

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. ÜROLOĞİ KLİNİĞİ**

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA TRANSREKTAL BİYOPSİ
ÖRNEKLEME SAYISI ÜZERİNDE HASTA YAŞI, PSA DEĞERİ VE
PROSTAT AĞIRLIĞININ ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN

Tez DanıŐmanı
Doç. Dr. Ali Fuat ATMACA

Ankara, 2012

ÖNSÖZ

Üroloji ihtisasım boyunca teorik ve pratik eğitimlerimi aldığım, eşsiz bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tüm fikirlere açık, insanları küçümseyerek özgüvenlerini kaybetmesine neden olmak yerine onları yücelterek; fikri hür, vicdanı hür yeni nesiller yetiştirmesine vesile olan klinik şeflerim, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mevlana Derya Balbay ve Doç. Dr. Ali Fuat Atmaca'ya; bilgi ve birikimlerini bizlere aktarırken uzman asistan ilişkisinden daha çok abi kardeş ilişkisi içerisinde olduğumuz klinik uzmanlarımız sayın Op. Dr. Ziya Akbulut, Op. Dr. Ahmet Tunç Özdemir, Op. Dr. Serkan Altınova ve Doç. Dr. Abdullah Erdem Canda'ya; çömezliğim boyunca beni koruyup kollayan, üzerlerimde çok büyük emekleri olan değerli ağabeylerim sayın Op. Dr. Mehmet Tuzlalı, Op. Dr. Alper Çağlayan, Op. Dr. Durmuş Alparslan Demirci, Op. Dr. Metin Kılıç, Op. Dr. Muhammet Fuat Özcan, Op. Dr. Engin Duran, Op. Dr. Bayram Doğan ve Op. Dr. Erem Asil'e; ihtisasım boyunca hayatın her konusunda kendisinden önemli bilgiler edindiğim, yoluma ışık tutan değerli ağabeyim Op. Dr. Ege Can Şerefoğlu'na; birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarım sayın Dr. Egemen İşgören, Dr. Bahri Gök, Dr. Muhammet Ersagun Arslan ve Dr. Özer Ural Çakıcı'ya; cerrahinin bir ekip işi olduğu ve onlarsız bu işlerin asla yürümeyeceği ameliyathane hemşirelerimiz sayın Hatice Ulu, Beyhan Mercimek, Gül Yıldırım ve Türkan Ordu'ya, klinik sorumlu hemşiremiz sayın İlkay Kıymaz'a ve onların nezdinde tüm klinik sağlık memurları, yardımcı sağlık personeli ve klinik sekreterlerine teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen; benim bugünlere gelmemde harcamış oldukları emekleri paha biçilemez olan sevgili annem Cemile Çimen ve sevgili babam Mehmet Çimen'e sonsuz teşekkür eder, hayatımdaki anlam ve değerlerini ifade etmek adına yazmış olduğum bu tezi onlara ithaf ederim.

Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Prostat kanseri epidemiyolojisi	1
1.2. Prostat kanseri sınıflaması	3
1.3. Tarama ve erken tanı	5
1.4. Tanı	8
1.4.1. Parmakla rektal muayene (PRM)	8
1.4.2. Prostat spesifik antijen (PSA)	9
1.4.2.1. Yaşa ve ırka özgü PSA	11
1.4.2.2. PSA Dansitesi (PSAD)	11
1.4.2.3. Serbest PSA.....	11
1.4.2.4. Kompleks PSA.....	12
1.4.2.5. PSA hızı (PSAV) ve PSA ikileme zamanı (PSADT)	12
1.4.2.6. Prostat kanser antijen 3 (PCA 3)	13
1.4.3. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)	13
1.5. Prostat biyopsileri	14
1.5.1. Tekrar biyopsileri	15
1.5.2. Saturasyon biyopsileri	16
1.5.3. Tanısal prostatın tranüretal rezeksiyonu (TURP)	17
1.5.4. Seminal vezikül biyopsisi	17
1.5.5. Transizyon zone biyopsisi.....	17
1.5.6. Alınması gereken parça sayısı ve yerleri	17
2. MATERYAL VE METOD	21
2.1. Hasta popülasyonu	21

2.2. TRUS ve prostat biyopsisi	21
2.3. İstatistiki yöntemler.....	23
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	34
5.SONUÇLAR	38
6. KAYNAKLAR	39
7. ÖZGEÇMİŞ	54



ÖZET

Prostat kanseri (PCa) günümüzde erkek toplumunu ilgilendiren sağlık problemlerinin başında gelmektedir. PCa tanısında transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi altın standarttır. Bu çalışmada 6-8-10 ve 12 kor prostat biyopsi tekniklerinin PCa saptama oranlarını belirleyerek alınması gereken optimal parça sayısını ve bu sayı üzerine hasta yaşı, PSA değeri ve prostat ağırlığının etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Şubat 2005 – Ocak 2011 arasında PSA > 2,5 ng/ml ve/veya parmakla rektal muayenede anormal bulgularla transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi alınan 2033 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan başlangıç prostat biyopsisi olarak 12 kadran prostat biyopsisi alınan 1131 (%55,6) tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların sonuçları Hodge ve arkadaşlarının tarif ettiği 6 kor, Presti ve arkadaşlarının tarif ettiği 8 kor ve Gore ve arkadaşlarının tarif ettiği 10 kor biyopsi tekniğine göre tekrar değerlendirildi. Ayrıca hastalar PSA ($\leq 2,5$ ng/ml, 2,5 - 4 ng/ml arası, 4 – 10 ng/ml arası ve 10 ng/ml üzeri) , yaş (≤ 50 yaş, 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve >70 yaş) ve prostat ağırlığına (≤ 40 gr, 40-80 gr arası, >80 gr) göre alt gruplara ayrılarak biyopsi tekniklerinin sensitiviteyi değerlendirildi.

Prostat biyopsisi yapılan hastaların yaş ortalaması $64,62 \pm 7,95$ yıl, PSA ortalaması $12,63 \pm 24,01$ ng/ml, prostat hacimleri ortalama $62,57 \pm 30,39$ gr , prostat spesifik antijen dansite (PSAD) ortalamaları $0,36 \pm 2,88$, transizyonel zone PSAD ortalamaları $0,72 \pm 1,71$, ortalama serbest / total PSA (f/t PSA) oranları $0,21 \pm 0,12$ olarak bulunmuştur. Prostat biyopsisi yapılan 236 (%20,9) hastada PCa tespit edildi. Bu popülasyonda eğer 6 kadran, 8 kadran ve 10 kadran prostat biyopsisi alınmış olsaydı sırasıyla 186 (%16,4), 227 (%20,1) ve 231 (%20,4) hastada kanser tespit edilmiş olunacaktı. Tüm popülasyonda 12 kor biyopsi tekniği ile 10 kor biyopsi tekniği arasında kanser saptama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış ($p= 0,0625$) , 8 kor ve 6 kor biyopsi tekniğinden üstün olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p= 0,0039$, $p<0.0001$). Düşük prostat hacmine sahip (<40 gr), yüksek PSA değeri (>10 ng/ml) olan ve ileri yaştaki hastalarda (>70 yaş) 8 kor biyopsi tekniği uygulanabilir gözükmektedir (sırasıyla sensitiviteyi; %97, %97 ve %97).

Sonuç olarak her ne kadar alınan biyopsi tekniğinin komplikasyonları arttırmadığı gösterilmişse de özellikle yaşlı hastalarda ek komorbidit hastalıkların

olabileceği akılda tutularak işlemin en kısa sürede sonlandırılması açısından 8 kor tekniği bu grupta uygulanabilir gözükmektedir. On kor biyopsi tekniği 12 kor biyopsi tekniği ile benzer sonuçlara sahiptir. Klasik 6 kor biyopsi tekniği kanser saptama bakımından tüm alt gruplarda yetersiz görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Biyopsi, Duyarlılık, Kor sayısı



SUMMARY

Prostate carcinoma (PCa) is one of the major health problems of men. Prostate biopsy with the guidance of transrectal ultrasonography is the gold standard technique to detect PCa. The aim of the study was to determine optimal biopsy strategy by evaluating the cancer detection rates of 6-8-10 and 12 core biopsy techniques and influence of PSA, prostate volume and patient ages on optimal biopsy strategy.

In this retrospective study, between February 2005- January 2011, 2033 men with PSA level greater than 2,5 ng/ml and / or abnormal digital rectal examination underwent prostate biopsy. Of these patients 1131 (55,6%) underwent 12 core initial prostate biopsy included. Patients results re-evaluated by 6 core biopsy technique described by Hodge et al, 8 core biopsy technique described by Presti et al and 10 core biopsy technique described by Gore et al. Additionally patients divided subgroups by PSA ($\leq 2,5$ ng/ml, between 2,5 - 4 ng/ml, between 4 – 10 ng/ml ve >10 ng/ml), age (≤ 50 , between 50 – 60 years, between 60 – 70 years, >70 years) and prostate volume (≤ 40 gr, between 40 - 80 gr, >80 gr) and the sensitivity of these biopsy techniques was also evaluated in these subgroups.

The mean age $64,62 \pm 7,95$ years, mean PSA value was $12,63 \pm 24,01$ ng/ml, mean prostate volume was $62,57 \pm 30,39$ gr , mean prostate specific antigen density (PSAD) was $0,36 \pm 2,88$, mean transition zone PSAD was $0,72 \pm 1,71$, mean free / total PSA (f/t PSA) was $0,21 \pm 0,12$. Cancer detected in 236 (20,9%) patients. Cancer detection rates in 6 core, 8 core and 10 core biopsy techniques was 16,4%, 20,1% and 20,4% respectively. There was no significant difference in the cancer detection rate between 12 and 10 core biopsy techniques ($p= 0,0625$), on the other hand 12 core biopsy technique has higher cancer detection rate than 8 and 6 core biopsy technique ($p= 0,0039$, $p<0,0001$; respectively). In some conditions such as low prostate volume (<40 gr), high PSA value (>10 ng/ml) and higher ages (>70 years), 8 core biopsy technique can be feasible (sensitivity rates 97%, 97% and 97%, respectively).

Eventhough there is no difference in complication rates between biopsy techniques, to shorten the biopsy time in elder patients who have higher probability of comorbidities, 8 core biopsy technique can be useful in these population. Similar results

was detected between 10 and 12 core biopsy technique. In terms of detecting PCa, 6 core biopsy technique is seen inadequate in any of subgroups.

Key Words: Prostate cancer, Biopsy, Sensitivity, Core number.



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
1.1	Modifiye Gleason derecelendirme şeması	4
1.2	Tekrar biyopsiye karar vermede kullanılan algoritma	16
2.1	12 kadran biyopside alınan örneklerin yerleri ve numaraları	22
2.2	6 kadran, 8 kadran ve 10 kadran biyopside alınan yerlerin şematik gösterimi	23
3.1	Tüm popülasyonda 6, 8 ve 10 kor biyopsi tekniklerinin sensitivitesi.....	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo

1.1	Prostat kanseri 2009 TNM sınıflaması	3
1.2	Farklı PSA seviyelerine göre PRM'nin pozitif prediktif değeri	9
1.3	Düşük PSA değerlerindeki prostat kanseri riski ve yüksek gradeli kanser oranı	10
1.4	Yaşa bağlı PSA	11
1.5	Tekrar biyopsiyi öngörmeye total PSA, serbest PSA oranı, PSAD ve TZ-PSA değerlerinin eşik değerleri, sensitivite ve spesifitesi	16
1.6	Farklı hacimlerdeki tümör dokusunun %90 kesinlik ile tespiti için farklı prostat hacimlerinden alınması gereken biyopsi sayıları	19
1.7	Viyana nomogramı	20
3.1	Demografik özellikler	26
3.2	Kadranlara göre PCa tespit edilen toplam kadran sayısı ve yüzdeleri	27
3.3	Biyopsi tekniklerine göre kanser saptama oranları	27
3.4	PSA alt gruplarında 6 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	29
3.5	PSA alt gruplarında 8 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	29
3.6	PSA alt gruplarında 10 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	29
3.7	Yaş alt gruplarında 6 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	30
3.8	Yaş alt gruplarında 8 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	30
3.9	Yaş alt gruplarında 10 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	30
3.10	Prostat ağırlığına göre ayrılan alt gruplarda 6 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	31
3.11	Prostat ağırlığına göre ayrılan alt gruplarda 8 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	31
3.12	Prostat ağırlığına göre ayrılan alt gruplarda 10 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

PCa	:	Prostat kanseri
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
HPC1	:	Hereditary Prostate Cancer
TNM	:	Tümör, nod, metastaz
PSA	:	Prostat spesifik antijen
RP	:	Radikal prostatektomi
PLCO	:	Prostate, Lung, Colorectal and Ovary
ERSPC:		European Randomized Screening for Prostate Cancer
PRM	:	Parmakla rektal muayene
TRUS	:	Transrektal ultrasonografi
BPH	:	Benign prostat hiperplazisi
PSAD	:	Prostat spesifik antijen danstesi
sPSA	:	Serbest PSA
PSAV	:	PSA hızı
PSADT:		PSA ikilenme zamanı
PCA 3	:	Prostat kanser antijen 3
ASAP	:	Atipik küçük asiner proliferasyon
PİN	:	Prostatik intraepitelyal neoplazi
Tz	:	Transizyonel zon
Tz- PSA:		Transizyonel zon PSA
Tz –PSAD	:	Transizyonel zon PSAD
TURP	:	Prostatın transüretal rezeksiyonu
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme

1. GENEL BİLGİLER

1.1) Prostat kanseri epidemiolojisi:

Prostat kanseri (PCa) günümüzde erkek toplumunu ilgilendiren sağlık problemlerin başında gelmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) erkeklerde en sık saptanan visceral organ malign neoplazmi 1984 yılından bu yana PCa'dır. PCa visceral organ malign neoplazilerin üçte birini oluşturur (2). ABD'de 2006 yılında 234.460 yeni PCa tanısı konmuştur (3). Avrupa'daki durum ABD'den farklı değildir. Avrupa'da PCa erkeklerdeki tüm kanserlerin %18,1'ni oluşturmakta, akciğer ve kolorektal kanserlerden daha çok görülmektedir (4). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Kontrol veritabanı kullanılarak yapılan çalışmada ise erkeklerde akciğer kanserinden (52,73/100000) sonra en sık görülen ikinci kanser (24,33/100000) olduğu tespit edilmiştir (5).

PCa erkeklerdeki kanser ölümlerinin ikinci en sık sebebidir (6). Buna ek olarak 1985'ten günümüze bir çok ülkede PCa'dan dolayı ölümler artmaktadır. Bu durum PCa'nın yaygın olarak görülmediği ülkeler için de geçerlidir (7).

PCa daha çok ileri yaşlardaki erkekleri etkilemektedir. Yeni tanı alanların %75'i 65 yaşın üzerindeki erkeklerdir (8). ABD'de 1992-2005 yıllarını kapsayan kanser vakalarında 66-99 yaş aralığında tanı konulan kanserler arasında PCa %18,81'lik oranıyla ilk sırada yer almaktadır (9). Bu nedenle yaşlı popülasyonun daha fazla olduğu gelişmiş ülkelerde daha büyük bir sağlık sorunudur ve yine aynı sebeple gelişmiş ülkelerdeki erkek kanserlerinin %15'i PCa iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %4'tür (10).

