

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ÜROLOĞİ SERVİS ŐEFLİĐİ

PROSTAT KANSERİ TANISINDA
BİYOPSİLERİN VE TRANSÜRETRAL PROSTAT
REZEKSİYONUNUN
YERİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

108489

108489

Uzmanlık Tezi

İlker AKYOL
Hv.Tbp. Yzb.

İSTANBUL - 2000

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I) ÖNSÖZ	
II) GİRİŞ	1
III) GENEL BİLGİLER	2
A) ANATOMİ	2
B) PROSTAT KANSERİ	6
1) ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	6
2) DOĞAL ÖYKÜ	7
3) PATOGENEZ	8
4) PATOLOJİ	8
5) PROGRESYON PATERNLERİ	9
6) KLİNİK	9
7) TANI	10
8) AYIRICI TANI	15
9) EVRELEME	16
10) DİĞER TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ	18
11) TEDAVİ	19
C. PROSTAT BİYOPSİ TEKNİKLERİ	19
1) PARMAK REHBERLİĞİNDE BİYOPSİLER:	19
2) US REHBERLİĞİNDE BİYOPSİLER	21
D. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ	22
1) BİYOPSİNİN RİSKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI	34
2) TRANSPERİNEAL VE TRANSREKTAL YAKLAŞIMLARIN	36
KARŞILAŞTIRILMASI	
E. TURP İLE SAPTANAN İNSİDENTAL PROSTAT KANSERİ	37
IV) GEREÇ VE YÖNTEM	41
V) BULGULAR	45
VI) TARTIŞMA VE SONUÇ	50
VII) ÖZET	59
VIII) YABANCI DİLDE ÖZET	61
IX) KAYNAKLAR	63

I. ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği'nin 30.12.1997 tarihli yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Prostat kanseri, insidensi giderek daha da artan ve özellikle de 50 yaşın üzerindeki erkeklerin sağlığını ciddi şekilde tehdit eden bir hastalıktır. Erken evrede tanı konduğunda, hastaların küratif tedavilerden yararlanma şansları vardır. Bu nedenle, ailede prostat kanseri hikayesi olan 40 yaşın üzerindeki ve aile hikayesi olmayan 50 yaşın üzerindeki erkeklerde, miksiyon yakınması olsun ya da olmasın, parmakla rektal muayene (PRM) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi tayini ile tarama yapılması, anormal bulgular saptananlarda prostat glandının biyopsi ile incelenmesi önerilmektedir.

Günümüzde prostat biyopsileri ile gerek tanı oranını arttırmak, gerekse en anlamlı prognostik bilgileri sağlamak için çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da, çeşitli biyopsi tekniklerinin ve transüretral prostat rezeksiyonunun (TURP), prostat kanseri tanısındaki yeri araştırılmıştır.

Gerek bu tezin hazırlanması, gerekse uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Çetin HARMANKAYA'ya, Prof.Dr. Doğan ERDEN'e, Doç.Dr. A. Cüneyid İŞERİ'ye, Doç.Dr. Selami ALBAYRAK'a, Doç.Dr. Kadir BAYKAL'a, Yrd. Doç. Dr. Kenan KARADEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Temuçin ŞENKUL'a teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bu çalışmada emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, Doç.Dr. Dilaver DEMİREL'in şahsında tüm Patoloji Laboratuvarı personeline, başta Yrd.Doç.Dr. Zekai PEKKAFALI olmak üzere Radyoloji Bölümü ekibine, istatistiksel çalışmalarda yardımcı olan, Eğitim Şube Müdürlüğünden sayın Özlem KÖKSAL'a da teşekkür ederim.

Dr. İlker AKYOL

II.GİRİŞ

Prostat kanseri (CaP); cilt kanseri dışında en sık görülen kanserdir ve A.B.D.' de kansere bağlı ölümlerin ikinci sırasında yer almaktadır (17). Amerikan Kanser Derneği (A.C.S), 1999' da 179 300 erkeğe CaP tanısı konduğunu ve 37 000 erkeğin CaP nedeniyle kaybedildiğini bildirmiştir (17). CaP, erkeklerdeki tüm kanser ölümlerinin % 14' ünden sorumludur (35).

Erkeklerin 50 yaşından sonra karşılaşılabilecekleri böyle ölümcül bir hastalığın tanısını erken koyabilmek, tedavisi açısından önemli rol oynayabileceğinden "doğru zamanda doğru tanı" önemlidir. Tanısında, Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) en önemli araçlardır. Bu iki parametrenin herhangi birindeki anormallik, hastanın yakınması olmasa da mutlaka araştırılmalıdır. Amerikan Kanser Derneği istatistikleri, CaP sıklığının artmasına rağmen, son yıllarda mortalitesinin azaldığını göstermektedir. Bu da, PSA ile yapılan tarama çalışmalarına bağlanmıştır (36). Bazan tüm bulguları normal olan olgularda da miksiyon bozukluğunun cerrahi tedavisi sonrası (Transüretal Prostat Rezeksiyonu ya da Transvezikal Prostatektomi) spesimenlerin histopatolojik incelemesiyle CaP saptanabilmektedir. Şüpheli bulgular nedeniyle preoperatif yapılan biyopsilerde (-) neticeler alınabilmektedir.

Biz de alt üriner sistem yakınmalarıyla polikliniğimize başvuran 50 yaş üstü erkeklerden, rutin incelemeler sırasında anormallik saptadığımız olgulara Transrektal Ultrason (TRUS) rehberliğinde prostat biyopsisi yaparak standart yöntemleri geliştirmeyi, aynı zamanda preoperatif bulguları normal olan olguların TURP spesimenlerinin kanser tanısındaki önemini araştırmayı amaçladık.

III.GENEL BİLGİLER

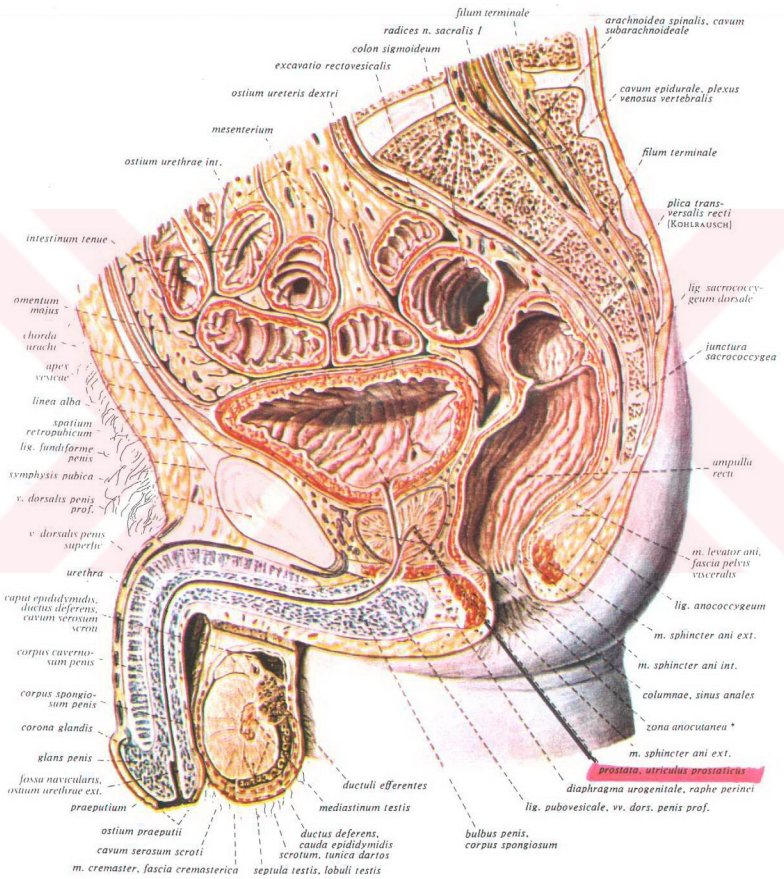
A) ANATOMİ

Prostat, tabanı mesane tarafında, apeksi membranöz üretrayla birleşen piramit şekilli bir organdır. Asiner, stromal ve müsküler elemanlardan oluşan kompleks bir organdır. Posterior yüzeyi düzdür ve ortası hafifçe girintilidir. Bu yüzeyi ampulla recti üzerinde yer alır. Rektumla arasında 2 lamellası ile Denonvilliers fasiası mevcuttur. Prostata cerrahi olarak erişim kolay değildir. Çünkü gland symphysis pubis arkasında, levator ani kasları arasında, derin pelviste yerleşmiştir (şekil-1).

Prostat oldukça zengin bir damarlanmaya sahiptir (şekil-2). Prostatovezikal arter en sık a. iliaca int.'nin gluteopudental trunkusundan ayrılır. Ancak bazan veziklodeferensiyal arterle birlikte superior vezikal arterden, hatta internal pudental ya da obturator arterden çıkabilir. Ayrıca a. hemorrhoidalis mediadan gelen küçük aksesuar arterlerden de beslenir. Prostatın inferior kısımları a. pudenda int.'nin prostatovezikler dalından da kanlanır. Arterler, karşı taraf damarlarla birleşebilirler. A. mesenterica inf.'un dalı olan a. rectalis sup. sıklıkla prostatın üst lateral kısımlarına kan getirir. A. rectalis media da prostata besleyebilir.

Mskloglandler bir yapıya sahip olan prostatın yaklaşık % 30'u müsküler geri kalanı ise glandlerdir. Prostatın başlıca posterior ve lateral kısmında bulunan glandüler elemanın duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Organın anterior segmenti fibromüsküler yapıya sahiptir.

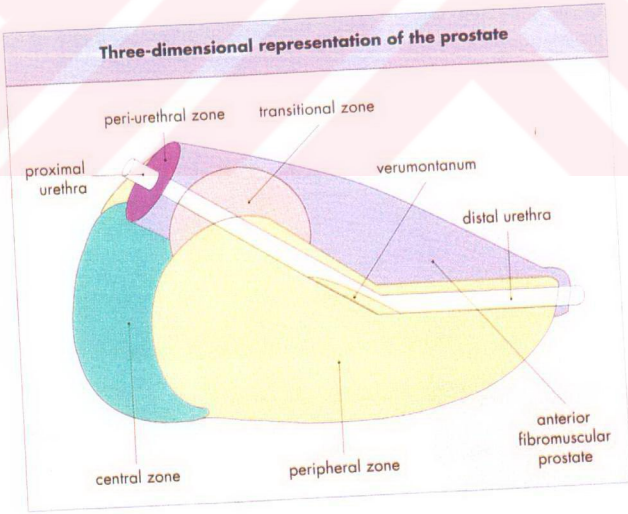
Erişkin prostatının ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmaları sonucunda Mc Neal 1968 de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transisyonel zon olmak üzere , non-glandüler yapıları ise anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (43) (şekil-3).



Şekil-1. Derin pelviste yerleşmiş prostat glandı (Sobotta İnsan Anatomisi Atlasından).



Şekil-2. Prostat glandinin zengin bir damar ağıyla sarıldığı görülmektedir. (Urosurgical Anatomy, Hinman)



Şekil:3. Mc Neal'in tanımladığı ve histolojik olarak farklı özellikler gösteren prostat zonları görülmektedir. (Benign Prostatic Hyperplasia; Kirby, Christmas)

Anterior fibromüsküler stroma: Tüm prostat dokusunun % 30' unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur. Glandüler yapılar içermez. Detrüsr kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Preprostatik Sfinkter: Prostatik uretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Santral Zon: Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında uretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transisyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur.

Transisyonel zon: Distal ve proksimal uretranın birleşim yerinde, uretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşmuştur. Tüm prostatın % 5' inden azını oluşturmalarına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.

Periferik zon: Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat kanserinin sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

Prostat glandinin dışı, prostatik asinüsler arasındaki dokunun devamı olan aglanduler fibromüsküler dokudan oluşan *Anatomik Kapsül* ile sarılıdır. Ayrı bir anatomik yapı olmayıp, 2-3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokulardan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat glandinin bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Üstelik bu kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusu ile karışan lifler verdiğiinden, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içteki transisyonel zona ait glanduler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre yapıları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış gland yapısına *Cerrahi Kapsül* denmektedir. Transisyonel zondaki fibroadenomyomanın rezeksiyonu (TURP) ya da enükleasyonundan (Açık Prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir (Şekil-23).

B) PROSTAT KANSERİ

Erkekler popülasyonunun sağlığını ciddi şekilde tehdit eden bir hastalıktır. Klinik olarak farkedilenler arasında bile biyolojik davranış ve metastatik potansiyel olarak geniş farklılıklar vardır. Prostat kanserinde (CaP) klinik davranışın geniş bir spektruma sahip olması nedeniyle, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği çok çeşitli seçenekler vardır. Bu seçenekler, sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişir (40). 0.2-0.5 cc üzerinde hacme sahip olan tümörlerin klinikçe önemli kanserler olduğu düşünülmektedir ve bu da bütün otopsi kanserlerinin % 20'sini oluşturur. Tümör hacminin önemi, hastalığın doğal öyküsüne ve 0.5 cc nin üzerindeki tümörlerin daha yüksek grade, ekstrakapsüler yayılım ve metastaza eğilimli olduğu bilgisine dayanmaktadır (46).

1) ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ: Etiyolojisi halen kesin olarak bilinmemekte ancak bazı faktörlerin sorumlu olabileceği bildirilmektedir:

Yaş: 40 yaşın altındaki erkeklerde nadiren görülür ve yaşla birlikte insidans gittikçe artarak, 8. dekatta en üst düzeye ulaşır (46). Örneğin 39 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri gelişme ihtimali 1/10 000 iken 60-79 yaş arasında bu oran 1/8 'e çıkar (53).

İrk: Klinik prostat kanseri insidansı Doğu ülkelerinde düşük, İskandinav ülkelerinde daha yüksektir (53). Her yaşta zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara göre insidans daha yüksektir (53).

Genetik predispozisyon: Genetik predispozisyonun rolü olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Tüm prostat kanserlerinin yaklaşık % 9' u ve 55 yaşın altındaki olguların % 45' i Mendeliyen geçiş gösteren nadir bir otozomal dominant gene bağlanabilir (53). 17 no.lu kromozomun p kolundaki bir bölgenin hipermetilasyonu, o bölgedeki bir tümör supresor genin inaktivasyonuna neden olabilir (53) Glutatyon-S-transferaz, serbest radikallerin detoksifikasyonu ve dolayısıyla DNA'nın korunmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Prostat kanserli dokularda Glutatyon-S-transferaz pi geni metilasyonu saptanırken, normal dokularda saptanmamıştır (53). Bir erkekte CaP gelişme riski, kanserin ortaya çıkış yaşına ve

etkilenen akrabalarının sayısına bağlıdır. 50 yaşında CaP tanısı konmuş ve birinci derece yakınlarında da CaP olan bir olgunun babasında ya da erkek kardeşinde hastalığın ortaya çıkması ihtimali, 70 yaşında tanı konmuş ve ek aile hikayesi olmayan bir olgunun babası ya da kardeşine göre 7 kat fazladır (11).

