendi. En düşük PSAD grubunda (PSAD < 0.13) periferik zonda kanser bulma oranı sadece 5/11 iken en yüksek PSAD grubunda (PSAD > 0.42) bu oranın 5/52 olduğu görüldü. Bu aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu. (p= 0.015) Diğer bir deyişle PSAD ne kadar küçükse sadece periferik zonda kanser yakalama oranı o kadar artmaktaydı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Prostat kanseri saptanan hastaların PSAD grupları- kanser yakalanan zon dağılımı

KANSER SAPTANAN ZON	PSAD GRUPLARI				TOPLAM
	<0.13	0.14-0.2	0.21-0.41	>42	
SANTRAL	6	10	23	47	86
SADECE PERİFERİK ZON	5	4	3	5	17
TOPLAM	11	14	26	52	103

Ki kare $p=0.015$

En düşük volum grubundaki kanser tanısı almış 45 hasta incelendiğinde sadece periferik zonda kanser saptanan hastaların santral zonda kanser saptanan hastalara oranının PSAD değeri düşük olan hastalar (PSAD 0.21 'e kadar) arasında yüksek olduğu görüldü. PSAD arttıkça (0.21 üzeri) sadece periferik zonda kanser yakalanan hastaların oranının anlamlı ölçüde azalmakta olduğu gözlemlendi. ($p= 0.03$) (tablo 4.7) Diğer volum gruplarına bakıldığında PSAD ile böyle bir ilişki kurulamadı.

Tablo 4.7: En düşük volum grubunda (15-35 cc) prostat kanseri saptanan hastaların PSAD grupları- kanser yakalanan zon dağılımı

KANSER SAPTANAN ZON	PSAD GRUPLARI				TOPLAM
	<0.13	0.14-0.2	0.21-0.41	>42	
SANTRAL	0	1	17	18	36
SADECE PERİFERİK ZON	1	3	1	4	9
TOPLAM	1	4	18	22	45

Ki kare $p=0.03$

5. TARTIŞMA

TRUS eşliğinde biyopsi tarihçelerinde önemli dönüm noktalarından biri hedefe yönelik biyopsilerin yetersizliğinin ortaya konulup, sistematik biyopsiye geçilmesi olmuştur. Sistematik biyopsi, altı kadran (sestant) biyopsi tekniği olarak ilk defa Hodge ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (3). Bu yöntemde hastanın TRUSG görüntüleri ve/veya parmakla prostat muayene bulgularından bağımsız olarak, altı standart odaktan örnekleme yapılmaktadır. Orjinal teknikte biyopsi örnekleri her iki lob için orta hattan ve glandın lateral kenarından eşit uzaklıkta (parasagittal) olmak üzere apeks, mid prostat ve taban bölgelerinden alınmaktadır. Altı kadran biyopsi, daha önceleri uygulanan ve klinik şüphe olan bölgenin örneklenmesi esasına dayanan biyopsi tekniğine oranla, prostat kanseri tanısında duyarlılığı anlamlı olarak arttırmıştır(3).

Hodge ve ark'nın 1989'da tarif ettiği klasik sekstant biyopsi protokolünü tanımlamalarından bu yana prostat biyopsi stratejileri çok büyük değişim göstermiştir. Sekstant biyopsinin kanser yakalama oranlarının, çalışılan toplumun klinik özelliklerine göre % 20 ile % 35 arasında değişmesi, araştırmacıları daha fazla kanser yakalamak uğruna daha farklı yerlerden ve daha fazla sayıda örnek almanın yollarını aramaya itmiştir. Standart sekstant biyopsi tekniğinin birçok kanseri atladığı , bu nedenle daha lateral periferik zona yönelmiş 10-12 kadran biyopsi alınmasının daha uygun bir yöntem olacağı ve bu şekilde kanser yakalama oranlarının ciddi bir oranda arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir(111,118,119) .