PCa'nın görülme sıklığında ülkeler ve bölgeler arasındaki farklılığı sadece yaşla ilişkilendirmemek gerekir. Genetik ve çevre faktörü de ileri yaş gibi PCa için ispatlanmış risk faktörleridir (1). Eğer birinci derece akrabalarında 1 kişide PCa varsa risk 2 kat, 2 ya da daha fazla kişide varsa risk 5-11 kat artmaktadır (11,12). PCa insidansı ABD ve Kuzey Avrupa'da yüksek, Güneydoğu Asya'da ise düşüktür (7). Bununla birlikte PCa insidansının düşük olduğu Japonya'dan insidansın daha yüksek görüldüğü Hawaii'ye göç PCa riskini artırmakta, ABD'ye göç ise PCa riskini artırmakla kalmayıp risk Amerikalılarla benzer düzeye gelmektedir (13). Bu bulgular ışığında diyet alışkanlıkları, cinsel ilişki alışkanlıkları, alkol tüketimi, ultraviyole ışınlarla maruziyet ve

mesleki maruziyet gibi dış etkenlerin PCa etyolojisinde önemli olduğu düşünülmüştür (14).

PCa'nın %10 kalıtsal olduğu kabul edilmektedir (11). Bu epidemiyolojik bulgular PCa hikayesi olan ailelerin etkilenen fertlerinde sorumlu olan geni tanımlamak için bir takım çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Bu çalışmalarda 1. kromozomun uzun kolunda otozomal dominant geçiş gösteren (1q24-25) ve HPC1 (*Hereditary Prostate Cancer*) geni olarak adlandırılan hassas bir alan tanımlanmıştır (15). Ciddi PCa hikayesi olan İsveçli ailelerde HPC1 geni hastalığı 65 yaşından önce ortaya çıkanların neredeyse tamamında saptanmıştır (16). Yine bu gene sahip olan ailelerde 5 ya da daha fazla aile ferdinin etkilendiği gösterilmiştir (17). PCa'nın erkek kardeşi hasta olanlarda, babası hasta olanlara göre daha sık olabileceği gözlemine dayanarak araştırmacılar X kromozomunun uzun kolunda (Xq 27-28) hassas bir alan, HPCX genini tanımlamışlardır (18). HPCX geninin ailesel kanserlerin %16'sından sorumlu olduğuna inanılmaktadır.

1.2) Prostat Kanseri Sınıflaması:

Tablo 1.1'de PCa'nın 2009 TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sınıflaması gösterilmiştir (19).

Tablo 1.1: PCa 2009 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümörün kanıtı yok

T1 Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokunun % 5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b Rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması (örn., yükselmiş prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi nedeniyle)

T2 Prostat'ta sınırlı tümör¹

T2a Bir lobun yarısını veya daha azını kapsayan tümör

T2b İki lobu birden kapsamayan yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör

T2c Her iki lobu kapsayan tümör

T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör²

T3a Mikroskopik mesane boynu tutulumunu da kapsayan ektrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)

T3b Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş

T4 Tümör fiske veya seminal vezikülün dışındaki komşu yapılara yayılmış: Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, veya pelvik duvar

N – Bölgesel lenf nodları³

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M – Uzak Metastaz⁴

MX Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak Metastaz

M1a Bölgesel olmayan lenf nod(ları)

M1b Kemik (lere)

M1c Diğer alan (lar)

¹ Tümör iğne biyopsisi ile tek veya her iki lobta saptanmış, ama palpasyon veya görüntüleme ile saptanamamış ise T1c olarak sınıflandırılır.

² Prostatik apekse veya kapsül içine invazyon (kapsülü aşmamış) T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.

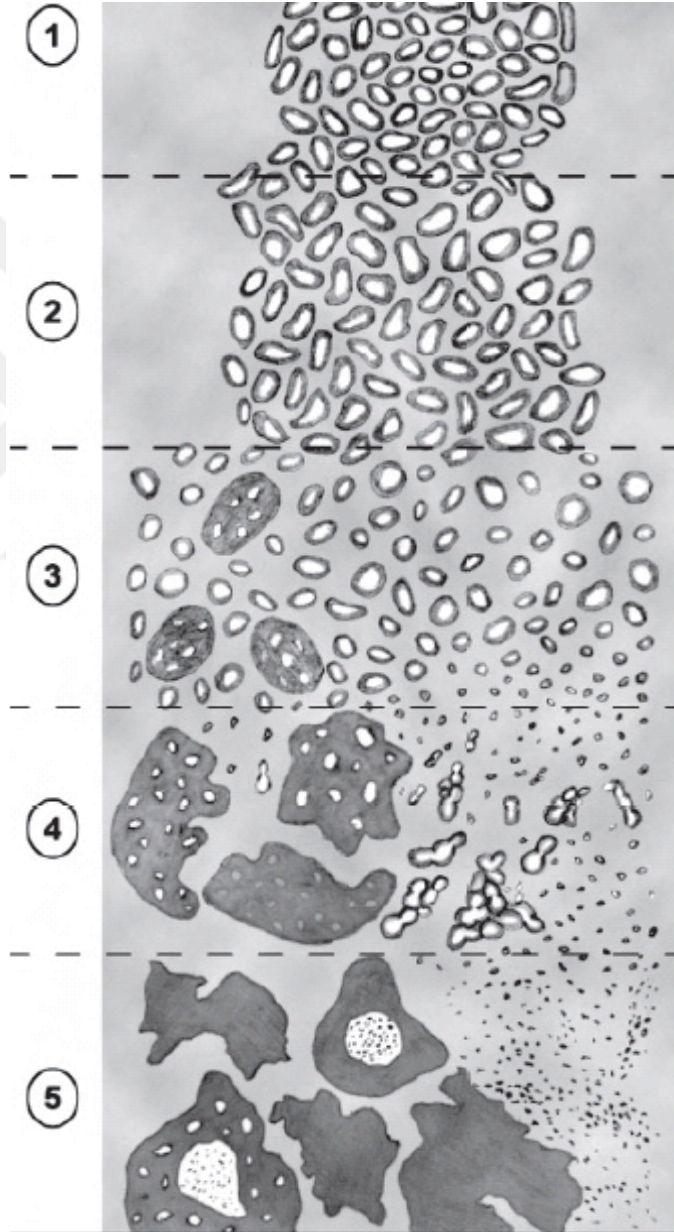
³ 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz 'pN1mi' olarak gösterilebilir.

⁴ Birden fazla metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır.

Gleason skorlama sistemi prostat adeno karsinomlarının derecelendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir (20) ve ilk kez adını aldığı Donald Gleason ve arkadaşları tarafından 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

Bu sistemde tümörün yapısal diferansiasyonu temel alınır. Yapısal diferansiasyon 5 patern altında toplanmıştır (21, 22).

Gleason Patern



Şekil 1.1. Modifiye Gleason derecelendirme şeması.

Am J Surg Pathol 29(9),2005:1228-1242'den alınmıştır.

Grade 1: Sıkı sıkıya bir araya gelmiş, tek tek duran üniform, yuvarlak-oval, orta büyüklükte (patern 3'den daha geniş) glandlardan oluşan iyi sınırlı nodüller şeklinde görülür.

Grade 2: Patern 1'e benzer ancak, daha kötü sınırlıdır. Tümör nodülünün çevresinde minimal infiltrasyon bulunabilir. Glandlar daha gevşek yerleşimlidir, patern 1'deki kadar üniform değildir.

Grade 3: Ayrı glandüler birimler, non-neoplastik asiniler arasında infiltrasyonlar, şekil ve büyüklük farklılıkları, düzgün sınırlı küçük kribriform tümör nodülleri ve patern 1 ve 2'den tipik olarak daha küçük glandlar şeklinde görülür.

Grade 4: Kötü sınırlı, düzensiz şekilli, geniş kribriform yapıların olduğu, lümenleri zor seçilebilen glandlardan oluşur. Renal hücreli karsinomaya benzeyen hipernefromatoid patern de bu dereceye dahil edilmiştir.

Grade 5: Glandüler diferansiasyonun olmadığı solid alanlar, kordonlar, şeritler ve tek tek hücreler görülür. Ayrıca santral nekroz etrafında papiller, kribriform veya solid kitle olan komedokarsinom şeklinde görülür.

Gleason skoru en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla (Gleason 3+4=7 gibi) elde edilir. Eğer tek bir patern görülürse Gleason skoru kendisiyle toplanmasıyla (Gleason 3+3=6 gibi) elde edilir. Gleason iki dereceden fazla patern içeren tümörlerde Gleason skoru biyopsi örneklemeleri ve radikal prostatektomi (RP) materyali örneklemelerinde farklılık göstermektedir. İğne biyopsilerinde en sık paternden sonra görülen en kötü diferansiye patern biyopsi materyalinde %5'ten az görülse bile ikincil olarak yazılmalıdır (23). RP materyalinde ise tümörün %5'inden az yer kaplayan yüksek dereceli (Gleason 4 veya 5) tümör bulunursa Gleason skoru primer ve sekonder paternlerin toplamıyla elde edilmeli, yüksek dereceli tümör ise tersiyer patern olarak patoloji raporunda belirtilmelidir. Tersiyer patern %5'den fazla yer kaplıyorsa Gleason skoru primer ve tersiyer tümör toplamıyla elde edilir. Tersiyer patern patolojik evreyi ve ilerleme hızını etkilemektedir (24).

1.3)Tarama ve Erken Tanı

Toplum ya da kitle taraması ile risk altındaki asemptomatik erkeklerin incelenmesi tanımlanmaktadır. Tarama sıklıkla araştırma çalışmalarının desteği ile bir

araştırmacı tarafından başlatılır. Buna karşın erken tanı bireysel olguların bulunmasını sağlar. Erken tanı ve taramanın ana değerlendirme ölçütü iki yönlüdür:

- 1- PCa spesifik mortalitenin azaltılması. Ne daha fazla kanser saptamak ne de sağkalım amaç değildir. Çünkü sağkalım ağırlıklı olarak tanıdaki gecikme zamanından etkilenmektedir.
- 2- Yaşam süresi içerisinde yaşam kalitesine sağlayacağı kazanç olarak önemlidir (1).

Sanayileşmiş ölkelerde prostat kanserine bağlı ölüm sıklığı ölkeden ölkeye geniş bir farklılık göstermektedir (25). PCa'ya bağlı mortalite oranları, ABD, Avusturya, İngiltere ve Fransa'da düşme eğilimindedir (25). İsveç'te tanı koymaya yönelik çabaların artmasıyla birlikte öldürücü olmayan tümörlerin daha fazla tanı almasına bağlı olarak 5 yıllık sağkalım oranları 1960'tan 1988'e artış göstermiştir (26). Ancak bu bulgu Hollanda'da yapılan benzer bir çalışmada doğrulanmamıştır (27). ABD'de son zamanlarda mortalitenin azalması geniş agresif tarama programlarına bağlanmakta ancak prostat spesifik antijen (PSA) taramasının bu azalmaya neden olduğuna dair kesin bir kanıt ta bulunmamaktadır (28).

Avusturya'nın Tyrol bölgesinde yapılan randomize olmayan bir tarama projesi, taramanın PCa'deki mortalite oranını azalttığı hipotezini desteklemektedir. PCa mortalite oranının Tyrol'de Avusturya'nın diğer bölgelerine göre %33'lük bir oranla daha düşük olması, Tyrol'deki erken tarama programı ve ücretsiz tedaviyle açıklanmıştır (29). Buna ek olarak Kanada'da aktif prostat kanseri taramasına randomize olan erkeklerde daha düşük mortalite oranları olduğunu ileri sürölmektedir (30) ancak yine aynı bölgeden yapılan başka bir çalışmada taramanın mortalite oranlarını düşürmediği iddia edilmiştir (31). Yine bazı çalışmalar taramaya bağlı olumlu bulguları yalanlamaktadır. ABD'de yüksek oranda taranmış nüfusa sahip olan Seattle şehri ile düşük oranda taranmış nüfusa sahip olan Connecticut şehirlerindeki karşılaştırılmalı çalışmada, PCa mortalite oranında fark bulunamamıştır (32).

PCa taramasının etkinliğini doğru bir şekilde değerlendirmek için randomize, prospektif ve uzun dönemli sonuçlara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda 2 çalışmanın sonuçları 2009 yılında yayınlandı; ABD'de PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) çalışması ve Avrupa'da ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) çalışması.

PLCO çalışmasında 76,693 erkek; yıllık PSA ve parmakla rektal muayene'nin (PRM) olduğu tarama grubu yada standart bakımın olduğu kontrol grubu olarak 2 gruba ayrılmıştır. Yedi yıllık takipler sonucunda PCa insidansı tarama grubunda 100,000'de 116 (2,820 kanser), kontrol grubunda 100,000'de 95 (2,322 kanser) olarak bulunmuştur (*rate ratio* 1,22). Ölüm insidansı tarama grubunda 100,000'de 2,0 (50 ölüm), kontrol grubunda 100,000'de 1,7 (44 ölüm) olarak tespit edilmiştir (*rate ratio* 1,13). Verilerin 10 yıllık sonuçlarının %67'si tamamlanmıştır ve bu bulgularla uyumlu devam etmektedir. Bu sonuçlar ışığında PLCO çalışma grubu PCa ile ilişkili mortalite oranının çok düşük olduğuna ve çalışmadaki gruplar arasında PCa ile ilişkili mortalite açısından anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır (33).

ERSPC çalışmasında ise yaşları 55 ila 69 arasında, 7 ülkeden toplam 162.243 erkek her 4 yılda ortalama 1 kez PSA kontrolünün yapıldığı tarama grubu ve taramanın yapılmadığı kontrol grubu olmak üzere 2 farklı gruba ayrılmıştı. Ortanca 9 yıllık sonuçlarda PCa kümülatif insidansı tarama grubunda %8,2, kontrol grubunda %4,8 olarak bulunmuştu. Tarama grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında, PCa'den ölümün *rate ratio*'su 0,8 olarak bulunmuştu. Mutlak risk farkı 1,000 erkekte 0,71 olarak bulunmuştur. Bu PCa'den 1 ölümü önlemek için 48 PCa vakası tedavi etmeniz ve bunun için 1410 erkeği taramanız gerektiği anlamına gelmektedir. Bu sonuçlar ışığında ERSPC çalışma grubu PSA tabanlı taramanın PCa'den ölümü %20 oranında azalttığı ancak yüksek gereksiz tanı riskiyle ilişkili olduğu kanaatine varmışlardır (34).