Hormonal etkiler: Doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde CaP oluşmaması, prostat kanserli olgulara androjen verilmesiyle kanser hücrelerinde hızla çoğalma olması, kastrasyonun; hastalığın seyrinde dramatik bir gerilemeye neden olması, hormonal faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (44, 53).

Diyet faktörleri: Özellikle aynı ırka mensup fakat farklı coğrafi bölgelerde yaşayan erkeklerdeki insidensin farklı olması, diyetteki yağ oranının önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (53).

Enfeksiyöz ajanlar, çevresel faktörler: Enfeksiyöz ajanların CaP etiolojisindeki rolünü araştıran epidemiyolojik, virolojik, immunolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çevresel faktörlerle CaP arasında tam bir sebep-sonuç ilişkisi ortaya konamamıştır (46).

2) DOĞAL ÖYKÜ: Prostat kanserinin doğal öyküsünü birkaç değişken etkiler. Bunlar arasında, kanserin evre ve grade'i, hastanın yaşı ve başka bir hastalık ya da malignensinin varlığı yer alır. Genel olarak, düşük evreli, düşük grade'li prostat kanseri olan hastaların tedaviyle ya da tedavisiz prognozları iyidir; ileri evreli ve yüksek grade'li kanseri olan hastaların tedaviye rağmen prognozları kötüdür. Bununla birlikte, tedavinin prognozu gerçekten etkilediği dikkate değer sayıda orta derece grade'li hasta vardır (46).

Prostat kanserinde izlem alternatifinin yerini savunan bazı araştırmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmaların bazı açık kalan yönleri de mevcuttur. Belli başlı sorunlardan biri şudur ki, bu serilerin çoğunluğunun ortalama takip süreleri 10 yıldan kısadır. Halbuki prostat kanserli hastaların pek çoğu 10-15 yılda kaybedilir. İkinci bir sorun; bunların ileri yaştaki ve ne olursa olsun zaten iyi prognoza sahip olan düşük grade'li olguların ağırlıklı olarak ele alındığı

çalışmalar olmasıdır. Üçüncü bir konu da, yaşlı hastaların başka nedenlerle kaybedilmesi ve kansere spesifik sağkalımın saptanmasının çok zor olmasıdır. Gözlemin, aktif tedaviyle karşılaştırılabileceği gerçek bir randomize çalışma yapılmamıştır ve mümkün de olmayabilir (46).

3) PATOGENEZ: Prostat kanserleri, prostatik asiner hücrelerden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Prostat glandı normalde yaşamın beşinci ve yedinci dekadlarında atrofiye uğrar. Geleneksel olarak malign transformasyonun bu atrofik veya postatrofik glandlarda meydana geldiği düşünülmekteydi. Ancak, McNeal' in çalışmaları, premalign değişikliklerin çoğunlukla genç görünümünü koruyan glandlarda meydana geldiğini ve daha az oranda da postatrofik glandlarda görüldüğünü desteklemektedir. Karsinomun atrofik glandlardan çok aktif glandlarda izlenmesi karsinom gelişimi ile sürekli androjen stimülasyonu arasında bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir. Prostat glandlarında, bir grup atipik ve hiperplastik değişiklik de sıktır. Displastik değişiklikler arasında, intraduktal neoplazi ya da prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) olarak adlandırılan ayrı bir histolojik lezyon da mevcuttur. Prostat kanserli hastaların 1/3 ' ünde PIN ile birliktelik vardır. Ancak benign prostat hiperplazili hastaların sadece % 4' ünde aynı lezyon saptanmıştır (46).

4) PATOLOJİ: Prostat kanserlerinin % 70' i periferel zonda gelişirken, % 15 - 20' si santral zonda; % 10 - 15' i ise transisyonel zonda başlar. Hastalık çoğu olguda multisentriktir. Gradeleme için birkaç sistem vardır. Bunların hepsi glandüler diferansiyasyonun derecesi, sitolojik atipi ve nükleer anormallikler göz önünde tutularak geliştirilmiştir. İçlerinde en geniş kullanım alanı bulan, Gleason sistemidir. Bu sistemde malign glandlar histolojik diferansiyasyon derecelerine göre 1-5 arasında sınıflandırılır. Kesitlerde en çok ve az görülen glandüler diferansiyasyon patterni baz alınarak 2 grade verilir ve bu iki değer toplanarak Gleason skoru elde edilir. Gleason skalasına göre 10 üzerinden, 2 - 4 skorları iyi diferansiye kanseri ifade ederken, 5-7 skorları orta derecede diferansiye ve 8-10 skorları az diferansiye kanser için kullanılır (46).

Tümör grade'i, klinikte prostat kanserinin büyümesi ve ilerlemesinin izlenmesindeki en faydalı belirleyicidir. Ancak, progresyonun tahmin edilmesindeki faydası, grade'in saptanmasındaki subjektiflik ve değerlendirme farklılıkları ile sınırlanmıştır. Yine, heterojen yapıda bir tümörün örneklenmesi sırasında hata yapılabilir (46).

5) PROGRESYON PATERNLERİ:Prostat kanserinin doğal seyri bilinmemektedir. Genetik, hormonal, çevresel ve beslenme ile ilgili faktörler etkili olabilir. Bir hipoteze göre, bütün kanserler küçük hacimler halinde başlar ve daha büyük hacimlere ulaşırlar. Tümör grade'indeki farklılıklar, mutasyonlara neden olan genetik instabiliteye bağlı olarak meydana gelir. Bunun sonucunda küçük hacimli tümörler metastatik hastalığa ilerleyebilir. Lokal yayılımı etkileyen en önemli faktör, kanserin lokalizasyonudur. Apeks ve taban yerleşimli kanserlerin ekstrakapsüler yayılım yapma ihtimalleri, bu alanlarda kapsülün zayıf olması nedeniyle daha fazladır. Kapsül, komşu organların prostata yapıştığı, sinir ve damar yapılarının prostata girdiği alanlarda zayıftır. Bu zayıf bölgeler içinde; prostatouretral kesişme noktası, mesane boynu ve ejakülatuar duktusların prostata girdiği yer de bulunur. Bu alanların çok yakınından kaynaklanan kanserler üretraya, prostat çevresi yumuşak dokulara, mesaneye ve seminal veziküllere erken yayılım göstermeye meyillidir. Seminal veziküllere yayılım, kötü bir prognozun işaretidir, hastaların % 50 sinde 5 yıl içinde uzak metastaz gelişir. Rektal invazyon nadirdir ve bu, rektumu prostattan ayıran Denonvilliers fasyasının direncine bağlanmaktadır. Üreterlere direkt yayılım söz konusu olabilir. Ancak bu, hastalığın geç dönemlerinde ve hasta sıklıkla lenf nodu ve uzak metastaz gelişmişken gözlenir. Kemik metastazı, hematogen metastazın en sık görülen şeklidir ve CaP nedeniyle kaybedilen hastaların % 85' inde görülür. Sıklıkla lomber vertebralarda, pelviste, femur proksimalinde, torakal vertebralarda, kaburgalarda ve kafatasında oluşur (46).

6) KLİNİK :

a)Semptomlar: Lokal olarak, CaP nadiren semptom verir. Daha yaygın hastalık, mesane çıkım obstrüksiyonu, akut idrar retansiyonu, hematüri veya inkontinans semptomlarıyla kendini gösterebilir. Kemik metastazlı hastalar da sıklıkla asemptomatiktir. Bazen kemik ağrıları, kord basısına sekonder nörolojik semptomlar ya da patolojik kırıklar başlangıç bulgusu olabilir. Tanı

genellikle rektal muayenede saptanan bir nodül ve/veya PSA yüksekliği nedeniyle alınan bir biyopsi ile ya da prostat büyümesi nedeniyle yapılan ameliyatlarda insidental olarak konur. Prostat kanserlerinin % 33-47' lik bir kısmı genellikle, tanı esnasında bölgesel ya da metastatik yayılım göstermiştir (46).

b)Bulgular: Prostat karsinomunun tek bulgusu anormal rektal muayene olabilir. Bu nedenle, rektal muayenede prostatında düzensizlik ya da sert nodül palpe edilen her olguda biyopsi yapılmalıdır. Nadiren hematüri, prostatın neden olduğu infravezikal obstrüksiyona bağlı renal yetmezlik bulguları, kord basısına ya da patolojik kırıklara bağlı nörolojik bulgular da görülebilir. Bu belirtilerin çoğu, metastatik hastalıkta görülür (46).

7) TANI: Parmakla rektal muayene (PRM), Prostat Spesifik Antijen (PSA), Transrektal Ultrasonografi (TRUS) en çok kullanılan yöntemlerdir. PRM ve serum PSA ölçümü, prostat kanserini saptamak için ilk sırada yapılacak incelemelerden en yararlı olanlarıdır (8, 12, 37).

a)PARMAKLA REKTAL MUAYENE (PRM): PRM tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, ekstrakapsüler yayılım hakkında bilgi verir. Nodüller, fokal ya da difüz sertlikler, endürasyonlar, glanddaki asimetri, tümörü akla getiren ilk bulgulardır. PRM'nin pozitif prediktif değeri (PPV, positive predictive value; test pozitifken kanser bulunma ihtimali) kanserden şüphelenme derecesi ve popülasyonun tarama mı, yoksa başvuruya mı dayandığına göre % 21-53 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (12). Önemli risk nedeniyle PSA seviyesi ne olursa olsun, PRM anormalliği olan hastalarda prostat biyopsisi alınması gerekir, çünkü prostat kanserli hastaların % 25 inde PSA seviyesi 4.0 ng/ml nin altındadır (12). Bununla birlikte, tarama yapılmış ve yapılmamış popülasyonlarda PSA yüksekliği ya da TRUS anormalliği nedeniyle yapılan prostat biyopsilerinde; PRM' nin, kanserlerin % 23-45' ini atladığı görülmüştür (12).

b) PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA): Prostat epitel hücrelerinde ve periüretral gland epitelinde üretilen, glukoprotein (33 000 MW) yapılı bir serin proteazdır. Semen

likefaksiyonunu sağlar (46, 54). Seminal sıvıda çok yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen hangi mekanizmayla seruma geçtiği henüz tam olarak bilinmemektedir (54). PSA insan prostat dokusu ekstralarında ilk kez 1970'te tespit edilmiş, 1979'da saflaştırılmış ve 1980'de serumda tespit edilmiştir (54). 1980 li yılların sonuna doğru klinikte yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve CaP için en önemli tümör belirleyicisi olmuştur.

PSA' nın genç erişkinlerde normal değeri 0 ile 4 ng/ml arasındadır. 10 ng/ml üzerindeki PSA değerleri prostat kanseriyle güçlü bir ilişki içindeyken, 4-10 ng/ml arasındaki değerler için "gri zon" tabiri kullanılır ve genellikle çalışmalar PSA' nın bu aralıkta saptandığı olgularda tanısal testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaya yöneliktir. Klinik uygulamada, tarama testi olarak aile hikayesi (+) olanlarda 40 yaşından itibaren, (-) olanlarda ise 50 yaşından itibaren kullanılması önerilmektedir (2, 54). PRM normal olan bireylerde başlangıç PSA seviyesi 2.5 ng/ml 'den düşükse iki yılda bir, 2.5-4.0 ng/ml arasındaysa yılda bir tarama yapılabilir. Tarama çalışmalarından elde edilen verilere göre bu ikinci grupta, %50 olguda PSA seviyesi daha sonra 4 ng/ml üzerine çıkmıştır ve bu olgular CaP taşıyorlarsa, hastalıklarını klinik olarak önem kazanmadan önce saptamak için yıllık takipler yeterli olmaktadır (54).

BPH'de yapılan çalışmalarda PSA artışı transisyonel zonun büyüklüğüyle orantılıdır ve BPH dokusunun 1 gramının PSA'yı 0.3 ng/ml. yükselttiği sanılmaktadır. Bununla birlikte malign glandlar tarafından PSA üretimi değişkendir ve diferansiyasyon derecesine bağlıdır. İyi diferansiye karsinomu olan gland daha fazla PSA üretirken, nondiferansiye kanser daha az PSA üretir (46). Hem iyi huylu, hem de neoplastik prostat hücrelerinin PSA üretimine katkıda bulunmaları PSA'nın özgüllüğünü azaltmaktadır. PSA için en önemli eleştiri, testin tek başına düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasıdır. Organa sınırlı prostat kanserli olgularda % 43' e varan oranlarda normal serum PSA değerleri bulunabilmekte iken BPH'li hastalarda % 32'ye varan oranda yüksek serum PSA değerleri tespit edilebilmektedir. PSA>4 ng/ml olanların % 25-30'unda PRM bulguları olmaksızın CaP saptanmıştır.

Kanser olmadan PSA'nın bir şahısta her yıl artışının 0.04 ng/ml ve BPH'lı hastalarda 0.2 ng/ml olduğu görülmüştür (46). Bu bilgidен hareketle yaşa göre PSA'nın normal sınırları tanımlanmış ve bu çalışmalarda yaşa özgü PSA'nın taramadaki özgüllük ve duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Yaş gruplarına göre normal kabul edilen serum PSA seviyeleri Tablo.I' de gösterilmiştir (46).

Tablo.I. Yaş özgü normal PSA değerleri.

YAŞ	PSA
40 - 49	0 - 2.5 ng/ml
50 - 59	0 - 3.5 ng/ml
60 - 69	0 - 4.5 ng/ml
70 - 79	0 - 6.5 ng/ml

Bu değerler ışığı altında düşük PSA'lı daha genç erkekler araştırıldıkça duyarlılık artar ve yüksek PSA'lı daha az yaşlı erkeklerde biyopsi gerekir, özgüllük artar (46, 54). Böylece genç hastalarda organa sınırlı kanser erken dönemde yakalanırken, yaşlı hastalarda klinik olarak önemsiz kanserlerin atlandığı varsayılır (54).

Serum PSA değeri yüksek olup da biyopside kanser saptanmayan hastalarda re-biyopsi kararı PSA hızı (PSA velocity - PSAV) ve PSA dansitesi (PSAD) kullanılarak da verilebilir. Carter ve ark. yılda 0.75 ng/ml ya da daha fazla bir PSA artışının CaP ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (%72 duyarlılık, %95 özgüllük) (54). PSAV hesaplamalarında en doğru değerlendirmeyi yapabilmek için 2 yıllık bir süre içinde en az 3 ölçüm yapmak ya da en az 12-18 ay arayla ölçüm yapmak gerekir (54). PSAV şu formülle hesaplanır (54):

$$\frac{\text{PSA}_2 - \text{PSA}_1}{\text{zaman}_1 (\text{yıl})} + \frac{\text{PSA}_3 - \text{PSA}_2}{\text{zaman}_2 (\text{yıl})} \quad \text{X}$$

PSA hızı ölçümlerini kısıtlayan faktörler şunlardır: PSA; kansere spesifik değildir, zaman içinde ve değişik kitlerle farklı sonuçlar alınır. PSA ölçümleri yapılırken, BPH ya da kanserin doğal seyri dışındaki araya giren faktörlerin ekarte edilmiş olması gerekir (54). Bu nedenlerle, PSA'nın özgüllüğünü arttırıcı formüller araştırılmıştır.