Uzzo ve ark prostat hacmi 50 cc 'den küçük hastalarda sekstant biyopsi ile %38 kanser yakalanırken bu oranın prostat hacmi 50 cc' den büyük hastalarda %23'e gerilediğini göstererek, prostat hacmi ile kanser yakalama oranları arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir (4). Karakiewicz va ark da yaptıkları çalışmada prostat volumü artışıyla sekstant biyopsinin tanı koymadaki değerinin azaldığını belirlemişlerdir

(107). Levine ve ark ardı ardına yapılan iki sekstant biyopsi ile kanser yakalama oranlarını arttırmayı amaçlamışlar ve aynı seansta yapılan iki set biyopsiden, ilk sette kanser yakalama oranlarını ; 30 cc'den küçük prostatlarda %43, 30-50 cc arasındaki prostatlarda %27 ve 50 cc'den büyük prostatlarda % 24 olarak bulmuşlardır. Aynı bölgeden yapılan ikinci set biyopsileri incelediklerinde ise 50 cc'den büyük prostatlarda kanser bulma oranlarının daha küçük prostatlardan iki kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir (5). Eskiçorapçı ve ark yaptıkları çalışmada 35 cc'den küçük prostatlarda 8 kadran biyopsi protokolünün yeterli olabileceğini ancak 35 cc'den büyük tüm volum gruplarında sekstant biyopsiye 4 adet lateral periferik zon biyopsisi eklenmesiyle oluşan 10 kadran biyopsi protokolünün uygulanması gerektiğini savunmuşlardır (6).

Klasik sekstant biyopsinin bir diğer yetersiz olduğu düşünülen yönü ise prostat kanserinin en sık köken aldığı prostat periferik zonunu yetersiz örnekliyor olmasıdır. Chen ve ark yaptığı çalışmalar, tümör lokalizasyonu hakkında önemli bilgi sahibi olmamıza olanak vermiştir (120). Prostat kanseri %70 oranında periferik zondan kaynaklanmaktadır. Bu kanserlerin çoğu periferik zonun posterolateral bölümünde, özellikle 'ön boynuz' denilen periferik zonun ventrolateral bölümünde ve apekte orta hatta yakın yerleşimlidir. Stamey biyopsilerin laterale kaydırılması ile kanserin en sık kaynaklandığı periferik zonun daha iyi örneklenebileceğini öne sürmüştür (108).

Literatürde prostat hacmi arttıkça sekstant biyopsiye ek olarak alınan periferik zon örneklerinin kanser yakalamadaki önemini vurgulayan çalışmaların aksine (108-111) bizim çalışmamızda artan prostat volum gruplarında santral zona ek olarak alınan periferik zon örneklemeleri kanser yakalama oranlarında anlamlı artış göstermedi (Tablo 4.5)(p= 0.86).

Çalışmamızda klasik sekstant biyopsiye ek olarak alınan lateral periferik kadran biyopsilerinin kanser yakalama oranlarına katkısının PSAD ile ilişkili olduğunu tespit ettik. İlk olarak Benson ve ark tarafından 1992 yılında tanımlanan ve toplam serum PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat volümüne bölünmesiyle hesaplanan PSAD konsepti ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi

amaçlanmıştır (7). PSAD 'nin eşik değeri hakkında görüş birliği olmamasına rağmen 0.15 ng/ml ve üzerinde olmasının prostat kanseri lehine olduğu gösterilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda PSAD değeri küçüldükçe periferik zondan alınan biyopsilerde kanser yakalama oranı anlamlı derecede arttı. Ancak hastaları prostat volum gruplarına ayırdığımızda sadece en küçük prostat volum grubunda (15- 35 cc) yer alan 45 hastada PSAD 'nin böyle bir ayırıcı etkisinin olduğu gözlemlendi. Bu en küçük prostat volum grubunda PSAD' nin 0.21 'den küçük olması durumunda periferik zonda kanser tespit edilen hastaların santral zonda kanser tespit edilen hastalara oranının anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi .PSAD arttıkça (0.21 üzeri) sadece periferik zonda kanser yakalanan hasta oranının anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi.