Her iki çalışma da önemli ölçüde dikkat çekmiş ve yorumlar almıştır. Mesela PLCO çalışmasında hastaların uyumu PSA testi için %85 ve PRM için %86'da kalmıştır. Bununla birlikte kontrol grubundan ilk %40 hasta tarama grubuna kaymış ve bu oran 6. yılda %52'ye çıkmıştır. Aynı şekilde PRM için bu oranlar sırasıyla %41 ve %46'dır. Bununla birlikte prostat biyopsi uyum oranı sadece %40-52 arasında kalmıştır, bu oran ERSPC çalışmasında %86'dır. Bu nedenlerle PLCO çalışması büyük olasılıkla taramanın PCa mortalitesi üzerinde etkili olup olamayacağını söyleyemeyecektir.

Bu 2 büyük randomize çalışmaya dayanarak, ürolojik camianın bir çoğu PCa için yaygın kitle taramalarının şu an için uygun olmadığını düşünmektedirler. İki önemli nokta açıklığını ve sınırlılığını sürdürmektedir.

- 1- Hangi yaşta erken tanı başlamalı?
- 2- PSA ve PRM için zaman aralığı ne olmalı?

Başlangıç PSA taramasının 40 yaşında yapılması ve sonraki tarama aralığının buna göre belirlenmesi önerilmektedir (35). Başlangıç PSA değeri ≤ 1 ng/ml olan erkeklerde 8 yıllık tarama zamanının yeterli olduğu belirtilmektedir (36). PCa'dan ölme risklerinin düşük olması nedeniyle başlangıç PSA değeri ≤ 3 ng/ml olan 75 yaş üzerindeki erkeklere başka PSA testi yapılması önerilmemektedir (37).

1.4) Tanı

PCa çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan geç semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. Yine hastalığın periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı, erken evre PCa'lı hastaların çoğu asemptomatiktir(38).

PCa, genellikle prostatın periferik zonundan kaynaklanır ve bu zon üretraya uzak olduğu için erken evrede alt üriner sistem yakınmaları yoktur. PCa'ya bağlı semptomların varlığı, genellikle hastalığın lokal ileri evre ya da metastatik olduğunu düşündürür. Prostatın üretraya veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve irritatif semptomlara yol açar. Tümörün lokal progresyonu ve ejakülatuar kanalların obstrüksiyonu hematospermiye ve sperm volümünün azalmasına yol açar. Eretil disfonksiyon gelişen hastalarda tümörün kapsül dışına yayıldığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünülmelidir. Metastaz ile iskelet sisteminin tutulması kemik ağrısı, kemik iliğinin tutulması ile de anemi gelişebilmektedir. Pelvik lenf nodlarının invazyonu sonucu büyüyen lenf nodlarının iliak damarlara bası yapması sonucu alt ekstremitelerde ödem gözlenebilir. Daha az sıklıkla, kanser hücrelerinin periüretal lenfatikler boyunca yayılımı retroperitoneal fibrozise sebep olabilir. Ektopik hormon salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagülasyon tespit edilebilmektedir(39).

PCa'nın yavaş ilerlemesi, geç semptom vermesi, PSA'nın klinik kullanımına girmesi ve erken tanıya yönelik çalışmalar nedeni ile PCa tanısında PRM, serum PSA ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUS) kullanılır. Tanı cerrahi örneklerde, prostat biyopsi parçalarında veya ince iğne aspirasyonlarında adenokarsinomun görülmesiyle konulur. Histopatolojik değerlendirme tümörü derecelendirmeye olanak sağlar (1).

1.4.1) Parmakla rektal muayene (PRM): Çoğu PCa prostatın periferik zonunda yerleşmiştir ve 0,2 ml veya daha büyük olduğunda PRM ile tespit edilebilmektedir. PRM'de patoloji saptanması prostat biyopsisi için kesin

endikasyondur (1). Richie ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %18'inde PSA seviyelerine bakılmaksızın sadece PRM ile patoloji saptanarak PCa tanısı konulmuştur (40). PRM sadece tecrübeli hekimlerce yapıldığında benzer bulgular göstermekte, ancak kanserlerin önemli bir oranını kaçırmakta ve kanserlerin çoğunu tedavinin etkinlik ihtimalinin düştüğü daha ileri evrelerde yakalamaktadır (41). RP sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, PRM ile organa sınırlı olduğu düşünülen vakalarda ciddi oranda ekstrakapsüler yayılım olduğu görülmüştür (42). Stamey ise 3 cc'den küçük tümörlerin %18'inde ekstrakapsüler yayılım olduğunu göstermiştir ve bu boyuttaki tümörleri PRM ile tespit etmek zordur (43). PRM'nin pozitif prediktif değeri yaşa, ırka ve PSA seviyesine göre değişir (44,45). PRM'nin pozitif prediktif değeri PSA seviyeleri 2 ng/ml'ye kadar olan hastalarda %5-30 arasında değişmektedir (44) (Bkz Tablo 1.2).

Tablo 1.2. Farklı PSA seviyelerine göre PRM'nin pozitif prediktif değeri.

PSA (ng/ml)	PRM için PPV (%)
0-1	5-8
1,1-2,5	14-37
2,6-4	29-50

PRM = parmakla rektal muayene; PPV = pozitif prediktif değer; PSA = prostat-spesifik antijen.

Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999;161:835.

Şüpheli PRM bulgusuna sahip olan hastalara PSA sonuçlarına bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmelidir (1).

1.4.2) Prostat Spesifik Antijen (PSA): PSA seviyesinin ölçümü prostat kanseri tanısında bir devrim yaratmıştır (46). PSA organ spesifik olup kanser spesifik değildir (1). PSA kallikrein benzeri bir serin proteaz olup, 19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan, moleküler kitlesi 33.000 Dalton olan, neredeyse tamamına yakını prostat epitelyal hücrelerinden salgılanan ve seminal sıvının likefaksiyonundan sorumlu tek zincirli bir glikoproteindir (47,48). PSA prostat dışında az oranda endometriumda, meme dokusunda, anne sütünde, adrenal tümörlerde ve renal hücreli karsinomda bulunur (49). PSA salgılandığı epitelin kolumnar luminal hücrelerinden sistemik

dolaşıma geçmek için prostat bazal hücreleri, prostat bazal membranı, prostatik stromayı, kapiller bazal membranı ve endotelial hücrelerini içeren bariyeri geçmek zorundadır (50). Bu durum benign prostat hiperplazisi, prostatit ve PCa gibi prostat hastalıklarında da gerçekleşebileceği gibi, prostat masajı veya prostat biyopsisi gibi prostat manuplasyonları sonrasında da izlenebilir (46). Bağımsız bir değişken olarak PSA seviyesi, PRM veya TRUS ile saptanan şüpheli bulgulardan daha iyi bir kanser belirtecidir (51).

PSA ölçümü için piyasada çok farklı test kitleri mevcut olup yaygın olarak kabul edilmiş uluslararası bir standart henüz yoktur (52). PSA seviyesi zincirleme bir parametredir; yani PSA'nın değeri ne kadar artarsa PCa ihtimali o kadar artmaktadır (53). Ayrıca PSA'nın evrensel olarak kabul edilmiş bir eşik değeri yoktur. Düşük serum PSA düzeylerine rağmen bir çok erkeğin PCa barındırdığı ABD'deki bir çalışmada gösterilmiştir (Bkz tablo 1.3) (54).

Tablo 1.3. Düşük PSA değerlerindeki prostat kanseri riski ve yüksek gradeli kanser oranı

PSA seviyesi (ng/ml)	Prostat kanseri riski (%)	Yüksek Grade'li Ca (%)
0-0,5	6,6	12,5
0,6-1	10,1	10
1,1-2	17,0	11,8
2,1-3	23,9	19,1
3,1-4	26,9	25

PSA = prostat-spesifik antijen.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004 May 27; 350(22): 2239-46.

Ancak bununla birlikte PSA eşığının düşürülmesiyle hayatı tehdit etmeyen klinik açıdan önemsiz PCa'ların teşhisinin önlenmesi gündeme gelmiştir (55). Klinik olarak önemli fakat palpe edilemeyen prostat kanserleri yakalayacak optimal PSA eşik değerini önerebilmek için henüz yeterli uzun dönem veriler hala bulunmamaktadır (1). İdeal olarak PCa için kullanılacak tümör belirtcinin agresif tümörleri yavaş büyüyen

tümörlerden ayırabilmesi, bu ayrımı da tedavinin olanaklı olduğu zamanda yapabilmesi ve gereksiz biyopsilerden kaçınılmasını sağlamalıdır. Bu nedenle serum PSA değerinin aşağıda belirtilen modifikasyonları erken evre prostat kanseri tanısı koymada PSA'nın özgünlüğünü artırmak için tanımlanmıştır.

1.4.2.1) Yaşa ve ırka özgü PSA: PCa olmadığı durumlarda PSA seviyeleri yaş, ırk ve prostat volümüyle korelasyon gösterir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) olmayan erkeklerde PSA düzeyindeki değişiklik yıllık 0,04 ng/ml iken BPH'sı olan 60-85 yaş arası erkeklerde ise yıllık 0,07-0,27 ng/ml düzeyindedir (56). Yaşa bağlı PSA genç erkeklerde PCa tanı spesifitesini artırmak ve yaşlı popülasyonda önemsiz kanserlerin tespitinden kaçınmak için önerilmiştir (57,58). Yaşa bağlı PSA değerleri tablo 1.4'te verilmiştir (59). Siyah ırkla beyaz ırk karşılaştırıldığında siyah ırkta aynı prostat hacminde daha yüksek serum PSA düzeyleri bulunmuştur (60).

Tablo 1.4. Yaşa bağlı PSA

Yaş	PSA (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993; 270(7): 860-864.

1.4.2.2) PSA Dansitesi (PSAD): PSAD serum PSA değerinin prostat hacmine oranıyla bulunur. PSAD çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Bunlar; prostatın şekli ve boyutundaki değişiklikler, stroma ve epitel oranı farklılıkları, ultrasonografiyi yapan kişinin ölçümündeki ve ultrason cihazındaki farklılıklar olarak sayılabilir (56). Bu yöntemle BPH ile PCa ayrımının yapılabileceği düşünülmüştür (61). PSAD \geq 0,15 olması, PSA değeri 4-10 ng/ml aralığında, rektal muayenesi normal olan erkeklerde PCa için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Ancak PSAD değeri 0,15'ten küçük olan hastaların %50'sinde PCa tanısı atlanabileceği ve PSAD'nin PSA üzerine ek avantaj getirmediği belirtilmiştir (56). Bununla birlikte PSAD eşik değeri 0,1'e indirildiğinde biyopsi tekrarını %31 oranında azaltarak %90 sensitiviteye ulaştığı bildirilmiştir (62).

1.4.2.3) Serbest PSA: Serum PSA'nın büyük bölümü proteinlere bağlı olarak bulunur. Proteinlere bağlı olmayan, serumda serbest olarak bulunan %5'lik kısmı

serbest PSA (sPSA) olarak adlandırılır. Serbest/Toplam PSA (s/t PSA) oranı BPH ile PCa'yı ayırmada en fazla araştırılan ve klinik pratikte en yaygın kullanımı olan parametredir (1). Prostat kanseri olmayan BPH'lı hastaların s/t PSA oranı, PCa'lilerden ve BPH'sı olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu fark PCa'nın en çok kaynaklandığı periferal zon ile BPH'nın en çok kaynaklandığı transizyonel zonda üretilen PSA izoformlarının farklılığından kaynaklanabilir (63-66). Christensson ve arkadaşları, PCa'sı olan ve olmayan hastaları ayırtetmede 0,18 'lik s/t PSA oranının tek başına PSA kullanımından daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir (67). Catalona ve arkadaşları s/t PSA oranının PSA'nın 4-10 ng/ml arasındaki değerlerinde PCa tespitinde bağımsız prediktör olduğunu saptamışlardır (68). Ancak s/t PSA oranının *cut off* değeri prostat boyutlarına bağlıdır (69). Prostatı 40 gr'dan büyük prostatı olan erkeklerde 0,23'lük s/t PSA oranı gereksiz biyopsilerin %31'ni, 0,14'lük s/t PSA oranı ise %76'sını engellemektedir (68). Prospektif çok merkezli çalışmada PRM normal, PSA değeri 4-10 ng/ml , yaşları 50-75 arasındaki erkeklerde s/t PSA oranı 0,25 olarak alındığında kanserlerin %90'nı tanımlanmış ve gereksiz biyopsilerin %20'sinden kaçınılmıştır. Yine aynı çalışmada serbest PSA yüzdesine göre kanser riski de belirlenmiş; serbest PSA yüzdesi %25'ten yüksek ise PCa riski %8, serbest PSA yüzdesi %10'dan küçük değerlerde %56 olarak saptanmıştır (70). Bununla birlikte bu yöntemi uygularken dikkatli olunmalıdır çünkü bir çok faktör s/t PSA değerini etkilemektedir (1). Örneğin sPSA hem +4°C hem de oda ısısında stabil değildir. Buna ilaveten tahlil özellikleri değişkenlik gösterebilir yada eş zamanlı büyük prostatlı BPH dilüsyon etkisiye s/t PSA oranında düşmeye neden olabilir (71). Ayrıca PSA değeri >10 ng/ml olan hastalarda ve PCa nedeniyle takip edilen hastalarda s/t PSA oranını kullanmak klinik olarak faydasızdır (1).

1.4.2.4) Kompleks PSA: Serbest PSA ve PSA ölçümünde olduğu gibi kompleks PSA ölçümünde de PCa'lı hastaların saptanmasında benzer değere sahip olduğu ileri sürülmüştür (72). Bir çok çalışmada tek başına kompleks PSA'nın tek başına PSA'ya, kompleks/total PSA oranının s/t PSA oranına benzer performans sergilediğini ancak s/t PSA oranının daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (73-76).

1.4.2.5) PSA Hızı (PSAV) ve PSA ikileme zamanı (PSADT): Zaman içerisinde PSA ölçümünün 2 farklı metodu vardır. Bunlar:

- PSAV: Serum PSA değerindeki yıllık salt artışıdır (ng/ml/yıl) (77).

- PSADT: PSA'nın zaman içerisindeki üstsel artışını ölçen, bağımlı değişikliği yansıtan yöntemdir (78).

Tekrarlayan ölçümler arasında PSA'daki kısa dönemde görülen değişiklikler öncelikli olarak fizyolojik değişiklikleri akla getirir (79). Bununla birlikte her yıl için 0,75 ng/ml'den daha fazla bir PSA artışının PCa varlığını belirlemede spesifik olduğu Carter ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (77). Bu çalışmada kanserli erkeklerin %72'si kanseri olmayan erkeklerin ise %5'i yılda 0,75 ng/ml'den fazla PSA hızına sahipti. Ancak kanser yakalama sensitivitesine bakıldığında PSA < 4ng/ml için %11, PSA 4-10 ng/ml için %79 olarak bulunmuştur (77). Kanser araştırılmasında yararlı olabilmesi için PSAV'nin minimal takip süresinin 18 ay olması gerektiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (80-81). Buna ek olarak PSA'daki değişikliğin ortalama hızını belirlemek için PSA değerini üç kez tekrarlanması, kanser araştırılması için PSAV doğruluğunu optimize ettiği gösterilmiştir (77,82,83).