Benson ve ark. 1992'de hangi hastalarda biyopsiye gerek olduğunu göstermek amacıyla PSA density (serum PSA / prostat hacmi) adında bir kavram ortaya atmışlardır. Kanseri dokuda PSA üretimi genellikle BPH'lı dokuya göre daha fazla olduğundan, PSAD prostatı büyük ve PSA'sı BPH'ya bağlı yüksek bulunan hastalarda, ilk biyopsileri (-) olup da PSA'ları yükselme gösterenlerde re-biyopsi için bir ön belirleyici olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, PSAD 0.10-0.15 arasında olanlarda kanser insidansı %15 iken, >0.15 olanlarda %60 oranında kanserle ilgili olduğu gösterilmiştir (46). Ancak PRM normal olan ve PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olanlarda biyopsiye karar vermede etkili olmadığı belirlenmiştir (54).

Transisyonel zon PSA dansitesi kavramı da PSA ölçümlerinin özgüllüğünü arttırmak için tanımlanmıştır. Bu kavram, BPH'nın hemen hemen tamamının transisyonel zonda gelişmesine, diğer bölgelerde PSA üreten BPH'lı dokunun bulunmaması fikrine dayanır (7, 63). PSA seviyesinin transisyonel zon hacmine bölünmesiyle elde edilen bu parametre için sınır değeri 0.35 ng/ml/cc olarak bildirilmiş ve PSA<10 ng/ml olan olgularda pozitif prediktif değeri %74 olarak bulunmuştur (54). Ancak, özellikle ultrasonografik değerlendirmelerde operatörler arasındaki farklar nedeniyle, çeşitli merkezler arasında sonuçların tekrarlanabilirliğinin olmaması bu testin rutin kullanıma girmesini önlemiştir (7, 54).

Çeşitli çalışmalarda PSA'nın serumda farklı formlarda bulunduğu ve glandın hastalık durumuna göre bu formların konsantrasyonunun değiştiği gösterilmiştir (2). PSA serumda serbest (free) ya da "bağlı" (complexed) halde bulunur. PSA genellikle proteaz inhibitörü proteinlere bağlanır. Bunların en önemlileri alfa-1 antikomotripsin ve alfa-2 makroglobulindir (2, 63). Bu formların belirlenmesi ve ölçülmesi ve klinik yorumlamalarıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Serbest PSA'nın total PSA'ya oranı, özellikle 2.5-10 ng/ml arasındaki

PSA'nın özgüllüğünü arttıran ve gereksiz biyopsileri azaltan bir kavram olarak ortaya konmuştur (2, 63). PSAD için gereken prostat hacmi ölçümü, PSAV için gereken uzun bir zaman içinde defalarca kan alımı, bu test için gereksizdir. Total PSA seviyesi normal sınırlardaysa, serbest PSA oranı duyarlılığı artırır (kanseri saptama oranını artırır). Total PSA seviyesi hafif artmışsa, özgüllüğü artırır (gereksiz, negatif biyopsi sayısını azaltır). Serbest PSA oranı için henüz standart bir sınır değeri kabul edilmemiş olmakla birlikte, 0.15 ile 0.26 arasında değerler öneren çalışmalar vardır (63). Serbest PSA oranı kabul edilen sınır değerin altına düştükçe özgüllük artar, duyarlılık düşer; sınır değerin üzerine çıktıkça duyarlılık artar, özgüllük azalır. Sınır değeri düşük tutmakla negatif biyopsi sayısı azalır, ancak mevcut kanseri atlama ihtimali artar; sınır değerin yüksek tutulmasıyla daha fazla olguda kanser saptanırken, negatif biyopsi oranı da artar ve testin kullanım amacı olan "gereksiz biyopsileri azaltmak" anafikrinden uzaklaşmış olur.

Halen çalışma aşamasında olan başka bir "PSA türevi" parametre de, ProstASURE Index'tir. Bu parametre hasta yaşı, serum PSA, serum prostatik asit fosfataz ve serum kreatin kinaz gibi değişkenler göz önünde tutularak biyoistatistiksel-matematiksel bir işlemle elde edilir (54). İndeks değerleri şu şekilde sınıflandırılır:

Zon 1 : < 0.0

Zon 3: 0.5 - 1.0

Zon 2 : 0.0 - 0.5

Zon 4: > 1

ProstASURE indeks değerleri zon 3 ve 4'te bulunan olgular (>0.5) CaP yönünden belirgin risk taşımaktadırlar ve biyopsi endikasyonu vardır. İlk çalışmalarda bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü serbest PSA oranına göre daha yüksek bulunmuştur (serbest PSA sınır değeri 0.15 alındığında) (54). ProstASURE Index'le ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup rutin klinik kullanıma girmemiştir.

Evreleme açısından PSA, klinisyenin en çok yararlandığı yöntemlerden biri olup Gleason skoru, sistematik biyopsi ve PSA preoperatif dönemde kombine kullanılan

parametrelerdir. Preop. Gleason skoru < 6 , PSA < 20 ng/ml ve evre T1a veya T2a kombinasyonundaki hastaların %80-90'nın hastalığı organa sınırlı iken, evresi T1b, T2b veya T2c olanların %60-70'inin organa sınırlı olduğu gösterilmiştir (46).

Evreleme açısından, PSA tek başına sadece % 50 - 60 lık bir doğruluk sağlar. Örneğin, Oesterling ve ark., PSA'nın tanıdaki doğruluk oranını kapsüler penetrasyon için % 55 ve seminal vezikül ve lenf nodu tutulumunu % 50 olarak bulmuştur. Ercole ve arkadaşları PSA'nın ekstrakapsüler hastalığı olan erkeklerin % 59'unda yüksek (10 ng / ml nin üzerinde) ve kapsüle sınırlı hastalığı olanlarında % 7'inde yine yüksek olduğunu bulmuşlardır. Stamey ve arkadaşları, PSA düzeyi 10 ng / ml' nin altında olan olguların lenf nodu tutulumuyla ilişkisiz, 40 ng / ml nin üzerindeki seviyelerin ise % 63 ihtimalle lenf nodu tutulumuyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (46).

PSA'nın en değerli yanı, radikal prostatektomi sonrası nükslerin saptanmasındadır. PSA'nın radikal prostatektomi sonrası sifıra inmesi gerekir (her laboratuvarında değişmekle birlikte Hybritech yöntemini kullanan laboratuvarlar için 0.2 ile 0.6 arası) aksi, rezidüel hastalık varlığını düşündürür. Radikal prostatektomi sonrası başlangıçta sifıra inen PSA değerleri sonradan yükselirse bu, hastalığın nüksettiğini düşündürür (46).

PSA, ilerlemiş CaP olan hastaların takibinde de etkin bir tümör belirleyicisi gibi gözükmektedir. Killian ve arkadaşları, düzenli olarak ölçülen PSA değerleri ile hastalısız sağkalım oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmışlardır. Ercole ve arkadaşları, evre D2 prostat kanseri olan 86 hastanın % 98'inde, PSA seviyesinde yükselme olduğunu bulmuşlardır. Stamey ve arkadaşları evre D2 hastalığı olan 22 olgunun % 100'ünde PSA'nın yüksek olduğunu saptamışlardır (46).

8) AYIRICI TANI: Rektal muayenede prostatta anormal bulgular saptanması pekçok değişik durumla ilişkili olabilir. Bir prostat anormalliğinin biyopside malign sonuçlanması ihtimali % 33

ile % 50 arasında değişir. Prostatik nodüller; benign hiperplazi, kronik inflamasyon ve prostatit, prostat tüberkülozu, önceki biyopsilere bağlı fibrozisle, prostat kistleri ya da taşlarıyla ilişkili olabilir. Hastanın öyküsü ve fizik muayenesindeki ipuçları diğer hastalıklara yönlendirebilir. Benign hiperplazi; genellikle, uzun bir obstruktif üriner semptomlar hikayesi ve kanserde olduğundan daha büyük bir prostatla ilişkilidir. Tüberküloz; etkenle karşı karşıya kalma öyküsünde, önceden geçirilmiş pulmoner tüberküloz hikayesinde, ateş, steril pyüri varlığında akla gelmelidir. Epididim lezyonları da prostat tutulumu ile birlikte sıktır. Prostatit; sıklıkla uzun bir hikaye ve prostatik sekresyonlarda ya da idrarda anormal sayılarda beyaz kürenin bulunması durumunda düşünölmelidir. Hepsinde de tanı, biyopsi ve histopatoloji ile doğrulanır. Hematüri ve mesane çıkım obstrüksiyonu bulguları ile başvuran hastalar, diğer hematüri ve obstruktif semptomlar yönünden araştırılmalıdır. Bunlar arasında benign prostat hiperplazisi, mesane ve böbrek patolojileri vardır. Kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve vertebral kollaps nedeniyle omurilik basısı yine prostat kanserinin ekarte edilmesi için rektal muayeneyi gerektirir. Kemik pelviste sklerotik lezyonları, anormal serum alkalem ve asit fosfatazi olan asemptomatik hastalarda, Paget hastalığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Normal prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri ve ağırlık taşıyan hatlar boyunca karakteristik subperiosteal kortikal kalınlaşma, Paget hastalığının prostat adenokarsinomundan ayırımını sağlar.

9) EVRELEME: Prostat kanserinin 4 evresi mevcuttur (46):

Evre A (T1) kanserler: BPH için yapılan cerrahide insidental olarak saptanırlar.

A(T1a): Cerrahiyle çıkarılan total glandın %5'inden azını tutan, iyi veya orta diferansiye hastalık (Gleason skoru:2-7) veya glandda 3 odaktan daha azında görölen hastalık.

A2 (T1b): Cerrahiyle çıkarılan total glandın %5'inden daha fazlasını tutan, kötü diferansiye hastalık.

T1c : TRUS'ta lezyon ya da yüksek PSA nedeniyle yapılan biyopsi ile saptanmış, tuşede benign intibayı uyandıran nonpalpabl hastalık.

Evre B (T2) kanserler: Prostata sınırlıdır, hacim ve konumuna göre B1 (T2a, T2b) veya B2 (T2c) kanserlerdir.

Evre C (T3 ve T4) kanserler: Prostatın dışındaki yumuşak dokuda tutulum (V. seminalisler, periprostatik yağ dokusu, üretra adalesi ve mesane boynu).

Evre D kanserler: Metastatik hastalığı temsil ederler.

D1: Pelvik lenf nodları tutulumu mevcuttur. Prostat kanserinin primer lenfatik drenajı obturator ve hipogastrik lenf nodlarına olmaktadır. Sekonder olarak da vena iliaca communis çevresindeki lenf nodlarına; presakral, paraaortik ve inguinal alanlardaki lenf nodlarına olmaktadır.

D2: Uzak organ ve kemik tutulumları.

PRM lokal yayılımın belirlenmesinde değerli bilgiler verebilir. Mevcut endürasyonun lateral kenarlarda devamlılığı, pelvik ve rektal duvardaki endürasyonlar, seminal veziküllerin palpe edilebilir hale gelmesi, kötü prognostik bulgulardır. Ancak PRM ile evreleme, birkaç nedenle hatalı olabilir. İlk olarak, PRM bir noktaya kadar yapanın deneyimine bağlıdır ve bu nedenle de değerlendirme hatalarına açıktır. Patolojik muayene ile karşılaştırıldığında, tümör hacmi genellikle olduğundan daha küçük olarak değerlendirilir. PRM ile, tüm evre T1 kanserler atlanır (46). 153 hastalık bir seride, PRM anormalliği tek lobda mevcutken, TRUS eşliğinde bilateral biyopsiler yapılmış ve % 42 olguda bilateral kanser saptanmıştır (15).

TRUS ile prostat kanserinin ekstrakapsüler yayılımı hakkında fikir edinilebilir. US ucuz olması, daha az zaman alması ve aynı anda biyopsi almaya imkan tanınması yönüyle avantajlıdır (46).

BT veya MRI ile pelvik lenf nodu tutulumu araştırılabilir. BT' nin lenf nodu yayılımını tespit etmedeki duyarlılığı % 50-75, özgüllüğü % 86-100, doğruluğu ise % 83 ile 92 arasında değişir. PSA>20 ng/ml, Gleason skoru >7 olmadıkça başvurulacak bir yöntem değildir. Ganglion tutulumu için kriter, sadece lenf nodunun büyüklüğü olduğu için, yanlış negatif ve yanlış pozitif bulgular siktir. Bu nedenle BT ancak yaygın hastalık durumunda yararlı olabilir (46).

MRI, CaP tanısında değerli değildir. Çünkü maliyeti yüksektir ve benign-malign proses MRI'da maskelenebilir. Ancak, bilinen hastalığın ekstrakapsüler yayılım ya da seminal vezikül invazyonu yapıp yapmadığını ultrasonografiye göre daha iyi ortaya koyar. MRI tekniğinin evrelemedeki doğruluğu % 83-89, duyarlılığı % 88 - 90 arasındadır. Son zamanlarda endorektal MRI kullanım alanına girmiştir ve bu teknik ekstrakapsüler uzanımı daha doğru belirlemektedir. MRI tekniğinin bir avantajı da, nörovasküler demeti boylu boyunca görüntülemeye imkan tanıyarak, sinir koruyucu cerrahiye yardımcı olmasıdır (46).

İskelet sistemine olan metastazları belirlemede metilen difosfonat ile işaretlenmiş Tc99m sintigrafileri kullanılır. Kemik sintigrafilerinde yalancı pozitiflik oranları %2 'den az olarak bildirilmiştir. Yalancı pozitiflik nedenleri dejeneratif artrit, Paget hastalığı ve travmadır. Tanıda ilgili bölgelerdeki lezyon direkt grafilerle kontrol edilmelidir. Şüpheli durumlarda BT ince kesitleri veya lokalize MRI yararlı olabilir. Kesin tanı için kemik biyopsisi gerekebilir (46).

Prostat kanserinde lenf nodu tutulumunu gösteren en iyi teknik pelvik lenf nodu diseksiyonudur (PLND). Lateralde iliak arter lenfatiklerinin korunması, aşırı pelvik lenfatik dokunun çıkarılmasıyla oluşabilecek alt ekstremitede ödem riskini azaltmaktadır. Pelvik lenfadenektominin diğer komplikasyonlarından semptomatik lenfosel ancak % 2-3 hastada görülmektedir. Son zamanlarda laparoskopik PLND popüler hale gelmiştir (46).