Literatürde değişik prostat volum gruplarında optimum biyopsi sayısını belirlemeye yönelik çalışmaların ve PSAD' nin farklı prostat volum gruplarında kanser predikte edici etkisini değerlendirilmeye yönelik çalışmaların mevcut olmasına karşın (4,107,6,121),değişik prostat volum gruplarında PSAD ile prostat biyopsi kadran sayısını ve biyopsi alınacak kadran lokalizasyonunu belirlemeye yönelik çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalar prostat volumü arttıkça laterale yönlendirilmiş biyopsi sayısının artırılması gerektiğini bildirmektedir (4-6,107). Fakat bizim biyopsi yaptığımız 526 hastada durum farklıydı. Prostat hacmi arttıkça laterale yönlendirilmiş biyopsilerde kanser yakalama oranlarında anlamlı bir artış görülüyordu (Tablo 4.5) (p=0.861). Farklılık hastalar PSAD gruplarına ayrıldığında ortaya çıkmaktaydı. PSAD'nin en küçük olduğu grupta periferik zon biyopsilerinde kanser yakalama oranı 5/11 iken PSAD'nin en yüksek olduğu grupta bu oran 5/52 idi.

Eskiçorapçı ve ark yaptıkları çalışmalarında (6) 35 cc'den küçük prostat volumu olan hasta gruplarında 8 kadran biyopsinin yeterli olacağını ancak 35 cc'den büyük prostatlarda laterale yönlendirilmiş 10 kadran biyopsinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Halbuki bizim hasta grubumuzda 35 cc'den küçük prostatlara sadece sekstant biyopsi yapılmış olsaydı 45 kanserin 9 tanesi atlancaktı ki bu %20'lik bir kanser atlama oranı anlamına gelmektedir. Burada kritik olan karar büyük hacimli

prostatlarda fazla sayıda parça alınması konusunda verilecek karardan ziyade küçük hacimli prostatlarda az sayıda biyopsi alınması konusundaki karardır. Prostat hacmine bakarak küçük prostatlardan az sayıda biyopsi alınması % 20'lik bir kanser atlama riski taşımaktadır.

Dolayısı ile küçük hacimli prostatlarda biyopsi sayısını azaltırken PSAD değeri de göz önüne alınmalıdır. Morbiditeyi ve hasta rahatsızlığını azaltmak adına küçük hacimli prostatlarda alınacak biyopsi sayısını ancak PSAD değeri 0.21'in üzerinde olan hastalarda sekstantla sınırlı tutmak daha güvenli bir yaklaşım olacaktır.

6. SONUÇ

Günümüzde prostat kanseri tanısı koymakta altın standart yöntem TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi işlemleri içerisinde lezyona yönelik olarak uygulamanın esas alınmadığı tek biyopsi metodunun prostat biyopsisi olması, kanserin sıklıkla birden fazla odakta yerleşim göstermesi, prostat hacmi azaldıkça standart bir örneklem protokolü ile bezin daha yaygın olarak örneklenebilmesi ve belli bir hacme sahip prostat dokusunun saptanma olasılığının artması prostat biyopsisinde sistematik bir biyopsi metodunun geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

Bu çalışmamızda kliniğimizde prostat kanseri şüphesiyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 526 hasta prostat volum gruplarına ve PSAD gruplarına ayrılarak değişik prostat volum gruplarında PSAD değerinin biyopside alınan kadran sayısı ve lokalizasyonuna etkisini araştırdık.