Bu iki metodun PCa için tedavi edilmiş hastalarda prognostik bir önemi olabileceği düşünülmüştür (84). Yukarıda bahsedilen çalışmalara rağmen bu yöntemlerin prostat volumü, BPH'dan etkilenmesi, PSA ölçüm aralıklarındaki değişkenlikler ve zaman içerisinde PSAV ve PSADT'deki artmalar ve azalmalar nedeniyle PCa tanısında sınırlı kullanımı vardır (1). Bununla birlikte prospektif çalışmalarda bu yöntemlerin tek başına PSA'ya kıyasla ek bilgiler sağlamadığı gösterilmiştir (85-88).

1.4.2.6 Prostat Kanseri Antijen 3 (PCA3): Prostata spesifik kodlama yapmayan haberci ribonükleik asit (mRNA) işaretçisi olan PCA3 prostat masajından sonra toplanan idrar sedimentinde ölçülür (89). PCA3'ün PSA'ya karşı temel avantajı daha yüksek spesifite ve sensitivite göstermesidir (1). PCA3 değeri pozitif biyopsiler için eğri altındaki alanı hafif ama anlamlı derecede artırır (90), bununla birlikte prostat boyutu yada prostatit durumlarından etkilenmez (91-93). PCA3'ün tümör agresifliğiyle korelasyon gösterdiğine dair çelişkili veriler mevcuttur . PCA3'ün PSA değerleri yüksek ilk biyopsisi negatif erkeklerde PCa'yı belirlemek için potansiyel yararı olmasına rağmen kullanımı hala deneysel olarak kalmıştır (1).

1.4.3 Transrektal Ultrasonografi (TRUS): İlk kez Takashi ve Ouchi tarafından 1963 yılında prostatın değerlendirilmesinde TRUS tekniği tanımlanmıştır (94). PCa'nın TRUS'da ilk hipoekoik görünümü ise Lee ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (95).

TRUS görüntüleri hekim tarafından inceleme anında değerlendirilmelidir. Basılan görüntüler üzerinden yorum yapmak doğruluk oranını düşürmektedir (96).

Pek çok çalışma erken evre PCa lokalizasyonunda TRUS'un yeterli olmadığını göstermiştir (97,98). Flanigan ve arkadaşları TRUS'da kuşkulu görüntülerin olduğu 855 hastanın %18'de tümör olduğunu, kanser bulunduran kadranların %65'nin ise TRUS görüntülerinin normal olduğunu bulmuştur (98). PCa tanısında TRUS'un sınırlılığı, TRUS'ta bulunan pek çok hipoeoik lezyondan alınan örneklerin kanser çıkmamasından ve palpasyon ile ele gelmeyen kanserlerin %50'sinin TRUS ile görüntülenememesinden dolayıdır (99). TRUS'da hipoeoik bölgelerin izoeoik bölgelere göre kanser bulundurma ihtimali 2 katından daha fazla olmasına rağmen sadece hipoeoik alanlardan biyopsi yapmak PCa'ların %25 ila %50'sinin tanıda atlanmasına sebep olacaktır (97,100). Ama bununla birlikte sistematik biyopsi şemalarına ek olarak şüpheli bölgelerden biyopsi almak yararlı olabilir (1). TRUS' un esas rolü prostatta sistematik örnekleme yapmak için biyopsiye rehberlik etmektir (1).

1.5 Prostat biyopsileri

Prostat biyopsileri ilk tanımlandıklarında transperineal yolla parmak kılavuzluğunda alınmaktaydı. Astraldi tarafından 1937 yılında transrektal yol tanımlanmış ve uygulanmaya başlanmıştır (101). Parmak klavuzluğunda yapılan ince iğne aspirasyonu, tanı ve tümörün sitolojik derecelendirilmesine minimal komplikasyon riski ile olanak sağlamaktadır (102). Buna karşın, bu yöntemle elde edilen sonuçların tutarlı olabilmesi için deneyimli sitolog gereksinimi vardır ve yöntem İskandinav ülkeleri dışında yaygın kullanılmamaktadır. Günümüzde ise prostat biyopsilerinin ultrason kılavuzluğunda yapılması standart haline gelmiş, transrektal yol en çok uygulanan metod olsa da bazı ürologlar perineal yöntemi tercih etmektedirler (1). Perineal yöntem ile kanser yakalama oranları transrektal yolla elde edilenlerle kıyaslanabilir düzeydedir (103,104). Perineal yöntemle ultrason eşliğinde biyopsi alınması rektal amputasyon gibi bazı özel durumlarda faydalı bir alternatif olarak kullanılabilir (1). Doppler ultrason kontrastına göre hedeflenmiş biyopsilerde sistematik biyopsilere benzer oranda kanser yakalama sonuçları elde edilmiştir, fakat bu metod henüz yaygın kabul görmüş değildir (105).

Prostat biyopsi endikasyonları PSA düzeyinde artma ve PRM ile anormal bulgu saptanmasıdır (106). Ancak ilk PSA yüksekliğinde hemen biyopsi yapma gerekliliği

olmamalıdır (1). PSA değerleri birkaç hafta sonra aynı laboratuarda, aynı yöntemle ve standart koşullar altında (idrar yolu enfeksiyonu, kataterizasyon girişimi, sistoskopi gibi manüplasyonlar veya ejakülasyon olmadan) tekrar edilmelidir (107,108). Prostat biyopsisinin kontrendike olduğu durumlar ise trombositopeni, perirektal abse, rektum tümörü ve biyopsi öncesi 6 haftalık sürede geçirilmiş bakteriyel prostatittir (109). Bunun yanında biyopsi yapılacak hastanın yaşı, komorbidite durumu ve terapötik sonuçları ayrıca değerlendirilmelidir (1).

1.5.1 Tekrar Biyopsileri: Tekrar biyopsi için endikasyonlar:

- Artış gösteren ve/veya sürekli yüksek PSA seviyesi
- PRM'de şüpheli bulgular
- Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) (1).

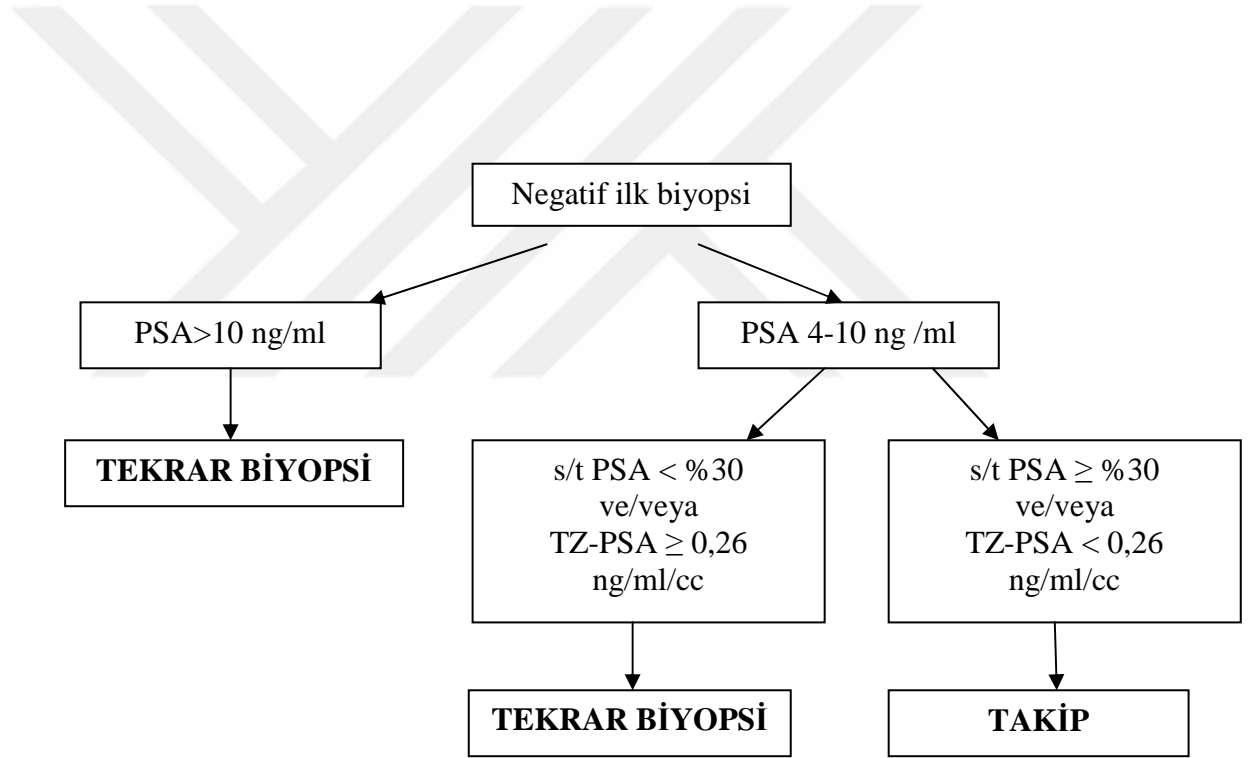
Tekrar biyopsileri için optimal zaman belirsizdir ancak ne kadar geç yapılırsa o kadar yüksek kanser yakalama oranı sağlanır (110). Daha önceleri tekrar biyopsi önerilen high-grade prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) artık tekrar biyopsi için endikasyon oluşturmamaktadır (111). Ancak PIN yaygınsa (bir çok biyopsi örneğinde) sonraki zamanlarda PCa gelişme riski hafif artmıştır ve bu nedenle erken zamanda tekrar biyopsisi endikasyonu doğabilir (112). Negatif prostat biyopsilerine rağmen PCa için klinik şüphe devam ediyorsa TRUS yada magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kılavuzluğunda şüpheli alanlardan alınan prostat biyopsileri sonrasında, anteriorda lokalize PCa ihtimalini araştırmak için MRG kullanılabilir (113). Tekrar biyopsilerine karar vermede daha önce bahsedilen s/t PSA oranı, PSAD ve transizyonel zon PSA (TZ-PSA) kullanılabilir (114). PSAV'nin ise tekrar biyopside kanser öngörme için kullanılacak bir parametre olmadığı, daha çok kanserin agresifliğinin bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (115,116). Tablo 1.5'te tekrar biyopsiyi öngörmeye bu parametrelerin eşik değerlerini, sensitivite ve spesifitelerini inceleyebilirsiniz (117). Djavan ve arkadaşları PSA parametrelerine bakarak tekrar biyopsiye karar vermede bir algoritma oluşturmuşlardır (Bkz Şekil 1.2) (118).

Tablo 1.5 Tekrar biyopsiyi öngörmede total PSA, serbest PSA oranı, PSAD ve TZ-PSA değerlerinin eşik değerleri, sensitivite ve spesifiteyi.

	Sınır Değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV	NPV
Total PSA	5,5 ng/ml	80	38	0,12	0,95
s/t PSA (%)	30	90	50	0,16	0,98
PSAD	0,13 ng/ml/cc	74	44	0,12	0,93
PSA-TZ	0,26 ng/ml/cc	78	52	0,15	0,96

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer.

Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghavidel K, Basarkah A, Sculman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer in repeat prostate biopsy: a prospective study in 1051 men. J Urol 2000; 163: 1144-8.



Şekil 1.2. Tekrar biyopsiyeye karar vermede kullanılan algoritma (Djavan 2002).

1.5.2) Saturasyon biyopsileri: Prostatın boyutundan bağımsız olarak tüm prostattan örnekleme amacıyla yapılan biyopsidir. İlk biyopside yeri yoktur (106). Saturasyon biyopsisi ile PCa yakalama oranı %30 ila %43 arasındadır ve bu oran daha önce alınan biyopsilerdeki örnekleme sayısına bağlıdır (119). Bazı özel durumlarda saturasyon biyopsisi transperineal yöntemle uygulanabilir ve bu PCa'ların ilave %38'lik kısmını yakalayacaktır ancak yüksek üriner retansiyon oranı (%10) önemli

dezavantajdır (120). Bununla birlikte daha önce tekrarlayan biyopsilere rağmen PCa şüphesinin sürdüğü hastalarda transperineal yöntemle yeterli örnekleme sağlandığı ve güvenli bir yöntem olduğu Atmaca ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (121). Bu çalışmada 15 hastadan ortalama 55.6 prostat örneği alınmış ve 2 (%13,3) hastada PCa tespit edilmiştir. Yine 2 (%13,3) hastada geçici üriner retansiyonu gelişmiş ve ek komplikasyon görülmemiştir.

1.5.3) Tanısal Prostatın Transüretral Rezeksiyonu (TURP): Tekrar biyopsileri yerine tanısal TURP kullanımı düşük bir öneme sahiptir (1). Yöntemin kanser yakalama oranı %8'den daha yüksek değildir ve bu durum kanser tespiti için zayıf yöntem olduğunu göstermektedir (122).

1.5.4) Seminal vezikül biyopsisi: Seminal vezikül biyopsi endikasyonları net bir biçimde gösterilmemiştir (1). Seminal vezikül biyopsisi PSA > 15-20 ng/ml iken, sonuçlar tedavi üzerinde belirleyici bir etki yaratacaksa örneğin radikal cerrahiden vazgeçilecekse yararlı olabilir. PSA > 15-20 ng/ml iken seminal vezikül tutulum oranı %20-25 arasındadır (123).

1.5.5) Transizyon zone biyopsisi: Transizyon zone (TZ) biyopsi örnekleme başlangıç biyopsilerde çok düşük kanser yakalama oranına sahiptir ve bu yüzden tekrar biyopsilerde kullanılması önerilmektedir (124). Sekstant biyopsilere rutin olarak TZ biyopsisi ilave edilenlerde sadece TZ'de PCa bulunma oranı %1,8 olarak bulunmuş (125), RP spesmenine tekrar sekstant ve TZ biyopsisinin yapıldığı başka bir çalışma da ise %2,1 olarak bulunmuştur (126). Bu bulgulara dayanarak yazarlar rutin TZ biyopsisini önermemektedirler. Bununla birlikte Doğan ve arkadaşları negatif biyopsi sonrası TURP operasyonu uygulanan 72 hastayı daha öncesinde TZ zone biyopsi örnekleme alınıp alınmamasına göre 2 gruba ayırmışlar ve TURP yöntemiyle PCa tespiti açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (127). Ancak operasyon öncesi TZ biyopsi örnekleme yapılan hastaların %5'inde PCa tespit etmişler ve TZ biyopsi örnekleme sayısının yetersiz olduğu ve artırılabilineceğine dikkat çekmişlerdir.