10) DİĞER TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ: Tümör grade'i ve PSA'dan ayrı olarak DNA ploidisinin de CaP prognozunu belirlemede yararlı olduğu bildirilmektedir. Birçok çalışmada düşük grade'li tümörlerin diploid, yüksek grade'li tümörlerin aneuploid olduğu belirlenmiştir. Tribukait'in çalışmasında da, diploid tümörlerin tedaviye aneuploid tümörlerden daha iyi cevap verdiği görülmüştür. Ploidi ile yaşanan problemler arasında, heterojen tümörlerde örnekleme hataları, standardize yöntemlerin olmayışı ve üniversal olarak uygulama imkanı bulunmamasıdır. Ploidinin tümör grade'i üzerine, değerlendirme farklılıklarından doğan hataların daha az olması gibi bir avantajı vardır (46).

Tanı sırasındaki tümör hacmi de prognostik önem taşımaktadır. Birçok çalışmada ekstrakapsüler uzanım ve metastazların tümör volümüyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Buradaki problem, mevcut tekniklerin, tedaviden önce tümör volümünü doğru olarak saptamada yetersiz kalmasıdır. Bu konuda en çok kullanılan metod TRUS'tur. Bununla birlikte hipoeoik olmayan tümörlerde TRUS'un ortalama % 40 hata payı bulunmaktadır.

Halen klinik olarak kullanılmayan, araştırma safhasında olan birçok teknik bulunmaktadır. Örneğin patoloji spesimenlerinde veya serumda polimeraz zincir reaksiyonuyla (Polymerase Chain Reaction-PCR) **p53 geni, retinoblastoma geni, e-myc, CIS, ras, c-erbB-2, caveolin gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin tespiti, bcl-2, p27, E-cadherin, büyüme faktörü ve sitokin ekspresyonu seviyelerinin (transforming growth factor alpha, beta) tahmin edilmesi, manyetik rezonans spektroskopisi** bu yeni tekniklerdendir (31, 46).

11) TEDAVİ: Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyasyon, hormonoterapi, kemoterapi ve krioblasyon bulunmaktadır. Bu seçenekler, hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisi, hastanın ve hekimin de tercihleri göz önünde tutularak değerlendirilir. Bu seçeneklerin çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanması da mümkündür (46).

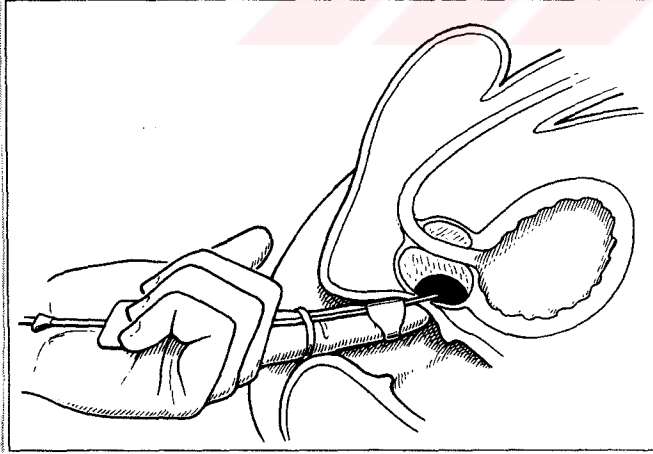
C. PROSTAT BİYOPSİ TEKNİKLERİ

1) PARMAK REHBERLİĞİNDE BİYOPSİLER:

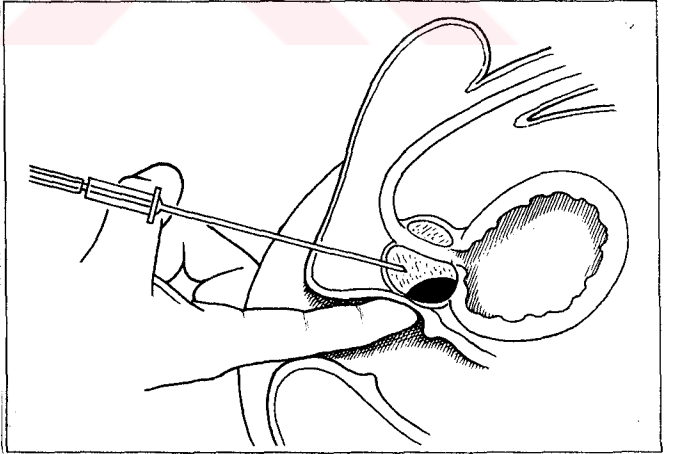
a) İnce İğne Aspirasyonu: Bir flexible 23 - gauge aspirasyon iğnesi, iğne kılavuzu ve aspirasyon enjektörü ile yapılır (Şekil-4). Aspire edilen materyal camlara yayılır, kurutulur ve May Grünwald veya Papanicolau boylarıyla boyanır. İnce İğne Aspirasyon biyopsisinin birkaç avantajı vardır. Hastaya ayaktan, anestezisiz bir prosedür olarak uygulanabilir, birden fazla aspirasyon yapılarak, prostatın geniş bir alanından hücreler elde edilebilir. İğne kılavuzunun kolayca kontrol edilebilir olması, iğnenin küçük kalibresi, küçük nodüllerden yeterli bir şekilde biyopsi alınmasına imkan sağlar, ileri derecede şüpheli nodüllerde biyopsinin sık aralıklarla

tekrar edilmesi hastanın prosedürü iyi tolere etmesi sayesinde mümkündür. İçerisinde hematüri ve sepsisin bulunduğu komplikasyon oranının trucut tekniğiyle kıyaslandığında çok düşük olduğu ve sonuçlardaki doğruluk oranının da yine bu teknikle karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir. İİAB'nin dezavantajı ise, örnekleme yapan ürologun ve örnekleri değerlendirecek sitopatologun tecrübeli olmasının gerekmesidir. Ayrıca, sitolojik atipik hiperplazinin bariz malignensi ile karıştırılması ihtimali de mevcuttur (30).

b) Transperineal Biyopsiler: Genellikle litotomi pozisyonunda yapılır. Perine bir antiseptik solüsyonla temizlenir ve hastanın bacaklarıyla karın alt kısmı steril örtülerle örtülür. İşaret parmağıyla prostat palpe edilir. Lokal anestezi yapılacaksa % 1 lik lidokain solüsyonu perinede cilt-ciltaltı dokulara, biyopsi traktı boyunca uygulanır, prostata anestezik madde verilmez. Daha sonra biyopsi iğnesi parmak rehberliğinde perine yoluyla prostattaki palpabl lezyona yönlendirilir (Şekil-5). Genellikle 3-4 adet biyopsi alınır. Transperineal yoldan yapılan aspirasyon biyopsilerinde başarı oranı düşüktür. Bunun nedenleri, kullanılan iğnenin ince ve flexible olması, aspirasyon sırasında prostatın hareketli olmasıdır.

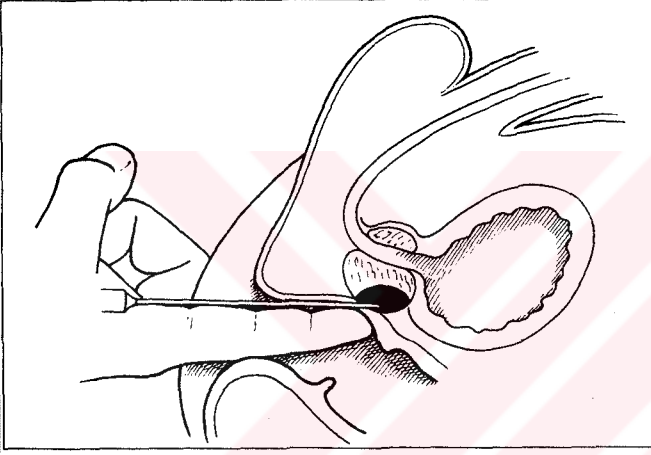


Şekil-4. Prostatın parmak rehberliğinde transrektal ince iğne aspirasyon biyopsisi.



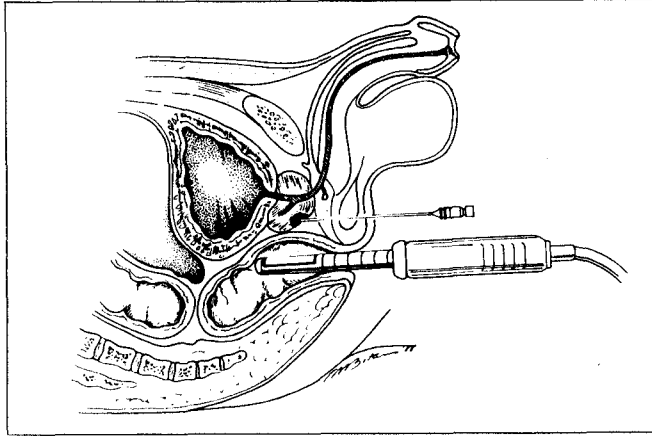
Şekil-5. Prostatın parmak rehberliğinde transperineal iğne biyopsisi.

c) **Transrektal Biyopsiler:** Rektal yoldan 18-20G iğneler kullanılarak trucut ya da aspirasyon biyopsileri yapılabilir. Yaylı biyopsi tabancalarının kullanımıyla daha az ağrı uyandırarak, daha uniform örnekleme yapmak mümkündür. Kalın iğne kullanılması enfeksiyon, ağrı ve kanama riskini artırır. Bu teknikte de işaret parmağıyla prostattaki anormal alan hissedilir, iğne rektal yoldan bu lezyona yönlendirilir, rektum mukozası geçilip prostat kapsülü perfore edildikten sonra biyopsi tabancası ateşlenir (Şekil-6).

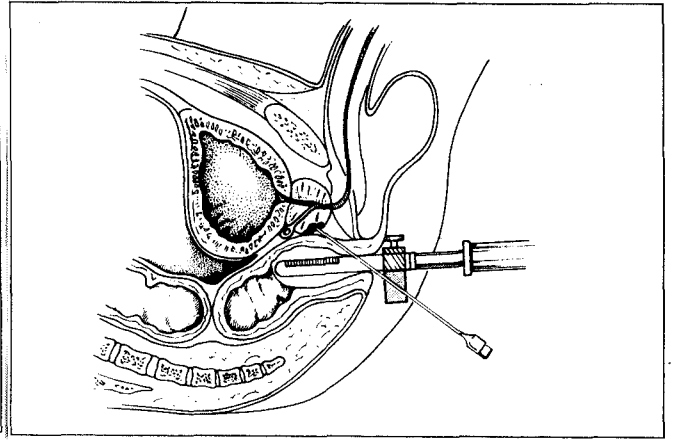


Şekil-6.Prostatın parmak rehberliğinde transrektal iğne biyopsisi.

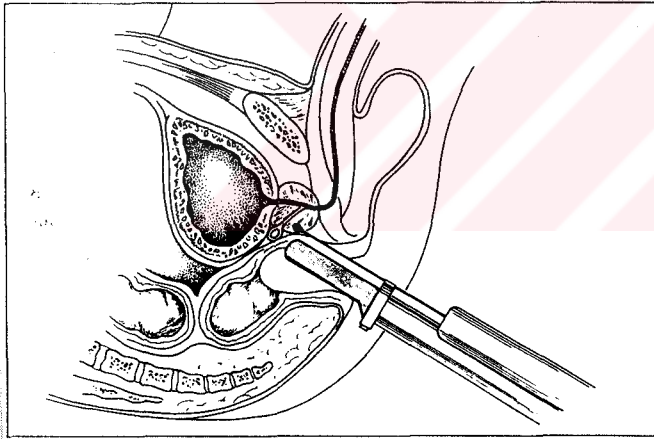
2) **US REHBERLİĞİNDE BİYOPSİLER:** US probu perineye ya da rektuma konarak, transperineal ya da transrektal yolla biyopsi alınabilir. Transperineal US eşliğinde lezyona yönelik biyopsilerde başarı şansı, TRUS eşliğinde yapılanlara göre daha düşüktür. Bu yöntem çeşitli nedenlerle rektal yolun kullanılmadığı (inflamatuvar barsak hastalıkları, Miles operasyonu gibi) olgularda tercih edilebilir (Şekil-7, 8, 9).



Şekil-7. Transrektal ultrasonografi eşliğinde transperineal prostat biyopsisi.



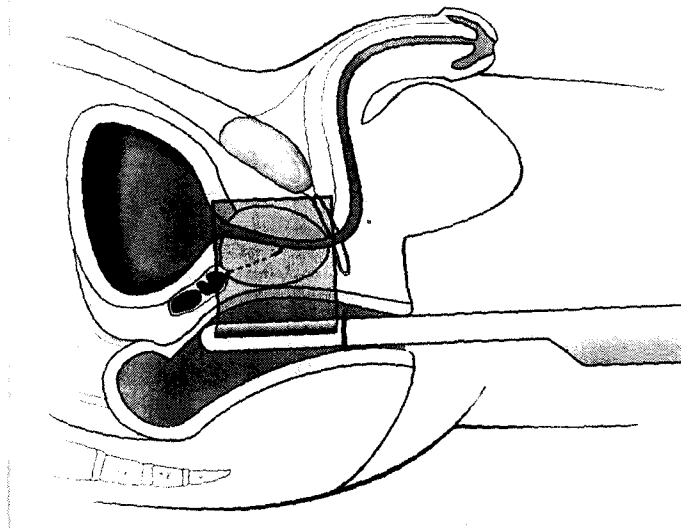
Şekil-8. Transrektal ultrasonografi eşliğinde transrektal prostat biyopsisi. Kristali yanda olan (side-fire) prob kullanılmıştır.



Şekil-9. Transrektal ultrasonografi eşliğinde transrektal prostat biyopsisi. Kristali önde olan (end-fire) prob kullanılmıştır.