Çalışmamızda en düşük prostat volum grubunda (15-35 cc) sekstant biyopsiye ek olarak alınan periferik zon biyopsilerinde kanser yakalanan hasta oranlarının ancak belirli bir PSAD değerlerinin altında anlamlı olarak artması alınması gereken optimum biyopsi kadran sayısının sadece prostat volumüne göre değil aynı zamanda PSAD değerleri de göz önüne alınarak belirlenmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

PSAD değerini göz önüne almaksızın sadece prostat hacmi dikkate alınarak küçük hacimli prostatlardan az sayıda biyopsi alınmasının %20'lik bir oranda kanseri atlayabilecek olmasının görülmesi prostat kanseri gibi önemli bir hastalığı ararken gereksiz sayıda biyopsi alınmasından kaçınmak gibi hassas bir dengenin kurulmasında PSA dansitesinin kritik rolünü ortaya çıkarmıştır

7. ÖZET

Amaç: Prostat kanseri şüphesiyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastaları prostat volum gruplarına ve PSAD gruplarına ayırarak, PSAD değerinin değişik prostat volum gruplarında biyopsi alınacak kadran sayısını belirlemedeki rolünü araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için 2005 ve 2008 tarihleri arasında kliniğimizde TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanan 526 hasta çalışma grubuna alındı. Hastalara ait veriler prospektif olarak incelendi. Hastalar prostat volum gruplarına ve PSAD gruplarına ayrıldı. Biyopsi alınma protokolüne göre klasik sekstant veya sekstanta ek olarak periferik zonun örneklendiği protokollerde değişik prostat volum gruplarında PSAD değerinin dağılımı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 526 hasta arasında biyopsi sonucuna göre kanser saptanan 103 hastanın ortanca yaş, PSA ve PSAD değerleri BPH saptanan 423 hastadan yüksek bulunurken prostat volumleri küçük bulundu. Artan prostat volum gruplarında santral zona ek olarak alınan periferik zon biyopsilerinde kanser yakalama oranlarında artış gözlenmedi. PSAD değeri küçüldükçe periferik zondan alınan biyopsilerde kanser yakalama oranı anlamlı derecede arttı. Hastalar prostat volum gruplarına ayrıldığında ise sadece en küçük volum grubu olan 15-35 cc grubunda PSAD'nin 0.21'den küçük olması halinde periferik zonda kanser tespit edilen hastaların oranı anlamlı derecede artış gösterirken diğer volum gruplarında böyle bir ilişki gösterilemedi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda prostat kanseri şüphesiyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılacak hastalarda optimum biyopsi kadran sayısını ve lokalizasyonunu belirlemede sadece prostat volumünün değil aynı zamanda PSAD değerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini tespit ettik.

8. SUMMARY

Objectives: We evaluated the role of PSAD on determining the biopsy core number in different prostate volume groups who underwent transrectal guided prostate biopsy for prostate cancer suspicion.

Materials and Methods: 526 patients who underwent prostate biopsy between 2005 and 2008 were enrolled in this retrospective study. Patients were enrolled into two different groups according to their prostate volumes and PSAD values. PSAD value distributions were compared in different prostate volume groups for each classical sextant and additional periferic zone biopsy protocols.

Results: Patients who diagnosed as prostate cancer after pathologic evaluation have higher mean age, PSA, PSAD and smaller mean prostate volume than the patients diagnosed as BPH. Higher cancer detection rate were not observed with additional periferic zone biopsies in higher prostate volume groups. As PSAD values were getting smaller, cancer detection rate of additional periferic biopsies were statistically risen. After enrolling the patients into three different groups according to their prostate volumes only in the smallest prostate volume group (15-35cc), higher cancer detection rate were observed with additional periferic zone biopsies if PSAD were smaller than 0.21. In other volume groups such an effect of additional periferic zone biopsies were not observed.

Conclusion: Not only the prostate volume but also the PSAD have to be considered before determining the optimum biopsy core number and localization of the transrectal guided prostate biopsy.

9. KAYNAKLAR

1. Whingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA CancerJ Clin 1995; 45:8-30.
2. Dinçel Ç. Üroonkoloji, 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, s 45
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;142(1):71-74; discussion 74-75
4. Uzzo RG, Wei JT, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED. The influence of prostat size on cancer detection Urology 1995 ; 46:831-6
5. Levine MA, Ittman M, Mlamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate fort the detection of prostate cancer J Urol 1998 :159; 471-6
6. Eskiçorapçı SY, Guliyev F, Akdoğan B et al. Individualization of the biopsy protocol according to prostat gland volume for prostat cancer detection. J Urol 2005 ;173 (5) : 1536-40
7. Benson MC, Seong W, Allan P et al. Prostate spesific antigen density : A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol.1992; 147: 815-816
8. Hinman F JR. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1993
9. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, Mc Aninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Norwalk, Appleton&Lange, 1995, pp1-16
10. McNeal, J.E. :The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. J.Urol, 107: - 1008 , 1972
11. Stamey, T.A., McNeal, J.E. : Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan E.D.(eds) : Campbell's Urology, 6th ed. p. 1159-1221 , W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992.

12. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Patologic Basis of Disease. Ed 5, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1994
13. Turner TT: The epididymis and accessory sex organs; in Lipshultz LI, Howards SS (eds): Infertility In The Male, ed 3, St. Louis, Mosby-Year Book Inc., 1997.
14. Önder AU : Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijeninin (PSA) önemi. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 18;2:76-79
15. Montie JE, Mayers SE : Defining the ideal marker for prostate cancer. Urol. Clin. North Am. 1997;24:247-252
16. Kırkcalı Z : Prostat kanseri etyolojisi ve epidemiyolojisi. Prostat Kanseri Güncel Yaklaşımlar-Seminer Notları. Erözenci A (editör). İstanbul 1997 :42-50
17. Pienta KJ: Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of prostate; Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr. Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2489-2496.
18. Carter BS. Bova GS. Beaty JH et al: Hereditary Prostate Cancer: Epidemiological and clinical features. J Urol 1993; 150: 797.
19. Brown JA. Alcaraz A. Takahashi S. Persons DL. Lieber MM. Jenkins RB: Chromosomal aneuploidies detected by fluorescent in situ hybridization analysis in clinically localized prostate carcinoma. J Urol 1994; 152: 1157-1162.
20. Boyle P, Trends in cancer mortality in Europe Eur J Cancer 1992; 28; 7-8
21. Roger S Kirby, Michael K Brawer and Louis J, Dennis prostate cancer test book second edition 1998: 1-68
22. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM: incidence in İzmir in 1993-94: First result from İzmir cancer registry. European Journal of cancer 2001; 37:83-92
23. Roger S Kirby, Timothy J Christmas, Michael K Brawer. prostate cancer second edition 2001: 1-230
24. Roberts R, Jacobsen Kalusic SK et al. Recent declines in prostate cancer incidence and mortality J Urol 1998; 159; 123A .529-533
25. Atsü N: Kalıtsal Prostat Kanseri.3. Üroloji Kursu. Akı FT (editör). Ankara 1997;86-96
26. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B. Et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad. Sci 1992;89: 3367-3371

27. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC familial history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:138-143
28. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nation-wide register cohort study. *Cancer* 1996;77 ;138-143
29. Rass RK, Bernstein L, Loba RA, et al. Sd-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and USA white and black males *Lancet* 1992; 9; 887-889
30. Polat Ö, Biçgi O: Prostat Kanseri. Ürogenital Sistem Tümörleri. Polat Ö (editör). Erzurum 1999; 24-55
31. Heinonen OP, Albanes D, Xirtamoj et al. Prostate cancer and supplementation with alfa-tocopherol and beta carotene incidence and mortality in a controlled trial *JNCI* 1998: 440-443
32. Kerr WK, Keresteci AG, Mayoh H: The distribution of zinc within the human prostate. *Cancer*. 1960, 13: 550-554
33. GU FL, xia TL, Kong XT. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *Urology* 1994: 44; 688-691
34. Isaacs JT. Role of androgens in prostatic cancer. *Vitam Horm* 1994: 49; 433
35. Denmeade SR, Lin XD, Isaacs JT: Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate* 1996: 28:251
36. Joseph IBJK, Isaacs JT: Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen responsive prostatic cancer. *Cancer Res* 1997;57: 1054
37. Joseph IBJK, Nelson JB, Denmeade SR, et al: Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malign prostatic tissue. *Clin Cancer Res* 3:1997:2507
38. Isaacs JT, Coffey DS: Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 41:1981:5070
39. Isaacs JT, Coffey DS: Etiology of BPH. *The prostate Supplement* 2:1989: 33