1.5.6) Alınması gereken parça sayısı ve verleri: TRUS kılavuzluğunda alınan sistematik prostat biyopsileri günümüzde PCa tanısında kullanılan en önemli metod olup ilk olarak Hodge tarafından 1989'da klasik sekstant biyopsi protokolü tanımlanarak uygulamaya girmiştir (128). Bu teknikte parasagittal olarak her iki prostat lobunun apex, orta ve bazis bölgelerinden biyopsi alınmaktadır. Bu sekstant metod

sistematik prostat biyopsisinin ilk tarif edilen protokolü olsa da, diğer metodlar bu tekniğin yaklaşık %30 yalancı-negatif oranı olduğunu göstermiştir (129). Bu yalancı negatiflik oranı sadece az parça almakla değil aynı zamanda PCa'nın %80 oranında görüldüğü periferal zondan çok küçük oranda örneklem alınmasıyla açıklanabilir (130). Bu nedenle sekstant metod daha lateral korları içerecek şekilde modifiye edilmiştir (131). Bu metod bir çok çalışmada 'lateral biyopsiler' olarak tarif edilmiş olup prostatın 'uzak lateral bölgelerine' karşılık gelmektedir. Buna ek olarak prostat boyutu ile PCa tespit etme olasılığı arasında ters ilişki oluşu gösterilmiştir (132-134). Uzzo ve arkadaşları sextant biyopsi tekniği kullanarak prostat ağırlığı ≥ 50 cc olanlarda %23, prostat ağırlığı < 50 cc olanlarda ise %38 kanser yakalama oranı tespit etmişlerdir (132). Levine ve arkadaşları prostat volumü < 30 cc, $30-50$ cc ve > 50 cc olanlarda kanser yakalama oranlarını sırasıyla %43, %27 ve %24 olarak bulmuşlardır (129).

Tüm bunlar sistematik biyopsi sayılarının artırılmasını gündeme getirmiştir. Raveri ve arkadaşları 303 vakalılık serilerinde 10 yada 12 kadran biyopsi yöntemi kullanarak %38 kanser yakalama oranı bildirmişler ve genişletilmiş biyopsi protokolü ile kanser yakalama oranında %6'lık bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (135). Presti ve arkadaşları 483 hasta ile yapmış oldukları çalışmada sekstant biyopsiye ek olarak lateral taban ve ortadan 4 biyopsi daha almış böylece 10 kadran biyopsi ile %42'lik bir kanser yakalama oranı rapor etmişlerdir (136). Yine aynı çalışmanın sonucunda 6 kadran biyopsinin yetersiz olduğunu; apex, orta, lateral orta ve lateral bazis kadranlarını içeren en az 8 kadran biyopsi alınmasını önermişlerdir. Gore ve arkadaşları ise laterale yönlendirilmiş sekstant biyopsilere ek olarak alınan orta gland taban ve apeks örnekleriyle aldıkları 10 kadran biyopsinin %98,5 duyarlılıkla kanser yakaladığını bildirmişlerdir (137). Levine ve arkadaşları hastalarından aynı seansta birbirinden bağımsız 2 set sekstant biyopsi almışlar ve kanser saptama oranında tek set sekstant biyopsiye göre %30'luk artış saptamışlardır (129).

Bazı çalışmalar ise standart sekstant biyopsi ile 12 kadran prostat biyopsi arasında kanser tespiti açısından anlamlı farklılık bulamamıştır (138). Ancak Naughton ve arkadaşlarının yapmış bu çalışmada hasta sayısının az olması (244 hasta) ve 6 kadran prostat biyopsisi alınan grupta PCa insidansının yüksek olduğu bilinen siyahi erkeklerin istatistiksel olarak 12 kadran prostat biyopsisi alınan gruba göre daha fazla olması bu sonucu doğrulamış olabilir. Yine bir başka çalışmada 8 kadran biyopsi ile 12

kadran biyopsi karşılaştırılmış ve kanser yakalama oranı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (139). Ancak de la Rosette ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada 8 kadran biyopsi alınan grupla 12 kadran biyopsi alınan grup arasında PSA ve prostat ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Anlamlı bir farklılık bulunamamasının sebebi bu 2 grubun homojen dağılmaması olabilir.

Prostat biyopsisi için ideal bir model geliştirmek için, prostat hacminin ve bu hacmin içinden prostat kanserini tespit etmek için alınması gerekli en az sayıdaki örneğin hasta yaşı da dikkate alınarak belirlenmesi gerekmektedir (114). Vashi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada tümör dokusunun %90 kesinlik ile tespit edilebilmesi için farklı prostat hacimlerinden alınması gereken biyopsi sayılarını bir tabloda özetlemişlerdir (Bkz Tablo 1.6) (134). Farklı yaş grupları ve farklı prostat hacimlerinde alınması gereken prostat biyopsi sayılarını da Djavan ve arkadaşları hazırladıkları Viyana Nomogramı ile tespit etmişlerdir (Bkz Tablo 1.7) (140).

Tablo 1.6 Farklı hacimlerdeki tümör dokusunun %90 kesinlik ile tespiti için farklı prostat hacimlerinden alınması gereken biyopsi sayıları.

Prostat Boyutu (cc)	Tümör Hacmi									
	0,1	0,3	0,5	0,7	1	1,5	2	3,5	5	8
10	10	6	5	4	3	3	2	2		
20	20	12	9	7	6	5	4	3	2	2
30		18	14	11	9	7	6	5	3	2
40			18	14	12	9	8	6	4	3
50				17	15	11	9	7	5	4
60					17	13	11	9	6	4
80						18	15	11	8	6

Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. J Urol 1998; 159(3): 920-4.

Tablo 1.7 Viyana Nomogramı

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

Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? Urology 1999; 54: 846-52.

Prostat kanserini tespit etmek için artan prostat biyopsi örneklem sayıları, komplikasyonları ve daha fazla analjezik ihtiyacını gündeme getirmiştir. Prostat biyopsisi komplikasyonları görülme sıklığına göre hematospermi (%37,4), makrohematüri (%14,5), rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), ateş (%0,8), epididimit (%0,7), ürosepsis (%0,3) ve üriner retansiyon (%0,2) olarak sıralanabilir (1). Hematospermi ve makrohematüri minor komplikasyonları oluşturmaktadır (1). Berger ve arkadaşları 3 farklı biyopsi protokolünün komplikasyon oranlarını karşılaştırdığı çalışmada 6, 10 ve 15 kadran biyopsinin major komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık içermediğini göstermişlerdir (141). Yine başka bir çalışmada Naughton ve arkadaşları 6 kadran prostat biyopsisi ile 12 kadran prostat biyopsisini ağrı ve morbidite yönünden değerlendirip iki yöntem arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (142). Nash ve arkadaşları %1'lik lidocaine ile TRUS eşliğinde prostatik sinir blokajını tarif etmişler (143) ve bu yöntemin Issa ve arkadaşları tarafından tarif edilen intrarektal %2'lik lidocaine jel instillasyonuna (144) göre analjezi kontrolünde daha üstün olduğu gösterilmiştir (145).

Bu çalışmadaki amaç ilk biyopside klasik sekstant biyopsiye ek olarak alınan lateral periferel zon biyopsilerin tanıya olan katkısı, alınacak optimal biyopsi sayısı ve bunların hasta yaşı ve prostat boyutu ile olan ilişkilerini değerlendirmektir.

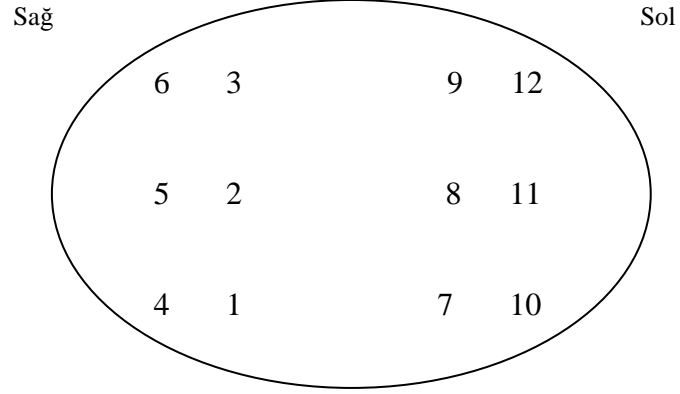
2. MATERYAL ve METOD

2.1) *Hasta Popülasyonu:*

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji kliniğinde Şubat 2005 – Ocak 2011 tarihleri arasında prostat kanseri şüphesi ile transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi alınan 2033 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan başlangıç prostat biyopsisi olarak 12 kadran prostat biyopsisi alınan 1131 (%55,6) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yaşı, biyopsi tarihi, serum PSA değeri, serum sPSA değeri, TRUS ile ölçülen prostat boyutu, PSAD ve her bir kadrandan alınan örneğin patoloji sonuçları ayrı ayrı kaydedilmiştir. Prostat biyopsi endikasyonları PRM ile şüpheli bulgu olması veya PSA değerinin 2,5 ng/ml 'den yüksek olmasıdır.

2.2) *TRUS ve Prostat Biyopsisi:*

Hastalara profilaktik antibiyotik (Siprofloksasin 500mg 2x1) ve uygun barsak temizliğini (B.T. Enema lavman) takiben sol lateral dekübit pozisyonunda periprostatik lokal anestezi enjeksiyonu (Prilokain 10 mg) uygulanmış, 10-15 dakikalık bir bekleme süresinin ardından TRUS (Viking, B-K Medical, Danimarka) yapıldı. Antikoagülan ilaç kullanan hastalarda ilaçlar 1 hafta öncesinden kesildi. Prostat biplanar olarak kadrana ayrılmış ve her bir kadrandan tekrar kullanılabilen otomatik biyopsi tabancası (Geotek Maxicore®) yardımıyla transrektal biyopsiler temin edildi. Tüm hastalardan 12 kadran prostat biyopsisi sırasıyla sağ apex, sağ orta, sağ bazis, sağ far lateral apex, sağ far lateral orta, sağ far lateral bazis, sol apex, sol orta, sol bazis, sol far lateral apex, sol far lateral orta ve sol far lateral bazis olacak şekilde alındı. Alınan parçalar önceden hazırlanmış içerisinde %10 formol koyulmuş ve ayrı ayrı numaralandırılmış şişelere koyuldu. Bu prostat iğne biyopsisi spesmenleri histopatolojik açıdan incelendi ve her bir kordaki patoloji ayrı ayrı kaydedildi. Hastaların prostat hacimleri elipsoid yöntem $= \pi / 6 \times \text{transvers boyut} \times \text{anteroposterior boyut} \times \text{longitudinal boyut}$ (146) ile TRUS esnasında transvers, anteroposterior ve longitudinal ölçümler girildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. PSAD ise total PSA / Prostat hacmi yöntemi ile yine cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Biyopsi alınan kadrانların yerleri ve numaralandırılma şekli aşağıda gösterilmiştir (Bkz Şekil 2.1).



Şekil 2.1: On iki kadran prostat biyopsisinde alınan örneklerin yerleri ve numaraları.

1 numaralı kadran: sağ apex

2 numaralı kadran: sağ orta

3 numaralı kadran: sağ bazis

4 numaralı kadran: sağ far lateral apex

5 numaralı kadran: sağ far lateral orta

6 numaralı kadran: sağ far lateral bazis

7 numaralı kadran: sol apex

8 numaralı kadran: sol orta

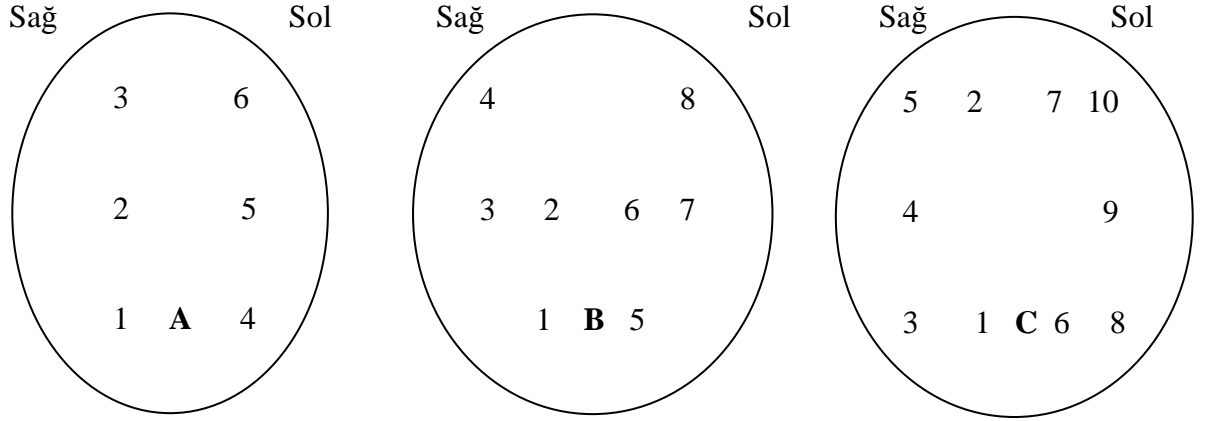
9 numaralı kadran: sol bazis

10 numaralı kadran: sol far lateral apex

11 numaralı kadran: sol far lateral orta

12 numaralı kadran: sol far lateral bazis

Biyopsi yapılan 1131 hastanın patoloji sonuçları ayrı ayrı Hodge ve arkadaşlarının tarif ettiği klasik sekstant (6 kadran) (128), Presti ve arkadaşlarının önerdiği 8 kadran (136) ve Gore ve arkadaşlarının tarif ettiği 10 kadran olacak şekilde tekrar değerlendirildi (137) (Bkz Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hodge ve arkadaşlarının tarif ettiği klasik 6 kadran biyopsi (A), Presti ve arkadaşlarının önerdiği 8 kadran biyopsi (B), Gore ve arkadaşlarının tarif ettiği 10 kadran biyopsi (C) yerlerinin şematik gösterimi.

Tüm popülasyonda sistematik prostat biyopsilerinin kanser tespit etme oranları ve kanser tespit etme farkları hesaplandı. Ardından tüm popülasyon PSA ($\leq 2,5$ ng/ml, 2,5 - 4 ng/ml arası, 4 – 10 ng/ml arası ve 10 ng/ml üzeri) , yaş (≤ 50 yaş, 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve >70 yaş) ve prostat ağırlığına (≤ 40 gr, 40-80 gr arası, >80 gr) göre alt gruplara ayrıldı ve 12 kadran biyopsi tekniği ile diğer teknikler bu alt gruplarda sensitivite açısından karşılaştırıldı.

2.3 İstatistikî Yöntemler

Elde edilen veriler; hasta yaşları, PSA değerleri, prostat boyutları ve ayrı ayrı kadranlardan alınan patoloji sonuçları bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu verilerin istatistiksel analizi 'SPSS 15.0 for windows' kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p= 0.05$ olarak belirlendi.

Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; gerekli durumlarda %95 güven aralıkları; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı.

İkincil karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov - Smirnow testi uygulanmış, normal dağılım gösteren değişkenler için parametrikve normal dağılım göstermeyen değişkenler için non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Parametrik test olarak Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmış, ikincil karşılaştırmalar post-hoc Tukey testi ile yapılmıştır. Parametrik

verilerin karşılaştırılmasında Student T testi ve non – parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki – kare).