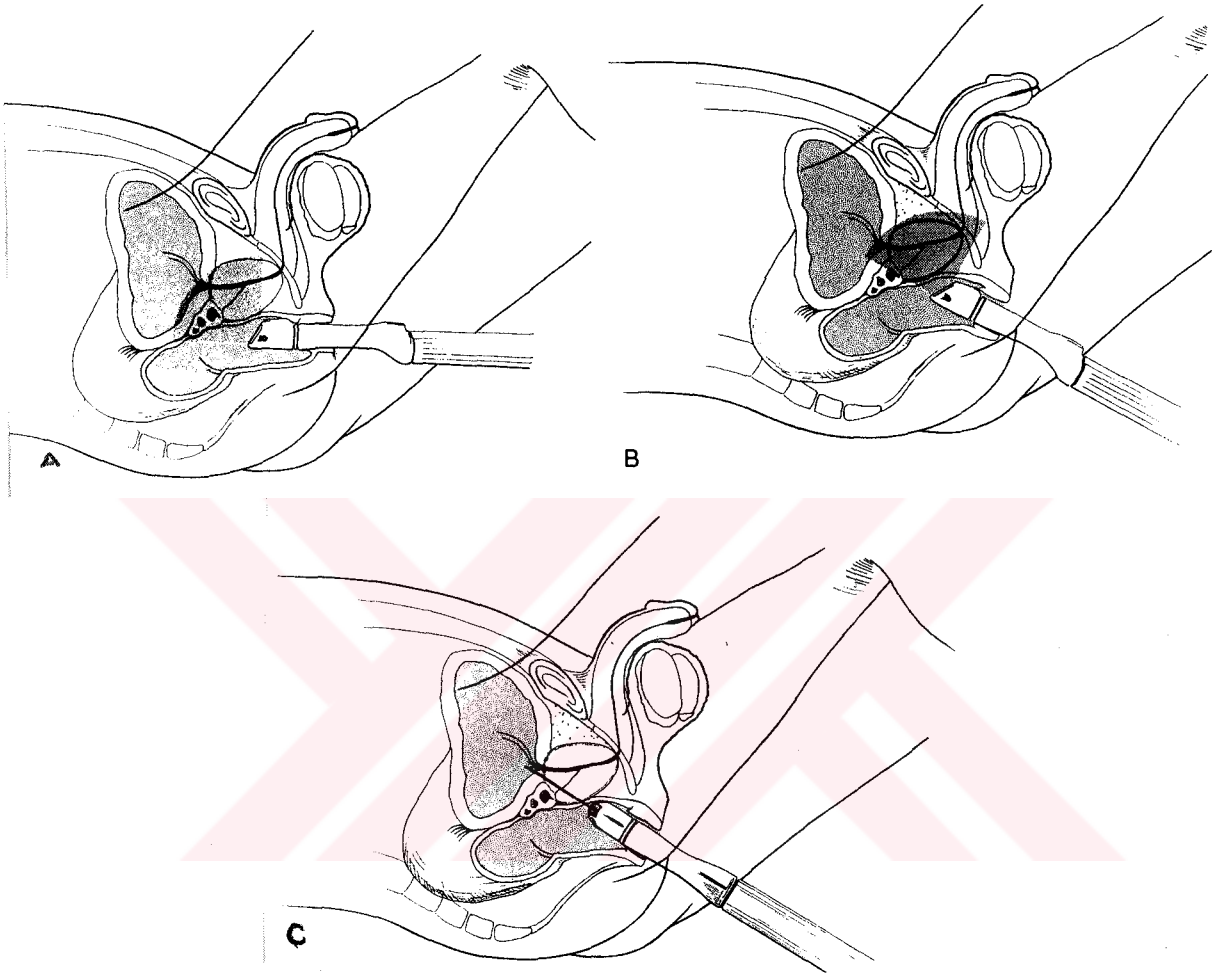
D. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ

Prostatın ultrasonik incelemesi transabdominal, perineal, transüretral ya da transrektal yoldan yapılabilir (Şekil-10, 11, 12). En iyi görüntü kalitesi transrektal yoldan elde edilir. Bugünkü prostat görüntüleme tekniği 1971'de Watanabe ve arkadaşları tarafından önerilen yöneme dayanır (1).



Şekil-10. Kristali yanda olan (side-fire) prob ile prostatın transrektal ultrasonografik değerlendirmesi. (Ultrasound of the prostate, Rifkin)

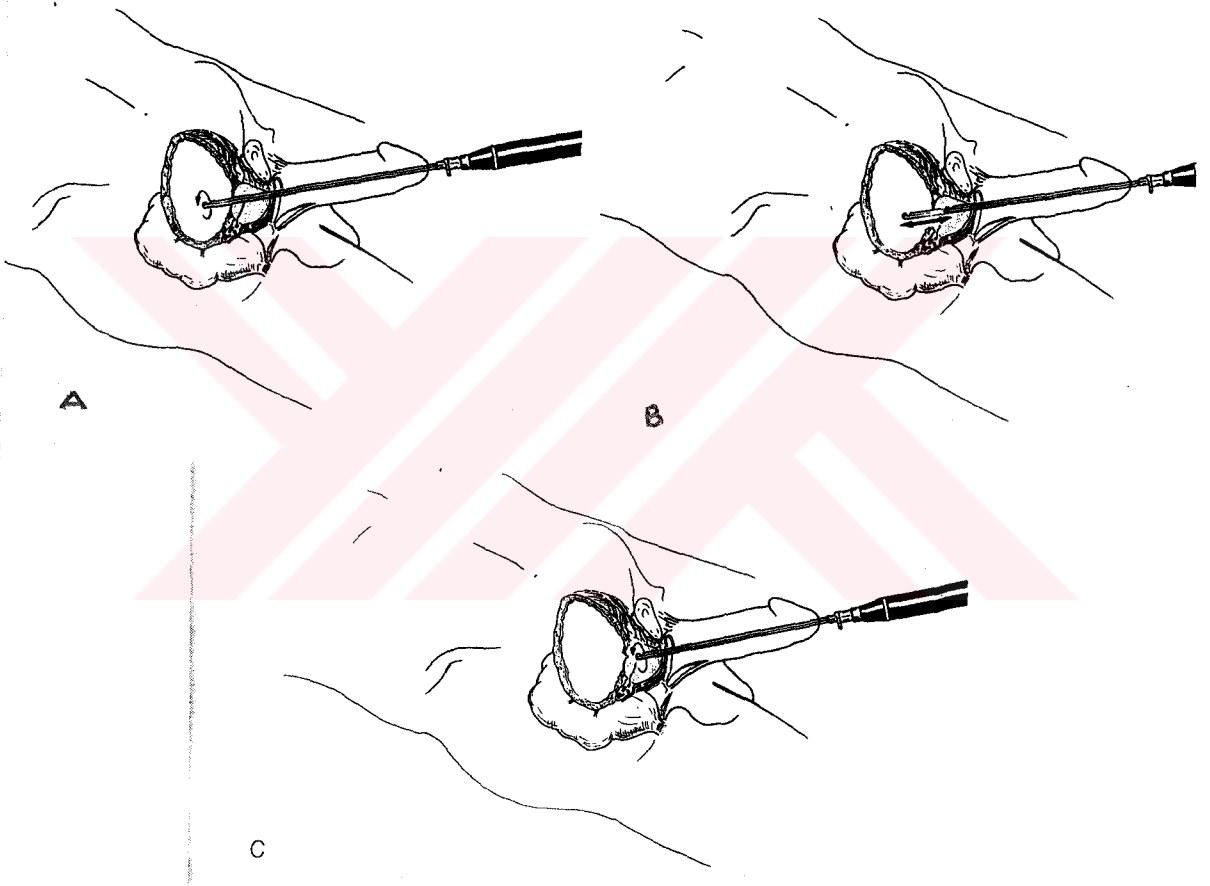
Nonpalpabl olup TRUS ile tanı konan ve radikal prostatektomi yapılan olgularda patolojik olarak organa sınırlı pekçok hastanın bulunması bu metoda yönelik ilginin artmasına neden olmuştur. Ancak daha sonra yapılan pekçok çalışmada CaP tanısında yeterli ölçüde özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir. Corter ve ark.nın yaptığı bir çalışmada TRUS'un özgüllüğü %68, duyarlılığı ise %52 olarak bulunmuştur. Sistemik sekstant biyopsilerin ve seminal vezikül biyopsilerinin yapılabilmesi TRUS'un güvenilirliğini arttırsa da, mesane boynuna yayılımın, üretral ve transisyon zonu tutulumunun belirlenmesinde güvenilir değildir. Bütün bu bölgeler, normalde karışık ekojeniteye sahiptir ve komplikasyon ihtimali nedeniyle biyopsi yapılması zordur. Transisyonel zonda gelişen kanserler, yine transisyonel zon boyunca dağılmış küçük odaklar halindedir ve bu nedenle ultrasonografi aletlerinin rezolüsyonları dışındadır (46).



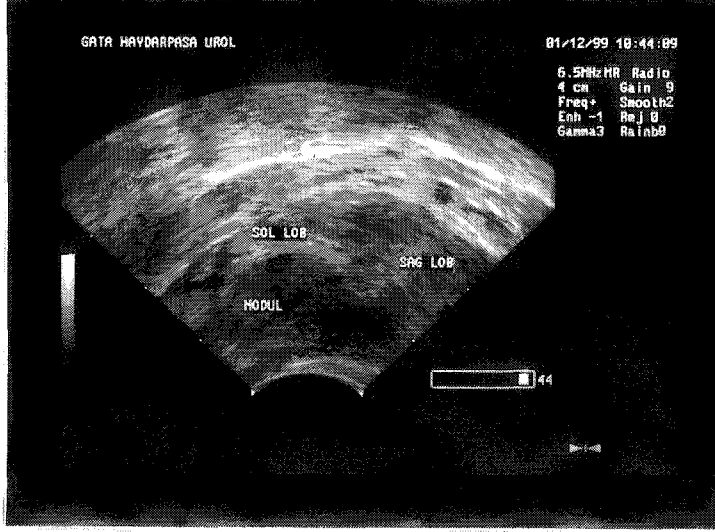
Şekil-11. Kristali önde ve oblik yerleşimli olan (oblique-end-fire) prob ile prostatın transrektal ultrasonografik değerlendirmesi. (Ultrasound of the prostate, Rifkin)

Kanserin TRUS ile tanısı, malign nodüllerin sonografik olarak gözlemlendiğinde hipoeoik görünmesi gerçeğine dayanır (Şekil-13, 14, 15, 16, 17). Malign tümörün kompakt ve ileri derecede sellüler yapısının, hücreler arasında minimal interfaz yarattığı, bunun da mimimal internal ekolara neden olduğu varsayılmaktadır. Öte yandan normal glandlar, bazal membrana sahip olmaları ve bunların arasında stromal doku bulunması nedeniyle internal ekolar üretirler. Ancak kanserlerin yaklaşık 3' te 1' i izoeoik ve normal periferik zona benzer (iyi diferansiye ve normal gland yapısına sahip oldukları için), % 1- 2 olguda ise hiperekoiktir (46). Malign tümörlerin yaklaşık %75'i hipoeoik görünmekle birlikte, US'de saptanan hipoeoik bir alanın

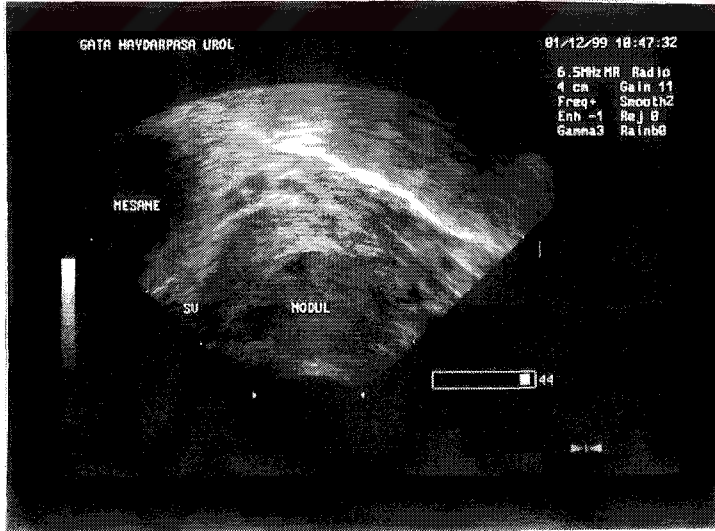
malign olma ihtimalinin %17-57 arasında olduğu bildirilmiştir (1) (şekil-18). TRUS incelemede gözlemcinin tecrübesi ve insan gözünün gri tonları algılama kabiliyeti ve kullanılan cihazın teknik özellikleri de önemli rol oynar (1). Tüm bu kısıtlamalardan dolayı, CaP tanısı tek başına US görüntüsüne dayandırılmaz.



şekil-12. Prostatın transüretal yoldan ultrasonografik değerlendirmesi. (Ultrasound of the prostate, Rifkin)



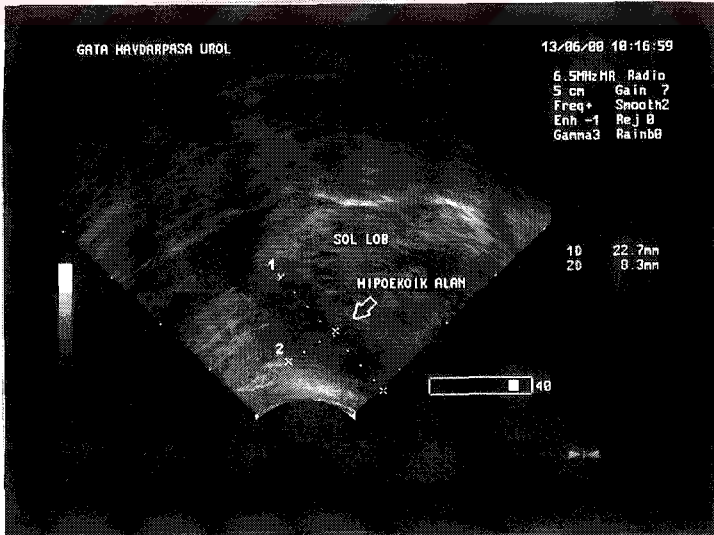
Şekil-13. Aksial kesitte, prostatın sol lobunda, periferel zondan kaynaklanan kitleye ait hipoekoik görünüm. Bu olgunun parmakla rektal muayenesinde, şekildedeki lezyonla aynı tarafta palpabl nodülü bulunmaktaydı.



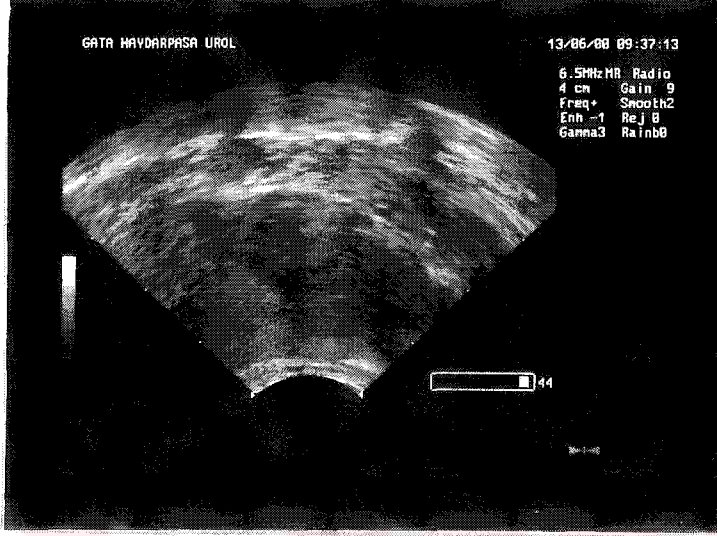
Şekil-14. Şekil 13'teki kitlenin sagittal kesitte yapılan incelemedeki görünümü.