40. di Sant Agnese PA, Cockett AT. Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 1996;78(2): 357-61
- 41.Griffiths k, Morton MS, Nicholson NRI. Androgens, androgen reseptors, antiandrogens and the treatment of prostate cancer. *European Urology* 1997;32;(suppl 3):24-40
42. Maddy SQ, Chisholm GD, Hawkins RA, Habib HK. Localisation of epidermal growth factor receptors in the human prostate by biochemical and immunocytochemical methods. *J Endocrinol* 1987; 113: 147-53
- 43.Jeffrey Sross, Christine E. Sheehan, Hugh AG Fisher Ronald A Kauffman Eric M Dalen and Bhoskar VS kollakury. Prostatic markers in prostate cancer. 2002 *Expert Rev. Mol Diagn* 2002: 2; 2
44. Walsh, Retik, Stamey, Vaughan. Campbell 's Urology 7 th edition. W.B Saunders Company. Philadelphia 1998:Vol 3: 2497-2505.
- 45.Prostate Cancer, Waltham, Mass: Decision Resources. 1996. *CA Cancer J Clin* 5-27
- 46.Dinçel Ç. Üroonkoloji, 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, s 1748.
- 47.Young RH,Srigley JR,Amin MB,Ulbright TM,Cubilla AL.Atlas of Tumor Patology:Carsinoma of the Prostate Gland.3 ed.Washington DC:Armed Forces Institue of Patology;69-94,2000.
- 48.Humperey P.The prostate gland .In :Silverberg SG,De Lllis RA,Frable WJ, Li Volsi VA ,Wick MR,eds.Silverberg's Principles and Practice of Surcigal Patology and Cytopatology.4 ed.Philadelphia:Churchill Livingstone;1791-830,2006.
- 49.Ebstein JI,Young XJ.Prostate Biopsy Interpretation.3 ed.Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins,33-63,2002.
- 50.Ebstein JI,Allsbrook WC,Jr.,Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Granding of Prostatic Carcinoma.The American journal of surgical patology,29(9):1228-42,2005.

51. Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111:58-64.
52. Mc Neal JE; Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma of the prostate. Relationship to local and distant spread. *Hum pathol*. 1992;23:258-266
53. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56:823-827.
54. Dinçel Ç. Üroonkoloji, 1. Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, s. 18.
55. Jonathan I, Epstein MD. Prostat tümörlerinin patolojisi. *Campell Üroloji* 8. baskı Güneş Kitabevi, İstanbul 2005;86:3027
56. Pann CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:5563-5569.
57. Aydın H. Prostat biyopsilerinin histopatolojik Değerlendirmesi . Üroonkoloji Bülteni Eylül 2005 (3) : 3-8
58. Cancer. American Cancer Society National Conference on Prostate Cancer San Francisco, California February 1992: 13-15
59. Kojima M., Babaian R. : Algorithms for early detection of prostate cancer, current state of the 'art'. *Cancer Supplement* 1995: Vol. 75, No 7: 1860-1868
60. Partin AW, Oesterling JE: Review Article: The clinical usefulness of prostate specific antigen. *J Urol* (Update 1994), 152: 1358-1368
61. Oesterling, J. E., PSA.: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1991; 145: 907-923.
62. Chan, D. W., Stewart, S.: Tumor markers. In: *Textbook of clinical chemistry* (ed) Tietz NW. W. B. Saunders Comp, Philadelphia. 1999: 729-740
63. Cohen p., Graves H.C.B., Peehl D.M., et al.: PSA is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75: 1046-1053