3. BULGULAR

Kliniğimizde Şubat 2005 – Ocak 2011 tarihleri arasında PSA yüksekliği ($\geq 2,5$ ng/ml) ve/veya anormal PRM bulguları sebebiyle transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi alınan 2033 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan başlangıç prostat biyopsisi olarak 12 kadran prostat biyopsisi alınan 1131 (%55,6) hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Prostat biyopsisi yapılan hastaların yaş ortalaması $64,62 \pm 7,95$ yaş (40 – 85 yaş), PSA ortalaması $12,63 \pm 24,01$ ng/ml (0,124 - 526 ng/ml), ortalama prostat hacimleri $62,57 \pm 30,39$ gr (11,8 – 220 gr), ortalama PSAD değerleri $0,36 \pm 2,88$ (0,004 - 95), ortalama transizyonel zone PSAD değerleri $0,72 \pm 1,71$ (0,02 – 26,3), ortalama f/t PSA oranları $0,21 \pm 0,12$ (0,01 – 0,97) olarak tespit edilmiştir.

Prostat biyopsisi yapılan 236 (%20,9) hastada PCa saptanmıştır. PCa saptanan hastaların yaş ortalaması $67,17 \pm 7,47$ yaş (43-83 yaş), PSA ortalaması $25,34 \pm 47,07$ ng/ml (1,190 - 526 ng/ml), ortalama prostat hacimleri $53,11 \pm 25,36$ gr (14,4 - 176 gr), ortalama PSAD değerleri $1,07 \pm 6,24$ (0,017 - 95), ortalama transizyonel zone PSAD değerleri $1,74 \pm 3,26$ (0,11-26,3), ortalama f/t PSA oranları $0,17 \pm 0,12$ (0,02 – 0,97) olarak tespit edilmiştir.

Prostat biyopsisi sonucunda PCa tespit edilmeyen 895 (% 79,1) hastanın yaş ortalaması $63,94 \pm 7,94$ yaş (40 - 85 yaş), PSA ortalaması $9,51 \pm 11,22$ ng/ml (0,124 - 112 ng/ml), ortalama prostat hacimleri $65,07 \pm 31,12$ gr (11,8 - 220 gr), ortalama PSAD değerleri $0,16 \pm 0,23$ (0,004 – 2,59), ortalama transizyonel zone PSAD değerleri $0,47 \pm 0,86$ (0,02 – 13,48), ortalama f/t PSA oranları $0,21 \pm 0,12$ (0,01 – 0,93) olarak tespit edilmiştir. Tüm hastaların demografik özellikleri tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Kanser tespit edilen gruba, kanser tespit edilmeyen grup karşılaştırıldığında kanser tespit edilen grubun yaş ortalamasının, ortalama PSA, ortalama PSAD ve ortalama Tz-PSAD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek olduğu bununla birlikte ortalama prostat boyutlarının ve ortalama f/t PSA oranının istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

Tablo 3.1 Demografik Özellikler

	Toplam	PCa (+)	PCa (-)	p*
Hasta Sayısı (%)	1131 (100)	236 (20,9)	895 (79,1)	
Yaş Ortalaması (min- max)	64,62 ± 7,95 (40-85)	67,17 ± 7,47 (43-83)	63,94 ± 7,94 (40-85)	p<0,001
PSA ng/ml (min-max)	12,63 ± 24,01 (0,124 – 526)	25,34 ± 47,07 (1,190 – 526)	9,51 ± 11,22 (0,124 – 112)	p<0,001
Prostat hacimleri gr (min-max)	62,57 ± 30,39 (11,8-220)	53,11 ± 25,36 (14,4 - 176)	65,07 ± 31,12 (11,8 -220)	p<0,001
PSAD (min- max)	0,36 ± 2,88 (0,004 – 95)	1,07 ± 6,24 (0,017-95)	0,16 ± 0,23 (0,004-2,59)	p<0,001
Tz-zone PSAD (min-max)	0,72 ± 1,71 (0,02 – 26,3)	1,74 ± 3,26 (0,11 – 26,3)	0,47 ± 0,86 (0,02-13,48)	p<0,001
f/t PSA (min- max)	0,21 ± 0,12 (0,01-0,97)	0,17 ± 0,12 (0,02 – 0,97)	0,21 ± 0,12 (0,01 – 0,93)	p<0,001

*Mann – Whitney U Testi

Alınan 12 kadranda prostat biyopsisi sonucunda kanser tespit edilen 236 hastada toplam 1349 kadranda kanser tespit edilmiş olup, her bir kadranda çıkan kanser sayısı ve yüzdesi tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2 Kadranlara Göre PCa Tespit Edilen Toplam Kadran Sayısı ve Yüzdeleri

Biyopsi Bölgesi	N	%
Sağ apeks	93	6,9
Sağ orta	112	8,3
Sağ bazis	117	8,7
Sağ far lateral apeks	121	9
Sağ far lateral orta	122	9
Sağ far lateral bazis	128	9,5
Sol apeks	115	8,5
Sol orta	108	8
Sol bazis	98	7,3
Sol far lateral apeks	122	9
Sol far lateral orta	107	7,9
Sol far lateral bazis	106	7,9
Toplam	1349	100

Prostat kanseri saptanan 1349 odağın 643'ünün (%47,7) standart sekstant biyopsi odağında, 706'sının (%52,3) lateral biyopsi bölgelerinde olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$).

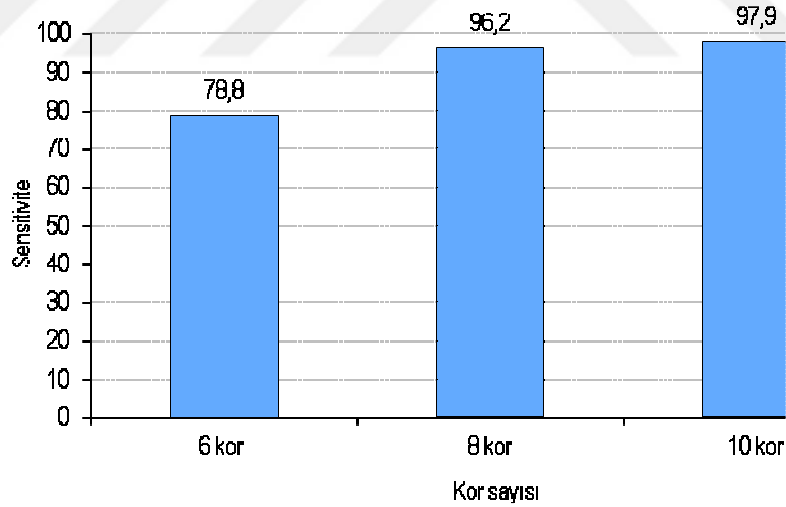
12 kadran prostat biyopsisi ile tüm popülasyonda 236 (%20,9) hastada kanser tespit edildi. Bu grupta eğer 6 kadran , 8 kadran ve 10 kadran prostat biyopsisi alınmış olsaydı sırasıyla 186 (%16,4), 227 (%20,1) ve 231 (%20,4) hastada kanser tespit edilmiş olunacaktı (Bkz Tablo 3.3).

Tablo 3.3 Biyopsi Tekniklerine Göre Kanser Saptama Oranları

Biyopsi Tekniği	Kanser Saptama Oranları (%)
6 Kadran Biyopsi	186/1131 (%16,4)
8 Kadran Biyopsi	227/1131 (%20,1)
10 Kadran Biyopsi	231/1131 (%20,4)
12 Kadran Biyopsi	236/1131 (%20,9)

Tüm popülasyon değerlendirildiğinde 12 kadran biyopsi tekniği ile yakalanıp 10 kadran, 8 kadran ve 6 kadran biyopsi tekniği ile yakalanmayan hasta sayısı sırasıyla 5 (%0,44), 9 (%0,8) ve 50 (%4,42) olarak bulundu. On iki kadran biyopsi tekniği ile 10 kadran biyopsi tekniğinin tüm popülasyonda kanser saptama açısından istatistiksel bir farklılığının olmadığı ($p= 0,0625$) ancak 12 kadran biyopsi tekniğinin tüm popülasyonda kanser saptama açısından 8 ve 6 kadrana göre üstün olduğu gösterildi (sırasıyla $p= 0,0039$, $p<0,0001$).

En yüksek kanser tespit etme oranına sahip olan 12 kadran biyopsi tekniği altın standart olarak kabul edilip 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniğinin tüm popülasyonda sensitivite hesaplandı. Altı kadran, 8 kadran ve 10 kadran biyopsi tekniğinin tüm popülasyonda sensitivite sırasıyla 0.7881, 0.9619 ve 0.9788 olup, 10 ve 12 kadran biyopsi tekniği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p<0,001$, $p= 0,004$ ve $p= 0,063$).



Şekil 3.1 Tüm popülasyonda 6, 8 ve 10 kor biyopsi tekniklerinin sensitivitesi

Daha sonra 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniklerinin sensitivite PSA ($\leq 2,5$ ng/ml , 2,5-4 ng/ml arası , 4 - 10 ng/ml arası ve >10 ng/ml) , yaş (≤ 50 , 50 – 60 yaş arası, 60 – 70 yaş arası ve >70) ve prostat ağırlığına (≤ 40 gr, 40 - 80 gr arası , >80 gr)

göre oluşturulan alt gruplarda 12 kadran biyopsi tekniğiyle karşılaştırıldı (Tablo 3.4 – 3.12).

Tablo 3.4 PSA alt gruplarında 6 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR											
PSA ng/ml		≤2.5			2,5 - 4			4 - 10			> 10		
		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
6 K O R	Ca (+)	3	0	3	7	0	7	49	0	49	127	0	127
	Ca (-)	1	30	31	7	128	135	31	521	552	11	216	227
	Toplam	4	30	34	14	128	142	80	521	601	138	216	354
	Sensitivite	0.75	CI: 0.3006 – 0.9544		0.50	CI: 0.268 – 0.732		0.61	CI: 0.5029 – 0.7118		0.92	CI: 0.8629 – 0.9549	
	Spesifite	1.00	CI: 0.8865 - 1		1.00	CI: 0.9709 - 1		1.00	CI: 0.9927 - 1		1.00	CI: 0.9825 - 1	

Tablo 3.5 PSA alt gruplarında 8 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR											
PSA ng/ml		≤2.5			2,5 - 4			4 - 10			> 10		
		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
8 K O R	Ca (+)	4	0	4	12	0	12	76	0	76	135	0	135
	Ca (-)	0	30	30	2	128	130	4	521	525	3	216	219
	Toplam	4	30	34	14	128	142	80	521	601	138	216	354
	Sensitivite	1.00	CI: 0.5101 – 1		0.85	CI: 0.6006 – 0.9599		0.95	CI: 0.8784 – 0.9804		0.97	CI: 0.938 – 0.9926	
	Spesifite	1.00	CI: 0.8865 - 1		1.00	CI: 0.9709 - 1		1.00	CI: 0.9927 - 1		1.00	CI: 0.9825 - 1	

Tablo 3.6 PSA alt gruplarında 10 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR											
PSA ng/ml		≤2.5			2,5 - 4			4 - 10			> 10		
		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
10 K O R	Ca (+)	4	0	4	14	0	14	77	0	77	136	0	136
	Ca (-)	0	30	30	0	128	128	3	521	524	2	216	218
	Toplam	4	30	34	14	128	142	80	521	601	138	216	354
	Sensitivite	1.00	CI: 0.5101 – 1		1.00	CI: 0.7847 – 1		0.96	CI: 0.8955 – 0.9872		0.98	CI: 0.9487 – 0.996	
	Spesifite	1.00	CI: 0.8865 - 1		1.00	CI: 0.9709 - 1		1.00	CI: 0.9927 - 1		1.00	CI: 0.9825 - 1	

Tablo 3.7 Yaş alt gruplarında 6 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR											
		≤50			50 - 60			60 - 70			> 70		
Yaş (yıl)		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
6 K O R	Ca (+)	2	0	2	30	0	30	83	0	83	71	0	71
	Ca (-)	0	37	37	11	266	277	28	400	428	11	192	203
	Toplam	2	37	39	41	266	307	111	400	511	82	192	274
	Sensitivite	1.00	CI: 0.3424 - 1		0.73	CI: 0.5807 - 0.8431		0.74	CI: 0.6596 - 0.8193		0.86	CI: 0.7755 - 0.9234	
	Spesifite	1.00	CI: 0.9059 - 1		1.00	CI: 0.9858 - 1		1.00	CI: 0.9905 - 1		1.00	CI: 0.9804 - 1	

Tablo 3.8 Yaş alt gruplarında 8 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR											
		≤50			50 - 60			60 - 70			> 70		
Yaş (yıl)		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
8 K O R	Ca (+)	2	0	2	39	0	39	106	0	106	80	0	80
	Ca (-)	0	37	37	2	266	268	5	400	405	2	192	194
	Toplam	2	37	39	41	266	307	111	400	511	82	192	274
	Sensitivite	1.00	CI: 0.3424 - 1		0.95	CI: 0.8386 - 0.9865		0.95	CI: 0.8989 - 0.9806		0.97	CI: 0.9154 - 0.9933	
	Spesifite	1.00	CI: 0.9059 - 1		1.00	CI: 0.9858 - 1		1.00	CI: 0.9905 - 1		1.00	CI: 0.9804 - 1	

Tablo 3.9 Yaş alt gruplarında 10 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR											
		≤50			50 - 60			60 - 70			> 70		
Yaş (yıl)		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
10 K O R	Ca (+)	2	0	2	41	0	41	109	0	109	79	0	79
	Ca (-)	0	37	37	0	266	266	2	399	401	3	192	195
	Toplam	2	37	39	41	266	307	111	399	510	82	192	274
	Sensitivite	1.00	CI: 0.3424 - 1		1.00	CI: 0.9143 - 1		0.98	CI: 0.9367 - 0.995		0.96	CI: 0.8979 - 0.9875	
	Spesifite	1.00	CI: 0.9059 - 1		1.00	CI: 0.9858 - 1		1.00	CI: 0.9905 - 1		1.00	CI: 0.9804 - 1	

Tablo 3.10 Prostat ağırlığına göre ayrılan alt gruplarda 6 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR								
		≤40			40 - 80			>80		
Prostat Ağırlığı (gr)		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
6 K O R	Ca (+)	70	0	70	95	0	95	21	0	21
	Ca (-)	12	182	194	30	492	522	8	221	229
	Toplam	82	182	264	125	492	617	29	221	250
	Sensitivite	0.85	CI: 0.7414 – 0.9143		0.76	CI: 0.6781 – 0.8264		0.72	CI: 0.5428 – 0.853	
	Spesifite	1.00	CI: 0.9793 – 1		1.00	CI: 0.9923 - 1		1.00	CI: 0.9829 - 1	

Tablo 3.11 Prostat ağırlığına göre ayrılan alt gruplarda 8 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR								
		≤40			40 - 80			>80		
Prostat Ağırlığı (gr)		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
8 K O R	Ca (+)	80	0	80	120	0	120	27	0	27
	Ca (-)	2	182	184	5	492	497	2	221	223
	Toplam	82	182	264	125	492	617	29	221	250
	Sensitivite	0.97	CI: 0.9154 – 0.9933		0.96	CI: 0.9098 – 0.9828		0.93	CI: 0.7804 – 0.9809	
	Spesifite	1.00	CI: 0.9793 – 1		1.00	CI: 0.9923 - 1		1.00	CI: 0.9829 - 1	

Tablo 3.12 Prostat ağırlığına göre ayrılan alt gruplarda 10 kor biyopsi tekniğinin sensitivite ve spesifitesi

		12 KOR								
		≤40			40 - 80			>80		
Prostat Ağırlığı (gr)		Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam	Ca (+)	Ca (-)	Toplam
10 K O R	Ca (+)	82	0	82	120	0	120	29	0	29
	Ca (-)	0	182	182	5	492	497	0	221	221
	Toplam	82	182	264	125	492	617	29	221	250
	Sensitivite	1.00	CI: 0.9552 – 1		0.96	CI: 0.9098 – 0.9828		1.00	CI: 0.883 – 1	
	Spesifite	1.00	CI: 0.9793 – 1		1.00	CI: 0.9923 - 1		1.00	CI: 0.9829 - 1	

PSA değeri $\leq 2,5$ ng/ml olan hastalar incelendiğinde toplam 34 (%3) hastanın bu gruba dahil olduğu görüldü ve 12 kadran prostat biyopsi tekniği ile 4 (%0,35) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniği ile sırasıyla 3, 4 ve 4

hastada PCa tespit edilecekti. Altı, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniklerinin PSA değeri \leq 2,5 ng/ml olan hastalarda sensitiviteyi sırasıyla %75, %100 ve %100 olarak bulundu.