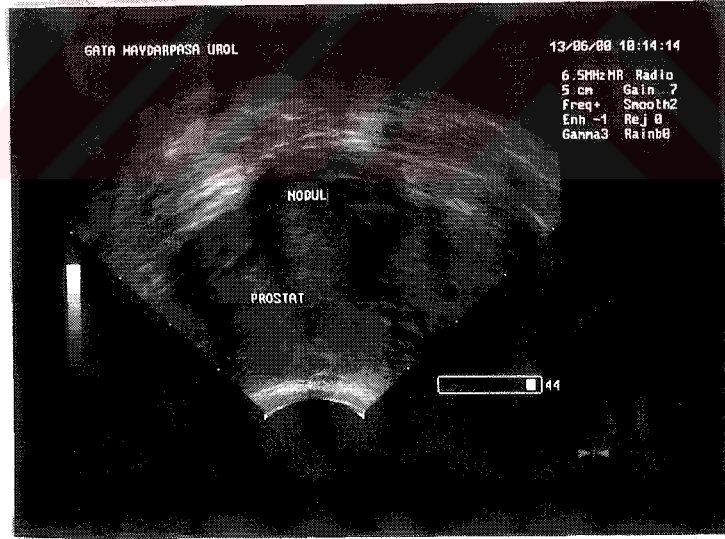
Şekil-15. Şekil 13 ve 14'te görülen hipoekoik alana yönelik biyopsi sonucunda prostat adenokanseri saptanmıştır. Şekilde lezyonun anterioruna yakın bir plandan geçen biyopsi iğnesine ait ekojen görünüm yer almaktadır.



Şekil-16. Aksial kesitte, prostat sol lobunda periferel zon lateralinde hipoekoik alan görülmektedir.

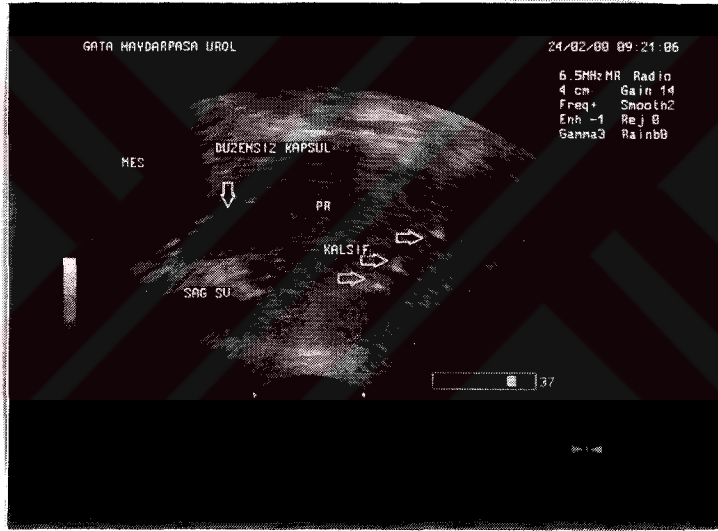


Şekil-17. Aksiyel kesitte, prostat sağ lobunda periferik zondan kaynaklanan ve santral zonda düzensiz uzanımlar gösteren hipoekoik alan görülmektedir.



Şekil-18. Aksiyel kesitte, prostat orta kısmında muhtemelen santral zonda kaynaklı hipoekoik nodül görülmektedir. Bu alanın biyopsiyle değerlendirilmesi sonucunda malignite saptanamamıştır. Bu olgunun parmakla rektal muayenesinde palpabl nodül mevcuttu. TRUS ile bu nodülün santral zondan kaynaklandığı ve muhtemelen BPH nodülü olduğu söylenebilir, ancak tanının biyopsi ile doğrulanması uygun olur.

Ultrason ile ilk evrelemede % 64' lük doğruluk % 78 - 99' luk özgüllük ve % 59 ile 87 arasında değişen oranlarla da duyarlılık bildirilmiştir. 15 hastalık bir çalışmada radikal prostatektomi spesimenleri preoperatif TRUS bulguları ile karşılaştırılmış ve sonuçlar şu şekilde yorumlanmıştır (26): US kapsül penetrasyonu varsa göstermektedir, ancak invazyon gösteriyorsa gerçekte olmayabilir (Şekil-19). Seminal vezikül invazyonunu sadece 1/3 'ü US ile saptanabilmektedir. Hipoekojenite gösteren tümörler, izoekojen olanlara göre daha yüksek grade ve daha büyük hacme sahiptir. Başka çalışmalarda seminal vezikül tutulumunu, TRUS ile doğru olarak tanıma olasılığı % 77 - 85 arasında bildirilmiştir (46).



Şekil-19. Sagittal kesitte mesane, seminal vezikül, prostat ve prostat içindeki kalsifikasyonlara ait ekojen alanlar görülmektedir. Prostat bazalinde hipoekoik kontur düzensizliği görülmektedir. Bu alanın biyopsiyle değerlendirilmesi sonucunda malignite saptanamamıştır.

Kapsüler penetrasyon ve seminal vezikül invazyonu için bazı kriterler tanımlanmıştır (26):

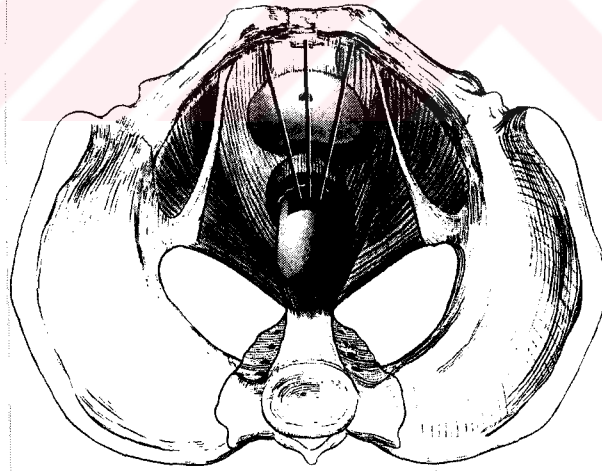
Kapsüler penetrasyon:

- Prostat konturunda, tümörün neden olduğu nodüler tarzda kontur değişikliği.
- Prostat ile periprostatik yağ dokusu arasındaki normal keskin demarkasyon hattının kaybı ya da düzensizliği.

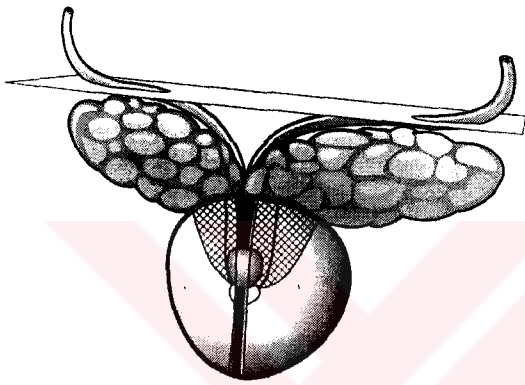
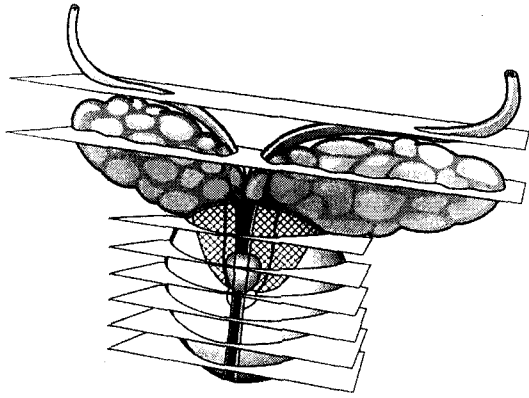
Seminal vezikül invazyonu:

- Rektum duvarından anteriora doğru 1 cm ya da daha fazla deplasman.
- Anteroposterior genişliğin 1 cm ya da daha fazla artması.
- Seminal veziküllerde hiperekojenite.
- Başka bir anormallik olmadığında, kistik dilatasyon ya da asimetri şüpheli kabul edilmez.

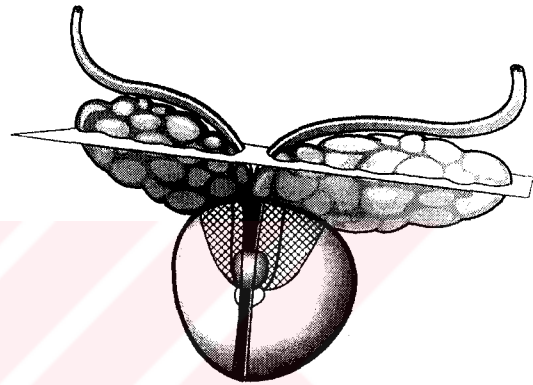
TRUS ile inceleme litotomi ya da lateral dekubitus pozisyonunda herhangi bir analjezi ya da anestezi gerekmeden yapılabilir. Biyopsi alınacaksa transrektal yoldan topikal anestezikler ya da TRUS eşliğinde periprostatik sinir blokajı yapılabilir (62). Sistematik bir inceleme yapmak için izlenecek teknik Tablo:II-V ve şekil:20-22'de özetlenmiştir.



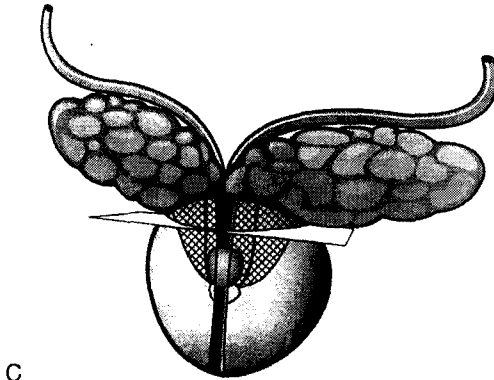
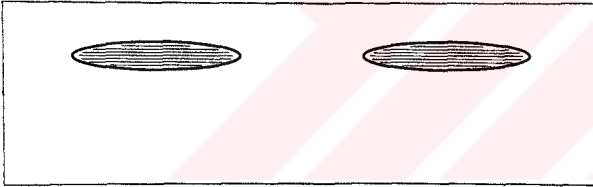
Şekil-20. Rektuma yerleştirilmiş, kristali yanda olan bir ultrason probu ile prostatın incelenmesi. Probun saat yönünde döndürülmesiyle prostatın lateral kısımları görüntülenebilir. (Ultrasound of the prostate, Rifkin)



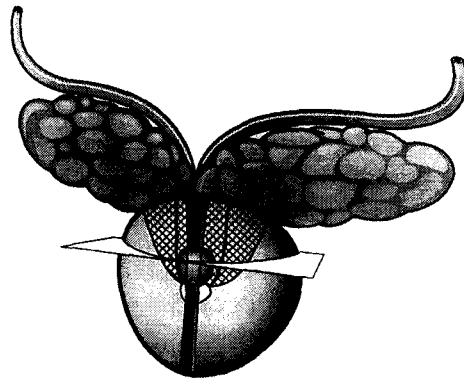
A



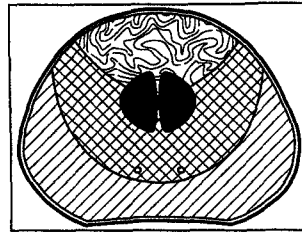
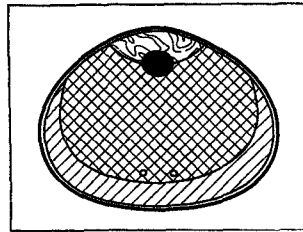
B



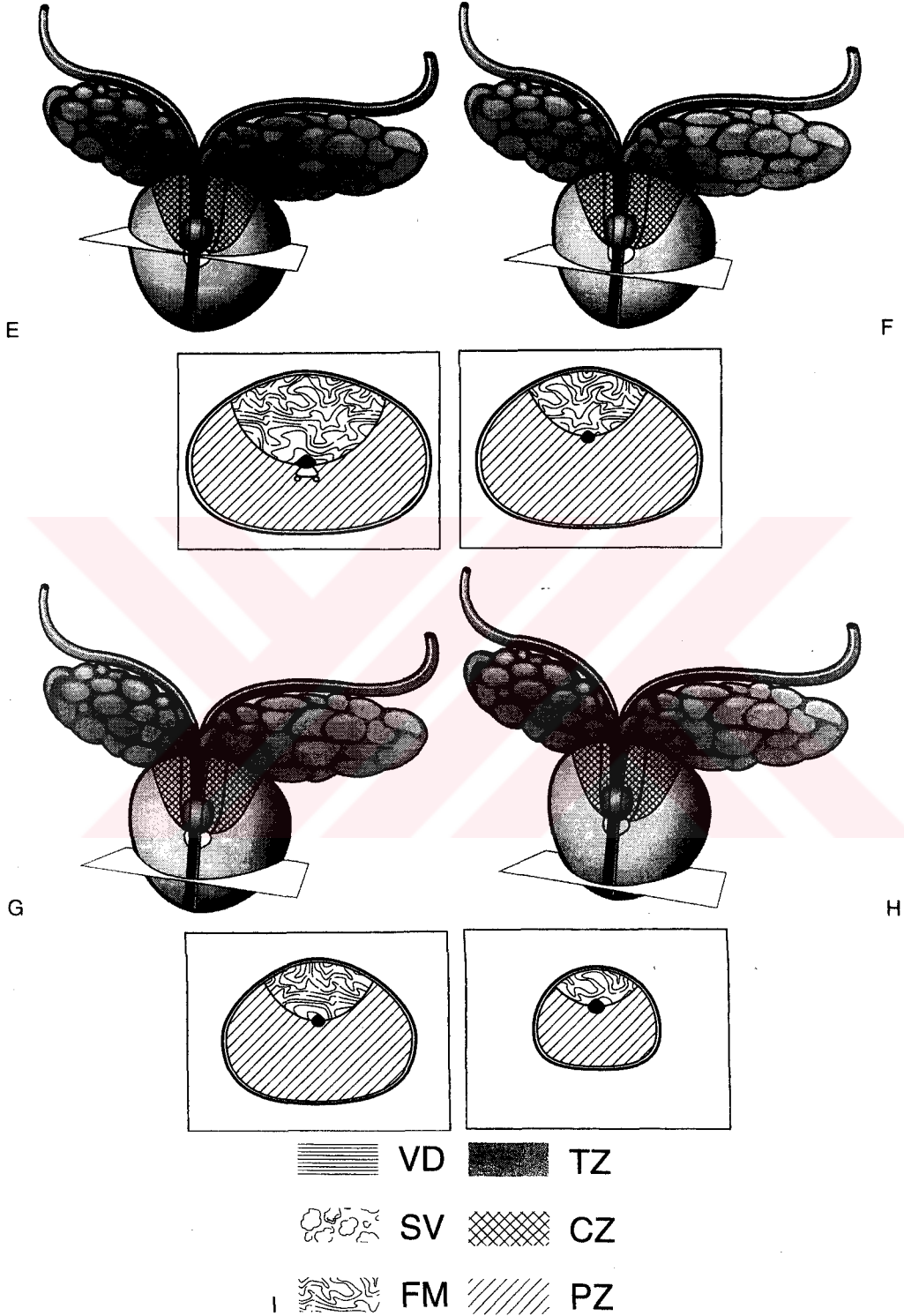
C



D



Şekil-21.Devamı sonraki sayfadır. (Ultrasound of the prostate, Rifkin)



Şekil -21, 22. Rektum içine yerleştirilmiş olan ultrason probu dışarı doğru çekilirken, prostatın bazalinden itibaren apeksine doğru seri kesitler alınarak inceleme yapılır. Prob en içteyken seminal vezikülleri görür. Şekillerde, zonal anatomiye ultrasonografik oryantasyon gösterilmektedir. (VD:Vas deferens, SV:Seminal vezikül, FM:Anterior fibromuskuler stroma, TZ:Transisyonel zon, CZ:Santral zon, PZ:Periferik zon.) (Ultrasound of the prostate, Rifkin)

Tablo:II. Hangi parametre hangi kesitte en iyi incelenir?