64. Eduardo I, Canto and Kevin M. Slavin. Early management of prostate cancer; How to respond to an elevated PSA? *Ann Rev Med* 2002: (53); 355-365
65. Chan, D.W. And Skoll, L.J. PSA: Advances and challenges. *Clin. Chem.*, 1999; 45: 755-756
66. Matthew B. Gretzer, MD, Alan W. Partin, MD, PhD :PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin N Am* 30, 2003: 677-686
67. Özen H., Türkeri L. , Üroonkoloji Kitabı, 1.Baskı. Ankara, Ertem Basım Yayınevi, 2007, s 585
68. Seaman E, Whang M, Olsan CA et al. PSA density; Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am.* 1993; 20:653-63
69. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI .Correlation of minute (0.5 mm or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: Role of Prostate Specific Antigen Density. *J Urol.*2003;170:370-372
70. Amilford W, JWF Cotto and Fc Hamdy Prostatic Specific Antigen : Biology, Biochemistry and available commercial assay *clin Biochem* 2001;38; 633-651
71. Zheng YX, Xie PL, Wang YY et al. The use of Prostate Specific Antigen Density in detecting prostate cancer in Chinese men with PSA levels of 4-10 ng/mL. *J. Cancer Res. Clin Oncol* (2008) 134:1207-1210
72. Kırkalı G. Haklar G. Prostat Spesifik Antijen, Arslan D. (editör). *Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi* 2000: 255-264
73. Oesterling JE., Jacobsen, SF., Chute CG., Guess HA., Lieber MM.: Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *J.A.M A.*, 270, 860 (1993).
74. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease a prospective multicenter clinical trial *JAMA* 1998: (279); 1542-1547
75. Carter HB, Partin AW: Diagnosis and staging of prostate cancer; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ(eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2519-2537.

76. Lee F, Littrup PJ, Top-Pedersen ST: Comparison of transrektal US and DER for screening. *Radiology* 1988; 168: 389-394
77. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr ve ark: Prostat cancer detection in a clinical urolojical practice by ultrasonografi, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143 1146-1154.
78. Mettlin C, Murphy GP, Lee F ve ark: Characteristics of prostat cancer detected in a multimodality early detection program. *Cancer* 1994; 72: 1701-1708
79. Weaver RP, Noble MJ, Weigel JW, Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. *J Urol* 1991; 145:516-518.
- 80.Lippman HR, Ghiatas AA, Sarosdy MF: Systematic transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy after negative digitally directed prostate biopsy. *J Urol* 1992; 147: 827-829.
- 81.Filderman PS, Jacobs SC: Prostatic ultrasound in patient without a rectum. *Urology* 1994 43(5):722-724
- 82.Seaman EK, Sawzuck IS, Fatal M, Olsson CA, Shabsig R: Transperineal prostate needle biopsy guided by transurethral ultrasound in patients without rectum. *Urology* 1996;47(3)353-355
83. Kelly IM, Less WR, Rickards D Prostate cancer and role of color Doppler US 1993; 189: 153-156.
84. Smith RC, Sudakoff GS, Rukstalis DB, Brendler CB: Early experience with color Doppler imaging during transrectal ultrasound imaging of prostatic fossa following prostatectomi. *J Urol* 1995; 153(suppl): 501.
- 85.Littrup PJ, Kane RA, Williams CR ve ark: Determination of prostate volume with TRUS for cancer screening: Part 1: Comparison with PSA assays. *Radiology* 1991; 178: 537-542
86. Terris MK ve Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 1987; 145: 984.
87. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ: Cost effective prostate cancer detection. *Cancer* 1994; 74: 3146-3158