PSA değeri 2,5 - 4 ng/ml olan 142 (%12,6) hastada 12 kadran biyopsi tekniği ile 14 (%1,2) hastada kanser tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniği ile sırasıyla 7, 12 ve 14 hastada PCa tespit edilecekti. Altı, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniklerinin PSA değeri 2,5 - 4 ng/ml olan hastalarda sensitiviteyi sırasıyla %50, %85 ve %100 olarak bulundu.

PSA değeri 4 - 10 ng/ml olan 601 (%53,1) hastada 12 kadran prostat biyopsi tekniği ile 80 (%7,07) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6,8 ve 10 kadran biyopsi tekniği ile sırasıyla 49, 76 ve 77 hastada PCa tespit edilecekti. Altı, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniklerinin PSA değeri 4 - 10 ng/ml olan hastalarda sensitiviteyi sırasıyla %61, %95 ve %96 olarak bulundu.

PSA değeri $>$ 10 ng/ml olan hastalar incelendiğinde bu grupta 354 (%31,3) hasta olduğu görüldü ve 12 kadran prostat biyopsi tekniği ile bu grupta 138 (%12,2) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniği ile sırasıyla 127, 135 ve 136 hastada PCa tespit edilecekti. Altı, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniklerinin sensitiviteyi sırasıyla %92, %97 ve %98 olarak bulundu.

Hastaların yaş alt grupları incelendiğinde, yaşı \leq 50 olan hasta grubunda 39 (%3,4) hastada 12 kadran biyopsi tekniği ile 2 (%0,18) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi alınmış olsaydı yine bu 2 kanser olgusu tespit edilebilirdi. Bu grupta tüm biyopsi tekniklerinin sensitivitesi %100 olarak bulundu.

Yaşı 50 - 60 olan 307 (%27,1) hastada 12 kadran biyopsi tekniği ile 41 (%3,6) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniği ile sırasıyla 30, 39 ve 41 hastada PCa tespit edilecekti. Altı, 8 ve 10 kadran prostat biyopsi tekniklerinin bu grupta sensitiviteyi sırasıyla %73, %95 ve %100 olarak bulundu.

Yaşı 60 - 70 olan 511 (%45,2) hastada 12 kadran biyopsi tekniği ile 111 (%9,8) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniği ile sırasıyla 83, 106 ve 109 hastada PCa saptanacaktı. Altı, 8 ve 10 kadran prostat biyopsi tekniklerinin bu grupta sensitiviteyi sırasıyla %74, %95 ve %98 olarak bulundu.

Yaş $>$ 70 olan 274 (%24,2) hastada 12 kadran prostat biyopsi tekniği ile 82 (%7,3) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran prostat biyopsi tekniği

ile sırasıyla 71, 80 ve 79 hastada PCa tespit edilecekti. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniklerinin sensitivitelele sırasıyla %86, %97 ve %96 olarak bulundu.

Hastalar son olarak prostat ağırlıklarına göre alt gruplara ayrıldı. Prostat ağırlığı ≤ 40 gr olan 264 (%23,3) hastada 12 kadran prostat biyopsi tekniğı ile 82 (%7,3) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran prostat biyopsi tekniğı ile sırasıyla 70, 80 ve 82 hastada PCa tespit edilecekti ve bu tekniklerin sensitivitelele sırasıyla %85, %97 ve %100 olarak saptandı.

Prostat ağırlığı 40 - 80 gr olan toplam 617 (%54,5) hastada 12 kadran prostat biyopsi tekniğı ile 125 (%11,1) hastada PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran prostat biyopsi teknikleri ile sırasıyla 95, 120 ve 120 hastada PCa tespit edilecekti. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran prostat biyopsi tekniklerinin sensitivitelele sırasıyla %76, %96 ve %96 olarak bulundu.

Prostat ağırlığı > 80 gr olan 250 (%22,1) hastada 12 kadran prostat biyopsi tekniğı ile 29 (%2,6) PCa tespit edildi. Bu grupta 6, 8 ve 10 kadran biyopsi teknikleri ile sırasıyla 21, 27 ve 29 hastada PCa saptanacaktı. Bu tekniklerin sensitivitelele sırasıyla %72, %93 ve %100 olarak hesaplandı.

4. TARTIŞMA

Hodge ve arkadaşları tarafından 1989 yılında tanımlanan TRUS eşliğinde sistematik sekstant biyopsi tekniği prostat kanseri teşhisinde bir devrim yaratmıştır (128). İlerleyen yıllarda ise bu yöntemin kanser saptamadaki etkinliği tartışılmaya başlanmış ve araştırmacılar prostat biyopsisinin duyarlılığını arttırmaya yönelik çalışmalar yapmışlardır.

Klasik sekstant biyopsi tekniği ile yeterli örnekleme yapılamadığının anlaşılmasıyla kadran sayısının artırılması gündeme gelmiştir. Levine ve arkadaşları klasik sekstant biyopsi tekniğinin %30 yalancı negatif oranı olduğunu göstermiş ve tek seferde ardışık 2 set sekstant biyopsi yapmanın prostat kanseri yakalama becerisini arttırdığını saptamışlardır (129). Yine prostat kanseri teşhisinde yanlış negatiflik oranını azaltmak için biyopsilerin laterale doğru yönlendirilmesi gündeme gelmiş ve yapılan prospektif kontrollü randomize çalışmalarda standart 6 kadran protokolüne lateral periferik biyopsilerin eklenmesiyle tanı başarısının %14-35 oranında arttığı saptanmıştır (147). Çalışmamızda PCa tespit edilen 1349 odağın 643'ü (47,7) standart 6 kadran biyopsi odağında, 706'sı (%52,3) lateral biyopsi bölgelerindeydi ($p<0,001$). Bulgularımız Eskiçorapçı ve arkadaşlarının (147) lateral periferik biyopsilerin tanı oranını arttırdığına dair bulgularıyla örtüşmektedir.

Presti ve arkadaşları 10 kor biyopsi tekniği ile %42'lik bir kanser saptama oranı yakalamış ve bu hastalara sadece klasik sekstant biyopsi yapılmış olsa tüm kanserlerin sadece %80'ni tespit edebileceklerini göstermişlerdir (136). Yine bu çalışmada 8 kor biyopsi tekniği ile 10 kor biyopsi tekniği arasında kanser tespit etme açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlar, klasik sekstant biyopsi tekniğinin yetersiz olduğunu en az 8 kor biyopsi alınmasını önermişlerdir. Babaian ve arkadaşları sekstant biyopsi tekniği ile PCa'lerinin %20-25'nin kaçırıldığını ve 11 kadran biyopsi tekniğinin daha etkin olduğunu savunmuştur (148). Gore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %40,3 hastada kanser tespit etmişler; bilateral orta lob apex ve bazise ek olarak alınacak lateral 6 kor biyopsinin %98,5 duyarlılıkla kanser yakalayabileceğini göstermişlerdir (137). Çalışmamızda 12 kor biyopsi tekniği ile kanser tespit etme oranımız %20,9 olarak bulunmuştur. Eğer 12 kor biyopsi tekniği yerine 6, 8 ve 10 kor biyopsi teknikleri kullanılmış olsaydı bu oran sırasıyla %16,4, %20,1 ve %20,4 olacaktı. Altı, 8 ve 10 kor biyopsi tekniklerinin tüm popülasyondaki duyarlılıkları sırasıyla %78,8, %96,2 ve

%97,9 olarak hesaplanmış; 12 kor biyopsi tekniğinin tüm popülasyonda kanser tespit etme açısından 6 ve 8 kadrana göre üstün olduğu ($p<0,05$), 10 kadrana arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir ($p= 0,063$).

Çalışmamızda kanser tespit etme oranımızın düşük olması biyopsi alma kriterlerimizle ilgili olabilir. Nitekim Presti ve arkadaşlarının %42'lik kanser tespit ettikleri çalışmada $PSA \geq 4\text{ng/ml}$ olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (136). Gore ve arkadaşlarının %40,3 hastada kanser tespit ettikleri 396 hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaların %28'nin daha önceden negatif bir biyopsisinin olduğu, %5,3'nün PCa tanısı olup evreleme için biyopsi yapıldığı ve ilk biyopsisi yapılan 264 (%66,7) hastanın 176 (%67)'sının PSA değerleri 4.0 – 10.0 ng/ml arasında olduğu görülmektedir (137). Bizim çalışmamızda $PSA >2,5$ ng/ml sınır değer olarak alınmış ve sadece ilk biyopsisinde 12 kadrana prostat biyopsi tekniği uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, daha önceden PCa tanısı olan ve/veya daha önceden biyopsi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kanser tespit etme açısından 10 kor biyopsi tekniği ile 12 kor biyopsi tekniği arasında anlamlı bir farklılığın olmaması ancak 8 kor biyopsi tekniğinden üstün olması Gore ve arkadaşlarının bulgularıyla örtüşmektedir (137). Tüm popülasyonda 6, 8 ve 10 kor biyopsi tekniklerinin sensitiviteyi sırasıyla %78,8 , %96,2 ve %97,9 olarak bulunmuş bu bulgular da Gore ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir (137).

Prostat kanserinin sıklıkla multifokal oluşu ve standart sextant biyopsi tekniğiyle örneklenen 90 mm'lik sahanın (6 x 15mm) prostat hacminin küçük bir kısmı olması nedeniyle biyopsilerin kanser yakalama etkinliğinin prostat hacminden etkilebileceği gündeme gelmiştir. Uzzo ve arkadaşları sextant biyopsi tekniği kullanarak prostat ağırlığı ≥ 50 cc olanlarda %23, prostat ağırlığı < 50 cc olanlarda ise %38 kanser yakalama oranı tespit etmişlerdir (132). Yine Levine ve arkadaşları prostat volumü < 30 cc, 30-50 cc ve > 50 cc olanlarda kanser yakalama oranlarını sırasıyla %43, %27 ve %24 olarak bulmuşlardır (129). Eskiçorapçı ve arkadaşları 35 cc'nin altındaki prostatlarda çift taraflı olarak apeks, orta, lateral orta, lateral bazis olmak üzere toplam 8 biyopsi alınması gerektiğini, 35 cc'nin üzerindeki prostatlarda ise 10 kor biyopsi alınmasının gerektiğini bildirmiş ve alınacak biyopsi sayısının prostat hacmine göre bireyselleştirilmesini gündeme getirmişlerdir (149). Çalışmamızda prostat ağırlığına

göre hastalar ≤ 40 gr, 40-80 gr ve >80 gr olmak üzere 3 gruba ayrılmış, bu gruplarda kanser görülme oranları sırasıyla %31,1, %20,3 ve %11,6 olarak bulunmuş, prostat hacmi arttıkça PCa yakalama oranı düşmüştür. Bu 3 grupta biyopsi tekniklerinin sensitiviteyi değerlendirildiğinde 6 kor biyopsi tekniğinin ≤ 40 gr, 40-80 gr ve > 80 gr grubunda sensitivitesi sırasıyla %85, %76 ve %72 bulunmuş, prostat boyutu arttıkça 6 kor tekniğinin sensitivitesinin azaldığı görülmüştür. Sekiz kor biyopsi tekniğinin bu 3 grupta sensitivitesi sırasıyla %97, %96 ve %93 bulunmuş, aynı şekilde prostat boyutu arttıkça sensitivitenin azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte 10 kor biyopsi tekniğinin ≤ 40 gr grubunda sensitivitesi %100, 40-80 gr grubunda %96 ve > 80 gr grubunda %100 olarak bulunmuştur. Prostat boyutu arttıkça 6 ve 8 kor biyopsi tekniklerinin PCa yakalama oranları azalmış ancak 10 kor biyopsi tekniğinin 12 kor biyopsi tekniği ile benzer PCa yakalama oranına sahip olduğu görülmüştür.

Emiliozzi ve arkadaşlarının PSA > 4 ng/ml 'den yüksek hastalarda yürüttükleri randomize prospektif çalışmada transperineal yolla alınan 6 ve 12 kor biyopsi tekniklerinin kanser tespit etme oranlarını sırasıyla %38 ve %51 olarak bulmuşlar ve böylece PSA > 4 ng/ml'den yüksek hastalarda 12 kor tekniğinin 6 kora göre üstün olduğunu göstermişlerdir (150). Çalışmamızda PSA subgruplarında 4 farklı biyopsi tekniğinin sensitiviteyi de değerlendirdik. Genel olarak PSA değeri arttıkça 6, 8 ve 10 kadran biyopsi tekniğinin sensitiviteyi artmıştır. PSA $\leq 2,5$ ng/ml'de 6,8 ve 10 kor biyopsi tekniklerinin sensitiviteyi sırasıyla %75, %100 ve %100; PSA 2,5 – 4 ng/ml'de %50, %85 ve %100; PSA 4 - 10 ng /ml'de %61, %95 ve %96 ve PSA > 10 ng/ml'de ise %92, %97 ve %98 olarak bulunmuştur. PSA $\leq 2,5$ ng/ml'de 8 ve 10 kor biyopsi tekniğinin %100 olması bu gruptaki hasta sayısının, 34 (%3), düşük olmasıyla ilişkisi olabilir. Çalışmamızın sonuçları Emiliozzi ve arkadaşlarının sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir (149). Ancak Emiliozzi ve arkadaşlarının çalışmasında, yukarıda belirttiğimiz PCa yakalama oranı açısından önemli bir veri olan prostat boyutları hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Yine aynı çalışmada her ne kadar 2 grup arasında hasta yaşı ve PSA değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmasa da bizim çalışmamızda örneklem yapılan hastaların aynı kişiler olmasının ve diğer biyopsi tekniklerinin de karşılaştırılmasının çalışmamızı daha değerli kıldığını düşünmekteyiz.