ÖZELLİK	KESİT
Asimetri	Transvers
Basis ve Apeks	Longitudinal
Ant. ve post. kenarlar	Eşit
Sağ ve sol yanlar	Transvers
Tümör	Eşit
Perikapsüler bulge	
Basis ve Apeks	Longitudinal
Lateral sınırlar	Transvers
Ant. ve post. kenarlar	Eşit
Taşlar	Eşit
Kist	Eşit
Biyopsiler	Transducer'e bağlı
Üretra	Longitudinal
Ejakülatuar duktuslar	Longitudinal
Sem.vezikül tutulumu	Longitudinal

Tablo: III. Prostatın değerlendirilmesi

PARAMETRE	ÖZELLİK
Genel Görünüm	Simetrik Asimetrik
İç Gland	Normal Anormal
Dış Gland	Normal Anormal
Anterior Doku	Normal Anormal
Fokal İntraprostatik Anormallik	Var Yok
İç Yapı	Normal Devamlılığ bozulmuş
Kapsül ve Periprostatik Yağ Dokusu	İntakt Devamlılığ bozulmuş
Üretra	Normal pozisyonda Anormal pozisyonda

Tablo: IV. Prostatın fokal lezyonlarının değerlendirilmesi

Prostatda fokal anormallikler var mı?	Evet Hayır
Kaç Adet?	
Nerede?	İç gland Dış gland
Fokusun ekojenitesi?	Anekoik Hipoekoik İzokoik Hiperkoik Mixed ekojenitede
Fokusun sınırları?	İyi tanımlanıyor İyi tanımlanmıyor
Halo belirtisi mevcut mu?	Evet Hayır
Taş mevcut mu? Nerede?	Evet Hayır
Sekonder sonografik özellikler var mıdır?	Gölgelenme (attenuasyon) Enhancement Periprostatik kabarıklık Periprostatik erozyon

Tablo: V. Periprostatik dokuların değerlendirilmesi

Kapsül ve periprostatik doku	Normal Kabarı fakat intakt Erozyone İnvaze
Nörovasküler huzmeler görülebiliyor mu?	Evet Hayır
Nörovasküler huzmeler normal mi?	Evet Hayır
Lenf nodları	Yok Var
Seminal veziküller	Simetrik Asimetrik
Seminal veziküller asimetrik ise, asimetri hangi parametrede?	Büyükükte Şekilde Ekojenitede
Ejakülatör kanallar	Görülebiliyor Normal Anormal
Rektum duvarı	Normal Anormal

TRUS tekniğinin duyarlılık ve özgüllüğünün artırılması için çalışmalar devam etmektedir. Bunlar arasında, US görüntülerinin bilgisayar destekli yorumlanması, renkli doppler tekniğinin prostat incelemeleri için geliştirilmesi ve ultrasonik kontrast ajan kullanımı bulunmaktadır (1).

1) BİYOPSİNİN RİSKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI: TRUS eşliğinde, 18G iğne ve yaylı (otomatik) biyopsi tabancası ile yapılan prostat biyopsilerinin morbiditesi düşüktür. İşlemden önce kanama-pıhtılaşma zamanının rutin olarak kontrol edilmesi gerekli değildir. Ancak hastanın kanamaya eğilimi arttıracak ilaç alıp almadığı mutlaka öğrenilmeli, kullandığı antikoagülan ilaçlar biyopsiden birkaç gün önce kesilmeli ve kanama-pıhtılaşma zamanı işlemden önce kontrol edilmelidir (15).

US eşliğinde prostat biyopsisinin bazı riskleri mevcuttur. Bunlar şöyle özetlenebilir.

1. Hematüri
2. Hematokezi
3. Hemospermi
4. Ürosepsis

5. Diğer enfeksiyonlar
6. Arteriovenöz fistül

7. İğne traktında meydana gelebilecek tümör yayılması (seeding)

Hematüri: Hem transrektal, hem de transperineal biyopsilerde görülür. %35-46 arasında bildirilmiştir (28, 59, 66). Olguların %20-25'inde biyopsiden hemen sonra gross hematüri görülebilir. Az miktarda kanama bir haftaya kadar devam edebilir. Majör kanama olması anormaldir (59). Kanama nedeniyle oluşan pıhtılara bağlı üriner retansiyon son derece nadir olarak görülebilir (59, 66). Biyopsiden sonra prostatta meydana gelen ödem de üriner retansiyona neden olabilir (66).

Hematokezi: %9.4 oranında bildirilmiştir (59). Rifkin'in yaklaşık 20 000 olguluk serisinde sadece 2 hasta rektal kanama nedeniyle gözleme alınmış, ancak hiçbir hastada transfüzyon gerektiren kanama meydana gelmemiştir.

Hemospermi: %5-46 arasında bildirilmiştir (28, 59, 66). Klinik olarak önemli olmamakla birlikte, hastanın bu durum hakkında önceden bilgilendirilmesi yararlı olacaktır. Hemospermi ve kanama ile ilgili diğer komplikasyonlar, alınan biyopsi sayısı ile orantılı bulunmuştur (28).

Ürosepsis: Prostat biyopsisinin majör riski olan sepsis, %2'ye varan oranlarda bildirilmiştir. Enfeksiyonla ilgili risk faktörleri araştırılmış ve sonuçta, transrektal yoldan biyopsi alınan hastaların, 14G gibi kalın iğne kullanılanların (59), steroid tedavisi altındaki olguların (3), daha büyük risk taşıdığı, transüretal kateterli, diabetes mellituslu, prostatitli ve geçirilmiş üriner trakt enfeksiyonu olan hastaların ise daha büyük bir risk altında olmadığı bildirilmiştir (3). Biyopsi sayısı ve biyopside CaP saptanması ile enfeksiyon arasında da bir ilişki saptanamamıştır (3). Özellikle transrektal yoldan biyopsi yapılacak hastalarda biyopsi öncesinde ve sonrasında kullanılmak üzere oral antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır (3, 59).

Arteriovenöz fistül: Doppler US çalışmaları, biyopsiden hemen sonra arteriovenöz fistüller geliştiğini ancak bu fistüllerin çoğunun 18 dakika içinde kaybolduğunu göstermektedir.

Doppler US arter ve venler arasındaki köprüleşmeyi gösterebilir, ancak bu bulguların klinik önemi henüz ortaya konmamıştır (59).

İğne traktında meydana gelebilecek tümör yayılması (seeding): Teorik olarak mümkün olmakla birlikte çok düşük oranda gerçekleşebileceği tahmin edilmektedir (59).

Bir olguda TRUS esnasında sürekli Valsalva manevrası yapmaktan kaynaklanan intraokuler basınçta artmaya bağlı Valsalva retinopatisi geliştiği, bu nedenle geçici görme kaybı olduğu, fakat tablonun spontan düzeldiği bildirilmiştir (23).

2) TRANSPERİNEAL VE TRANSREKTAL YAKLAŞIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI: Endorektal sonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri için transrektal yol da, transperineal yol da doğrudur. İki yöntemin de avantaj ve dezavantajları şöyle özetlenebilir (59):

1.Doğruluk: Belirli bir alandan örnekleme yapmak için her iki yöntem de eşit doğruluğa sahiptir.

2.Pozisyon: Transperineal biyopsinin litotomi pozisyonunda yapılması daha uygundur. Transrektal biyopsi litotomi ya da lateral dekubitus pozisyonunda yapılabilir.

3.Komplikasyonlar: Komplikasyon insidensi transrektal yaklaşımda anlamlı oranda daha yüksektir (66). Ancak bunlar klinik olarak çok önemli değildir. Transperineal yaklaşımda vazovagal reaksiyon riski biraz daha yüksektir. Thompson ve arkadaşlarının 1982'de yaptıkları bakteriyolojik çalışmada her iki yaklaşımın neden olduğu bakteriyemi ve enfeksiyon oranları araştırılmıştır (Tablo: VI.) (66). Aynı çalışmada, transrektal yaklaşımda antibiyotik profilaksisinin bakteriyemi oranını %57'ye düşürdüğü ve enfeksiyonu önlediği saptanmıştır (66). 150 olguluk bir seride US eşliğinde transperineal prostat biyopsisi yapılmış ve karşılaşılan komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu seride barsak hazırlığı yapılmamış, profilaktik antibiyotik verilmemiş, biyopsi öncesi pıhtılaşma zamanı ve platelet sayısı kontrol edilmemiştir. Düzenli aspirin kullanımı kontrendikasyon olarak kabul edilmezken, antikoagülan kullanmakta olan

hastalarda biyopsi yapılmamıştır. 150 hastadan 1 tanesi septisemi şüphesi nedeniyle hospitalize edilirken, 1 tanesinde akut üriner retansiyon gelişmiştir. 1 olguda dizüri görülmüş, ancak enfeksiyon saptanmamıştır. Olguların %42'sinde hematüri, %13'ünde hemospermi, %31'inde de ağrı görülmüştür. Biyopsi sonrasında hastaların sadece %18'inde analjezi gerekmiştir. Çoğu komplikasyon ilk 48 saatte ortaya çıkmış ve belirtilerin %65'ten fazlası yine ilk 48 saatte kaybolmuştur.

Tablo:VI. Transrektal ve transperineal yaklaşımda prostat biyopsilerinin neden olduğu bakteriyemi ile enfeksiyon oranları ve izole edilen mikroorganizmalar görülmektedir.

<i>YAKLAŞIM</i>	<i>BAKTERİYEMİ ORANI</i>	<i>ENFEKSİYON ORANI</i>	<i>İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMA</i>
Transperineal	%40	%27 (Hepsi asemptomatik)	Cilt kontaminantları
Transrektal	%100	%87 (%27'si semptomatik)	Anaeroblar, E.coli

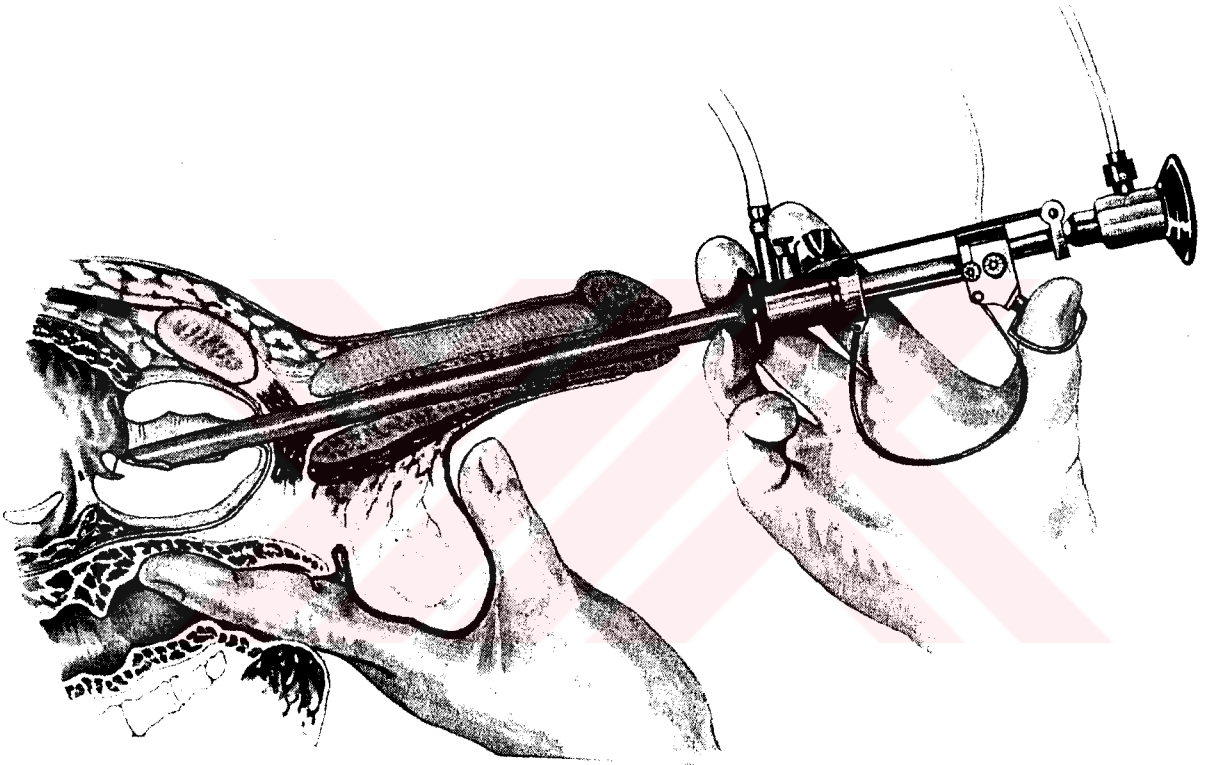
Günümüzde transrektal yaklaşım çok daha fazla tercih edilmektedir. Ancak enfeksiyon oranının transperineal yaklaşımda çok daha düşük olması nedeniyle, yaşlı ve düşükün hastalarda bu yöntemin tercih edilmesi daha uygun olacaktır (66).

E) TURP İLE SAPTANAN İNSİDENTEL PROSTAT KANSERİ

TURP, günümüzde Benign Prostat Hiperplazisinin (BPH) cerrahi tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. BPH, prostatın transisyonel zonundan kaynaklanır. Büyüyen adenomatöz doku, prostatik üretraya bası yaparak, obstruktif miksiyon yakınmalarına neden olur. Açık prostatektomide, adenomatöz doku parmak yardımıyla enükle edilir, TURP' de ise, transüretral yoldan, parçalar halinde rezeke edilir. Her iki durumda da, sıkışmış periferik zon (cerrahi kapsül), hastada kalır; anatomik kapsüle kadar rezeksiyon mümkün değildir (Şekil-23). Bu nedenle, her iki yöntem de CaP' nin definitif küratif tedavisi için uygun değildir.