88. Watanabe H: Transrectal sonography: A personal review and recent advances. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 137:75-78.
89. Rifkin MD: Prostate imaging. *Radiology* 1987; 165-200
90. Resnick MI, Willard JW, Boyce WH: Recent progress in ultrasound of bladder and prostate. *J Urol* 1977; (4): 444-446.
91. Rifkin MD, Friedland GW, Shortliffe L: Prostatic evaluation by transrectal ultrasonography: Detection of carcinoma. *Radiology* 1986; 158: 85-90.
92. Salo JO, Ranniko S, Makinen J ve ark: Echogenic structure of prostatic cancer imaged on radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1987; 10: 1-9.
93. Miller GJ: Histopathology of prostate cancer: Prediction of malignant behavior and correlation with ultrasonography. *Urology* 1989; 33: 18-26.
94. Shinohara K, Scardino PT, Carter SC ve ark: Pathologic basis of the sonographic appearance of normal and malignant prostate. *Urol Clin North Am.* 1989; 16: 675-691.
95. Lee FR, Gray JM, McLeary RD ve ark: Prostatic evaluation by transrectal sonography: Criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology* 1986; 158: 91-95.
96. Carter HB, Hamper UM, Sheth S ve ark: Evaluation of transrectal ultrasound in early detection of prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1008-1010.
97. Danhert WF, Hamper UM, Eggleston JC ve ark: Prostatic evaluation by transrectal ultrasound with histopathologic correlation: The echogenic appearance of early carcinoma. *Radiology* 1986; 158: 97-102.
98. Ellis WJ ve Brawer MK: Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? *J Urol* 1995; 153: 1496-1498.
99. Ellis WJ, Chetner M, Preston S ve ark: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum PSA, PRM and TRUS. *J Urol* 1994; 152: 1520-1525.
100. Lange PH, Brawer MK: Prostatic acid phosphatase and PSA in the era of transrectal ultrasonography. *Diagnostic Ultrasound of prostate* (Ed.) Resnick MI, Watanabe H, Karr JP Bethesda, Elsevier Science Publishing Co, 1989.
101. Lee F, Torp-Pedersen ST, McLeary MD: Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989 16: 663-673.

102. Billebaud T, Silbert A, Dauge MC ve ark: The value of ultrasound guided multiple systematic biopsies in the early diagnosis of cancer of the prostate. *Ann Urol* 1990; 24: 524-529.
103. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL ve ark: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324(17): 1156-1161.
104. Keetch DW, Catalona WJ, Ratliff TL ve ark. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. *J Urol* 1994; 151(6): 1571-1574.
105. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J ve ark: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147(3 pt 2): 841-845.
106. Fieshner NE, Fair WR: Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1997 ; 157(2):556-558
107. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aranson S, Nachabe M Outcome of sextant biopsy according to gland volume *Urology* 1997 ,49:55
108. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995 ; 45 (1): 2-11
109. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL ve ark: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1997; 157(1): 199-203.
110. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB ve ark: Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of the prostate cancer. *Urology.* 2001; 57(6): 1112-1116.
111. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V ve ark: Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection: *J Urol.* 1998;160(6 pt): 2111-2114.
112. Bauer JJ, Zeng J, Weir J ve ark: Three dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer: *Urology* 1999; 53(5): 961-967.
113. Bauer JJ, Zeng J, Zhang W ve ark: Lateral biopsies added to the traditional sextant prostate biopsy pattern increases the detection rate of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000; 3(1): 43-46.

114. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K ve ark: A comparative analysis of sextant and an extended 11 core multisite directed biopsy strategy: J Urol. 2000; 163(1): 152-157.
115. Naughton CK, Miller DC, Mager DE ve ark: A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection: J Urol. 2000; 164(2): 388-392
116. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS ve ark: Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores: J Urol. 2000; 163(1): 168-171.
117. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V ve ark: The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial: J Urol. 2000; 163(1): 163-167.
118. Gore JL, Sahirat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, slawin KM. Optimal combinations of sextant and lateraly directed biopsies fort the detection of prostate cancer J Urol 2001; 165: 1554-9
119. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toub Blanc M, Boccon- Gibod L. Extensive biopsy protocol improves detection rate of prostate cancer JUrol 2000, 164: 393-6
120. Chen ME, Johnston D, Tang K Detailed mapping of prostate carcinoma foci. Biopsy strategy implications. Cancer 2000: 89: 1800-9
121. Manabu K, Hiromi U, Hiroki W et al. Determination of reference values for total PSA, F/T PSA, PSAD according to prostatic volume in Japanese prostate cancer patients with slightly elevated serum PSA levels. Japanese Journal of Clinical Oncology 1999; 29(12)617-622