Prostat kanseri yaşla birlikte artış göstermektedir. Çalışmamızda PCa tespit edilen hastaların yaş ortalaması $67,17 \pm 7,47$,kanser tespit edilmeyen grubun yaş ortalaması ise $63,94 \pm 7,94$ olarak bulunmuş, kanser grubunun daha ileri yaşa sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak literatür taraması yapıldığında hangi yaş aralığında hangi tekniğin daha sensitif olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Djavan ve ark.'nın hazırladıkları (140) ve Remzi ve ark.'nın (151) valide ederek PSA değeri 2-10 ng/ml arasındaki hastalarda %36,7'lik Ca tespit oranı sağlayan Viyana Nomogramında önerilen kor sayısı hasta yaşı arttıkça ve prostat boyutu küçüldükçe azalmaktadır. Çalışmamızda 6 ve 8 kor biyopsi tekniklerinin hasta yaşı arttıkça ve prostat boyutu azaldıkça sensitiviteilerinin arttığı saptadık. Bu sonuçlar gerek Djavan ve ark. (140) gerekse Remzi ve ark.'nın (151) bulgularıyla örtüşmektedir. Ancak Viyana Nomogramında büyük prostat hacmine sahip olan genç hastalar için 14, 16 hatta 18 kadrana biyopsi tekniği önerilmekteyken; Eichler ve ark.'ları 12 kadrandan fazla biyopsi almanın daha fazla kanser tespit etmeyeceğini ve tanıya anlamlı bir katkı sağlamayacağını göstermişlerdir (152).

5. SONUÇLAR

PSA'nın prostat kanseri için bir tarama testi olarak kullanıma girmesinden sonra hangi hasta grubuna, kaç defa, hangi kadranlardan prostat biyopsisi yapılması gerektiği hala tartışmalıdır. Prostat biyopsisinde amaç hastaya en az rahatsızlık verilip, en az morbidite yaratarak, prostat kanserinin tanısını optimal şartlarda koymak için yeterli sayıda ve uygun lokalizasyonlardan parça alınmasıdır. Düşük prostat hacmine sahip (<40 gr), yüksek PSA değeri (>10 ng/ml) olan ve ileri yaştaki hastalarda (>70 yaş) 8 kor biyopsi tekniği uygulanabilir gözükmemektedir. Her ne kadar alınan biyopsi sayısının komplikasyonları artırmadığı gösterilmişse de özellikle yaşlı hastalarda ek komorbid hastalıkların olabileceği akılda tutularak işlemin en kısa sürede bitirilmesi açısından 8 kor biyopsi tekniğinin bu grupta uygulanabilir olduğu unutulmamalıdır. On kor biyopsi tekniği 12 kor biyopsi tekniğiyle benzer sonuçlara sahiptir. Klasik 6 kor biyopsi tekniği kanser saptama bakımından tüm alt gruplarda yetersiz görünmektedir.

6. KAYNAKLAR

- 1) Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveit V, Mottet N, et al. EAU Guidelines on Prostate cancer, 2011.
- 2) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Jan-Feb; 54(1):8-29. Review.
- 3) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin, 2006 Mar-Apr; 56(2): 106-30.
- 4) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 Mar; 16(3): 481-8.
- 5) Yılmaz HH, Yazıhan N, Tunca D, Sevinç A, Olcayto EÖ, OZgöl N, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. Jpn J Clin Oncol 2011 Jan; 41(1):10-6.
- 6) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar; 58(2):71-96.
- 7) Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002 Jul; 90(2): 162-73.
- 8) Reiter RE, deKernion JB. Prostat kanserinin epidemiyolojisi, etiyolojisi ve önlenmesi. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds) Campbell üroloji, Ankara, Güneş Kitabevi 2005; 3002-3024.
- 9) Engels EA, Pfeiffer RM, Ricker W, Wheeler W, Parsons R, Warren JL. Use of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data to conduct case-control studies of cancer among the US elderly. Am J Epidemiol 2011 Oct 1; 174(7): 860-70.
- 10) Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. Eur J Cancer 2001 Oct;37(Suppl 8):S4-66.
- 11) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990; 17(4): 337-47.
- 12) Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer 1996 Jan; 77(1): 138-43.

- 13) Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb; 33(2): 223-30.
- 14) Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul; 4(7): 519-27.
- 15) Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274 (5291): 1371-4.
- 16) Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278 (15): 1251-5.
- 17) Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L, Gibbs M, Kolb S, McIndoe RA, et al. Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at 1q24-25. *Genet Epidemiol* 2000;18(3):251-75.
- 18) Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998;20(2):175-9.
- 19) Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.
- 20) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974 Jan; 111(1): 58-64.
- 21) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep; 29(9): 1228-42. Review.
- 22) Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992 Mar; 23(3): 273-9.
- 23) Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005 May; (Suppl); 216: 20-33.

- 24) Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004 Mar; 17(3): 292-306.
- 25) Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001 Jun; 92(6): 893-8.
- 26) Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996 Sep; 88(17): 1216-21.
- 27) Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999 May; 81(4): 551-4.
- 28) Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007 Apr; 18(3): 279-85.
- 29) Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001 Sep; 58(3): 417-24.
- 30) Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38(2): 83-91.
- 31) Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999 Feb; 40(2): 130-4.
- 32) Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002 Oct; 325(7367): 740.
- 33) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360(13): 1310-9.
- 34) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360(13): 1320-8.

- 35) Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rübber H. Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer. *Urologe A* 2010 Feb; 49(2): 181-9.
- 36) Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? *Urology* 2005 Feb; 65(2): 343-6.
- 37) Schaffer EM, Carter HB, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly-- when to stop? *J Urol* 2009 Apr; 181(4): 1606-14.
- 38) Koşar A. Prostat kanserinde semptomatoloji ve bulgular. In: Dinçel Ç (ed) *Üroonkoloji*. İzmir: Meta yayınları; 2007; 27-29.
- 39) Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. *Campbell's Urology*, 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992: 40-65.
- 40) Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct; 42(4): 365-74.
- 41) Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45:70.
- 42) Carter HB, Partin AW: Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In Walsh PC. *Campbell's Urology*, 8th edn. Vol. 4, 3055-3079 Saunders, Philadelphia, 2002.
- 43) Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*. 1988 Jun; 139(6): 1235-41.
- 44) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835.
- 45) Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1817.

- 46) Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct; 317(15): 909-16.
- 47) Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76: 1899.
- 48) McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988; 39: 499.
- 49) Resnick MI, Gospodarowicz M, Boccon-Gibbod L, Bono A, et al: Markers and Prognostic Factors. In: *Prostat Cancer* Editörler Denis L, Bartsch G, Khoury S , et al. Health Publications, 2003; 51-9.
- 50) Brawer MK, Kirby R, Roehrborn CG. Prostate Specific Antigen. Health Press, 1999; 7.
- 51) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151(5): 1283-1290.
- 52) Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16.
- 53) Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectalexamination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1146-52; discussion 1152-4.
- 54) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27; 350(22): 2239-46.
- 55) Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71(3 Suppl):933-938.

- 56) Gretzer MB, Partin AW. Prostate Cancer Tumor Markers. In: Campell-Walsh Urology, edited by by Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, 9 th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007; 2896-2911.
- 57) Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen. *Can J Urol* 1995 Mar; 2(Supp1): 23-9.
- 58) Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med.* 1996 Aug 1; 335(5): 345-6.
- 59) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7): 860-864.
- 60) Fowler JE Jr, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology* 1999 Jun; 53(6): 1175-8.
- 61) Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147(3 Pt 2): 815-816.
- 62) Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997 Dec; 158(6): 2162-2167.
- 63) Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Prification and characterization. *J Urol* 1997; 157(6): 2166-70.
- 64) Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology* 1997; 50(5): 710-4.
- 65) Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with bening transition zone prostate tissue. *Cancer Res* 2000; 60(3): 756-9.
- 66) Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Marks LS, et al. 'BPSA' a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found

predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55(1): 41-5.

- 67) Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150(1): 100-5.
- 68) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274(15): 1214-1220.
- 69) Carter HB, Partin W. Prostat kanserinin tanısı ve evrelendirilmesi. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds) *Campbell üroloji*, Ankara, Güneş Kitabevi 2005; 3062.
- 70) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, 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(19): 1542-7.
- 71) Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997; 79(1): 104-9.
- 72) Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, Schwartz MK, et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000; 163(5): 1476-80.
- 73) Filella X, Alcover J, Molina R, Corral JM, Carretero P, Ballesta AM. Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Prostate* 2000; 42(3): 181-5.
- 74) Jung K, Elgeti U, Lein M, Brux B, Sinha P, Rudolph B, et al. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem* 2000; 46(1): 55-62.

- 75) Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K, Noda H, Kato M, Miyata A, et al. The significance of the free-to-complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with PSA level of 4.1-10.0 ng/ml. *BJU Int* 2000; 85(6): 708-14.
- 76) Stamey TA, Yemoto CE. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol* 2000; 163(1): 119-26.
- 77) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267(16): 2215-20.
- 78) Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71(6): 2031-40.
- 79) Prestigiacomo AF, Stamey TA: Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml. Range in male volunteers. *J Urol* 1996; 155(6): 1977-80.
- 80) Smith DS, Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152(4): 1163-7.
- 81) Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore PJ. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol* 1996; 155(5): 1655-7.
- 82) Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992; 52(12): 3323-8.
- 83) Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995; 45(4): 591-6.

- 84) Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179(6): 2181-5; discussion 2185-6.
- 85) Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008; 54(5): 976-7; discussion 978-9.
- 86) Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008; 54(2): 291-300.
- 87) O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3591-7.
- 88) Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 398-403.
- 89) Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smith FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59(23): 5975-9.
- 90) Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008; 179(4): 1587-92.
- 91) Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:8-15; discussion 15-6.
- 92) Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008; 179(5): 1804-9; discussion 1809-10.

- 93) Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinicopathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010; 70(1): 10-6.
- 94) Takahashi H, Ouchi T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. *Proc Jpn Soc Ultrasonic Med* 1963, 3: 7-11.
- 95) Lee F, Gray JM, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS, et al: Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate* 1985;7:117–129.
- 96) Resnick MI, Smith JA Jr, Scardino PT, Egger MJ, Hernandez A, Rose SC. Transrectal prostate ultrasonography: variability of interpretation. *J Urol* 1997; 158: 856-60.
- 97) Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152: 1520-5.
- 98) Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994, 152: 1506-9.
- 99) Carter HB, Hamper Um, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1989; 142(4): 1008-10.
- 100) Hammerer P, Hulan H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994; 151(1): 99-102.
- 101) Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937; 41-42.
- 102) Esposti PL, Elman A, Norlen H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9(3): 208-213.
- 103) Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyoma T, Myaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008; 71(2):191-5.

- 104) Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008; 11: 134-8.
- 105) Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167(4):1648-1652.
- 106) Metin A. Prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi ve prostat iğne biyopsisi. In: Balbay D (ed) *Prostat*, Ankara, Güneş Kitabevi 2008; 236.
- 107) Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289(20): 2695-700.
- 108) Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostatespecific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006; 52(1): 59-64.
- 109) Öbek C. Türk üroloji yeterlilik kurulu sınava hazırlık kursu ders notları kitabı. Ankara, 2008; 106.
- 110) Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006; 175(3): 820-834.
- 111) Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Milan BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173(1): 70-2.
- 112) Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Sringley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009; 182(2): 485-90.
- 113) Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouyé S, Leroy X, Biserte J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 470-80.

- 114) Dinçel Ç, Bal K. Prostat kanserinde biyopsi. In: Dinçel Ç (ed) Üroonkoloji, İzmir, Meta Yayınları 2007; 45-54.
- 115) Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, González Galán A, Zuccarino AL, García González R, Cuesta Roca C. Can indexes based on PSA determine which patients should undergo repeated ultrasound-guided transrectal prostatic biopsy? Study on 546 patients who underwent repeated biopsy. Arch Esp Urol 2002; 55(10): 225-34.
- 116) Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy who needs it? J Urol 1995; 153(5): 1496-8.
- 117) Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghavidel K, Basarkah A, Sculman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer in repeat prostate biopsy: a prospective study in 1051 men. J Urol 2000; 163: 1144-8.
- 118) Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who, how and when? A review. Eur Urol 2002; 42: 93-103.
- 119) Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Schlomm T, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol 2006; 50(3): 498-505.
- 120) Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol 2006; 176(4): 1376-81.
- 121) Atmaca AF, Ugras NS, Serefoglu EC, Canda AE, Dogan B, Balbay MD. Template kılavuzluğunda transperineal saturasyon biyopsisi: ilk sonuçlar. Türk Üroloji Dergisi 2009; 35(1): 1-6.
- 122) Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology 2003; 62(5): 883-7.
- 123) Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. Urology 1996; 48(5): 757-61.
- 124) Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. Eur Urol 2005; 48(6): 916-21; discussion 921.

- 125) Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol*. 1997; 157(1): 204-6.
- 126) Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol*. 1997; 158(5): 1886-90.
- 127) Dogan B, Serefoglu EC, Atmaca AF, Canda AE, Akbulut Z, Balbay MD. Tissue sampling is not adequate in the detection of prostate cancer in transition zone. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(2): 67.
- 128) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systemic versus directed ultrasound guided core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-5.
- 129) Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159(2): 471-5, discussion 475-6.
- 130) Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* 2003; 169: 12-19.
- 131) Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45(1): 2-12.
- 132) Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995; 46(6): 831-6.
- 133) Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997; 49(1): 55-9.
- 134) Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; 159(3): 920-4.
- 135) Ravery V, Goldbaltt L, Boyer B, Blanc E, Toubanc M, Bocongibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000; 164(2): 393-6.
- 136) Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163(1): 163-6.

- 137) Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(5): 1554-9.
- 138) Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 2000; 164(2): 388-92.
- 139) de la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, Wondergem N, ten Kate FJ, Zwinderman K, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J Urol* 2009, 182(4): 1329-1336.
- 140) Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999; 54: 846-52.
- 141) Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004; 171: 1478-81.
- 142) Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona JW. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J Urol* 2000; 163: 168-71.
- 143) Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996; 155: 607-9.
- 144) Issa M, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J Urol* 2000; 164: 397-9.
- 145) Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004; 22(4): 281-4.
- 146) Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 1991; 145(5): 984-7.

- 147) Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Günay M, Ekici S, Ozen H. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2004 Apr;45(4):444-8; discussion 448-9.
- 148) Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R et al. A comparative analysis of sextant and extended 11-core multiside directed biopsy strategy *J Urol.* 2000; 163(1): 152-7
- 149) Eskicorapcı SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol* 2005; 173(5): 1536-40.
- 150) Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M, Federico G, Pansadoro A, et al. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: a randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol.* 2004;171(1):197-9.
- 151) Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M et al. The vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005; 174: 1256-61.
- 152) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605-12.

7. ÖZGEÇMİŞ

Hacı İbrahim Çimen 1983 yılında Konya’da doğdu. İlk, orta ve liseyi Konya’da tamamladıktan sonra 2000 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldu. Eylül 2006 – Kasım 2006 tarihleri arasında mecburi hizmet görevi nedeniyle Van Başkale Albayrak Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptı. Kasım 2006 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır.