Preoperatif dönemde klinik ve laboratuvar yöntemleriyle değerlendirilerek BPH tanısı konan olguların TURP spesimeninde insidental CaP saptanabilir. Bu olgular; saptanan tümörün hacmi, rezeke edilen spesimen hacminin % 5' inden az olduğunda T1a, daha fazla olduğunda ise T1b olarak sınıflandırılır. Hacmi küçük olsa da iyi diferansiye olmayan tümörler T1b olarak

sınıflanmıştır (24). T1a tümörlerde takip iyi bir alternatifken, T1b tümörlerde agresif bir girişim planlanması sözkonusudur (27, 38). Bu nedenle, özellikle küratif bir girişimden yarar görme adayı olan olgularda (10-15 yıllık yaşam beklentisi olan, komorbiditesi olmayan olgular), T1 tümörlerin evrelemesi büyük önem taşımaktadır.



Şekil:23. Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) bir optik sistemle ileri geri hareketli bir rezeksiyon sisteminin birleştirilmesiyle meydana gelen cihazla yapılır. Şekilde, adenomun parçalar (chip) halinde rezeksiyonu görülmektedir. Burada görülen rektal manipulasyon standart bir uygulama olmayıp, bazı özel durumlarda rezeksiyon ya da kanama kontrolüne yardımcı olmak için kullanılır. (Color Atlas of Urologic Surgery, Cockitt, Koshiba)

Rezeksiyon spesimenindeki tümör hacmi doğru bir evreleme için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, rezeksiyon spesimeninde tümör bulunsa da, bulunmasa da, geride tümör kalmış olma ihtimali vardır. TURP sonrası radikal prostatektomi yapılan olguların spesimenlerinin

incelendiği çalışmalarda, % 20 olguda belirgin hacimde kanser saptanırken, % 80 olguda minimal kanser saptandığı ya da rezidüel tümöre rastlanmadığı bildirilmektedir (38).

Evrelemede belirleyici bir faktör de patolojik inceleme için doku hazırlanması tekniğiyle ilgilidir. TURP ile prostat glandı, doku parçaları (chip) halinde rezeke edilmektedir. Bu parçaların örnekleme yöntemiyle değil de tamamının incelenmesiyle, insidental prostat kanseri tanısının % 65' ten 2-3 kata kadar arttığı bildirilmiştir (27). Yine, rezeke edilen dokunun tamamının incelenmesiyle, bazı T1a olguları T1b evresine yükselebilir.

Rezeksiyonla, PSA üreten adenomatöz dokunun bir kısmı çıkarıldığından, postoperatif PSA değerleri hakkında doğru bir yorum yapmak mümkün olmaz. Feneley ve arkadaşları PSA, PSAD, TRUS ve PSAV değerlerinin biopsiyle gösterilmiş rezidüel tümör ile ilişkisini araştırmış (24) ve TURP sonrasında seri PSA ölçümlerinde yıllık % 20'den fazla bir artışın, rezidüel tümör varlığıyla belirgin bir ilişki gösterdiğini saptamışlardır.

İnsidental prostat kanserinin evrelemede "Re-TURP" önerilmemektedir (24, 27). Bunun nedeni; TURP ile periferel zon, anterior prostat dokusu ve veru montanumun distalindeki apikal dokunun rezeke edilememesidir.

TRUS eşliğinde periferel zon biyopsileri alınarak da rezidüel tümör araştırılabileceği bildirilmiştir (21, 24, 27). Biyopside 3 örnekten fazlasında ya da herhangi bir örneğin % 50 ' den fazlasında tümör bulunması, Gleason grade 4-5 hastalık saptanması belirgin rezidüel tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur (38).

MRI; yüksek maliyeti, kısıtlı duyarlılığı nedeniyle evre T1 prostat kanserli olgularda önerilmemektedir (27).

İnsidental tümörlerin davranışını belirlemede önerilen diğer bir yöntem DNA ploidi çalışmalarıdır. Aneuploid tümörlerin diploid tümörlerden daha agresiv davranışlı olduğu bildirilmiştir (27).

Rezidüel tümör saptanan olgularda, uygulanan TURP'nin, sonraki tedavi seçeneklerini ne şekilde etkileyeceği de araştırılmıştır. TURP'nin daha sonra yapılacak bir radikal retropubik prostatektominin sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olmadığı, ancak TURP sonrası 1 ay içinde yapılan radikal perineal prostatektomi ve radyoterapinin komplikasyonlarının (inkontinans, mesane boynu darlığı) anlamlı oranda arttığı bildirilmiştir (42) Bu nedenle radyoterapi yapmak gerekiyorsa, TURP sonrası 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir (42).

Sonuç olarak TURP ile insidental tümör saptananlarda izlenecek yöntem, hasta yaşı ve yaşam beklentisi, rezeksiyon spesimeninin histopatolojik değerlendirmesi, PSA artış hızı, takip döneminde anormal PRM bulgusunun ortaya çıkması ve TRUS eşliğinde alınacak biyopsi ile belirlenebilir ve hastaya göre şekillendirilebilir (21, 24, 27, 38).

IV.GEREÇ VE YÖNTEM

1996-1999 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Polikliniğine alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran, 50 yaşın üzerindeki erkek hastalar, parmakla rektal muayene (PRM), tam idrar analizi ve serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi tayini yapılarak değerlendirildi.

PSA ölçümü, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Servisinde PSA IRMA (Coat-A-Count[®], Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA.) yöntemiyle, sabah saatlerinde ve aç karna alınan serum örneğinde yapıldı. Üriner enfeksiyon saptanan hastalarda antibiyotik tedavisini takiben idrar analizi normale dönünce PSA tetkiki tekrarlandı.

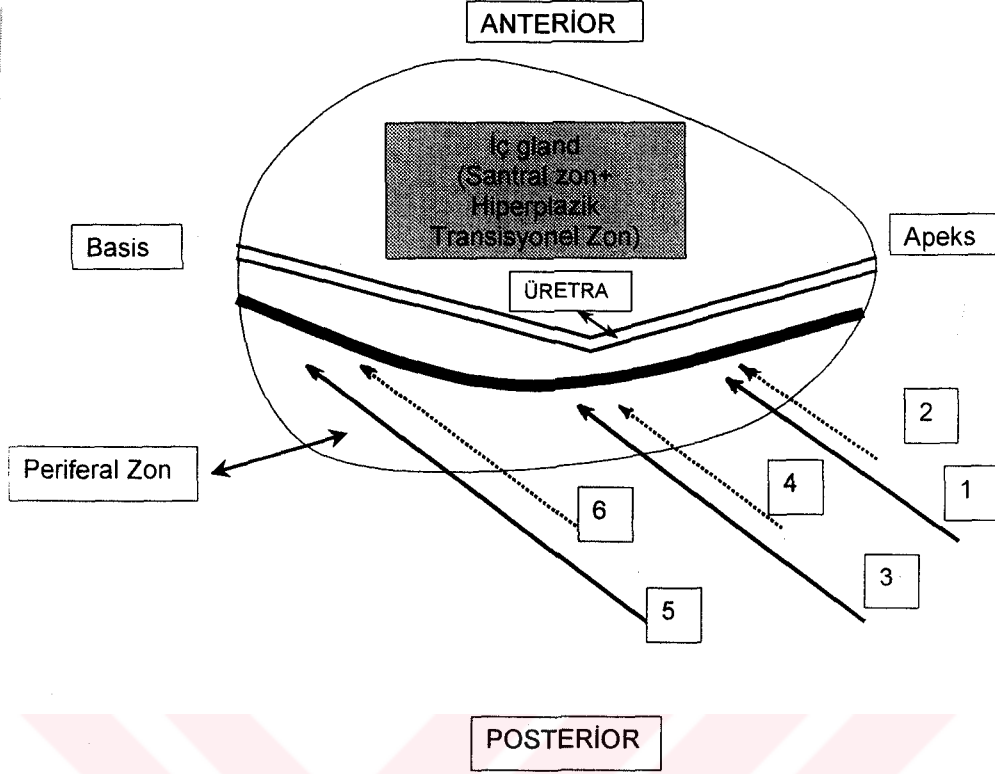
PRM anormalliği ve/veya PSA değeri 4 ng/ml üzerinde saptananlarda parmak rehberliğinde 1-3 kadran ya da Transrektal Ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 2-6 kadran parasagittal (lob ortası) + lezyona yönelik prostat biyopsileri yapıldı. US eşliğindeki prostat biyopsileri hastanemiz Radyoloji Servisi Doppler US cihazında, (Toshiba SSA 270), 6.5 MHz kristali önde olan (end-fire) endorektal prob kılavuzluğunda, Mannan[®] otomatik biyopsi tabancası ile gerçekleştirildi. İlk biyopsilerinde malignite saptanamayan 43 hastada ikinci kez, 11 hastada üçüncü kez, 2 hastada dördüncü kez biyopsi yapıldı. 2 olguda ikinci aşama biyopsi parmak rehberliğinde, diğerlerinde ultrason rehberliğinde yapıldı.

Biyopsi sonucunda CaP saptananlarda evreleme çalışması yapıldı ve hasta için en uygun tedavi alternatifi belirlenerek uygulandı. CaP saptanmayan ya da CaP saptanıp da yaş, komorbidite gibi nedenlerle küratif tedavi planlanması uygun olmayan, ancak infravezikal obstrüksiyon nedeniyle cerrahi endikasyonu olan hastalarda TURP ya da Transvezikal Prostatektomi (TVP) yapıldı. Biyopsisi malignite yönünden (-) olup operasyon spesimeninde kanser saptanan hastalar da evreleme çalışmasını takiben ek tedavi ya da takip protokolüne alındı.

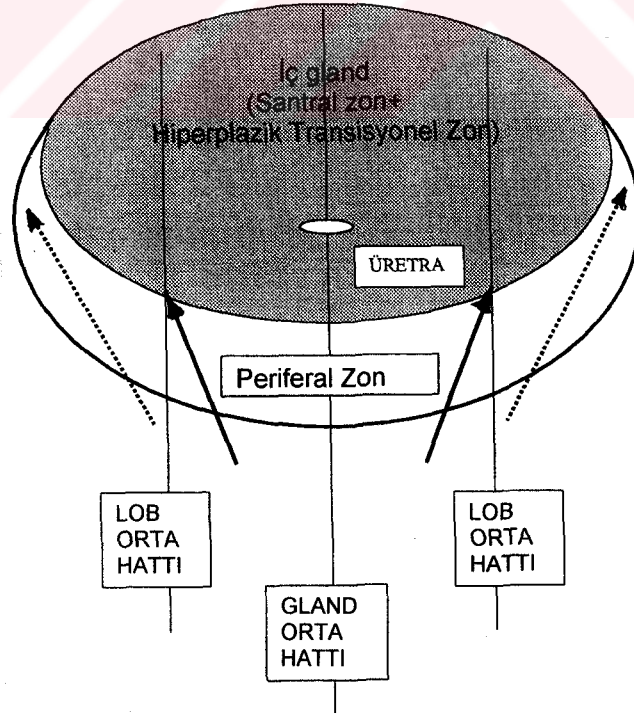
Daha önce TRUS eşliğinde 2-6 kadran prostat biyopsisi alınmış ve malignite saptanamamış 30 olgunun her birine, ayrı ayrı, parasagittal sekstant + lateral prostat biyopsisi yapılarak, lateral biyopsilerin tam değeri araştırıldı. Parasagittal (lob ortası) biyopsiler, prostatın her iki lobunda, gland dış kenarıyla gland orta hattı arasından; apikal, orta ve bazal seviyelerden olmak üzere üçer adet alındı. Lateral biyopsiler ise, her iki lobda, lob ortasından geçen hat ile gland dış kenarı arasındaki bölgeden, parasagittal biyopsilerin lateralinden geçecek şekilde alındı (Şekil-24, 25). Bu şemaya göre parasagittal biyopsilere 14 olguda 4 lateral kadran, 13 olguda 5 lateral kadran, 16 olguda ise 6 lateral kadran biyopsisi ilave edildi. Bu grup biyopsiler, Üroloji Kliniğinde Kontron Instruments Sigma 220 v 3.00 US cihazı ve 6.5 MHz, kristali yanda olan (side-fire) endorektal prob kılavuzluğunda, Bard® otomatik biyopsi tabancası ile alındı (Şekil-26). Biyopsiden önce olgular sözlü ve yazılı olarak prostat biyopsileri hakkında bilgilendirildi, kanama diyatezi ve kanamaya eğilimi arttıran ilaç kullanımı yönünden sorgulandı, biyopsi için onayları alındı. Hiçbir olguda kanama diyatezi yoktu, kanamaya eğilimi arttıran ilaçlar ise biyopsiden önceki 5-7 gün ve biyopsi sonrası 3 günlük dönemde kesildi. Olgulara, biyopsi sabahı defekasyon yapmış ve hafif bir kahvaltı yapmış olarak gelmeleri önerildi. Bu grup hastalar, prospektif olarak, biyopsiye bağlı komplikasyonlar yönünden de takip edildi.

Olgulara, biyopsiden önceki gün akşamından başlayıp, 5-7 gün kullanmak üzere, 2x500 mg Siprofloksacin PO verildi. Kliniğimizde yapılan biyopsilerden 5-10 dakika önce, anestetik ve kayganlaştırıcı olarak 5 ml Instillagel® (Farco Pharma GMBH, Köln, Almanya; içeriği: Lignokain hidroklorür, klorheksidin glukonat, metil p-hidroksi benzoat, propil p-hidroksi benzoat ve jel) solüsyonu rektumdan uygulandı. Biyopsiden hemen sonra, olgulara TRUS ve biyopsi işleminden duydukları rahatsızlık ve bunun derecesi sorularak kaydedildi.

Tüm biyopsilerde 18G iğne kullanıldı. TRUS inceleme ve biyopsi işlemi, lateral dekubitus pozisyonunda yapıldı. Prostattan alınan her örnek, alındığı lokalizasyon etiketlenerek ayrı şişelerde, formol solüsyonu içinde, biyopsinin alındığı gün Patoloji laboratuvarına gönderildi.



Şekil-24. Sagittal kesitte ve hastanın sağından bakış açısına göre prostat biyopsi iğnelerinin geçiş doğrultusu ve anteroposterior lokalizasyonları görülmektedir. Kalın çizgiler sağ lob biyopsilerini (2, 4, 6 no.), noktali çizgiler sol lob biyopsilerini (1, 3, 5 no.) temsil etmektedir.



Şekil-25. Aksial kesitte prostat diagramı. Gland orta hattı ve lob ortası doğrultuları düz çizgilerle gösterilmiştir. Kalın eğik çizgiler standart sekstant (parasagittal, lob ortası) biyopsilerinin, noktali eğik çizgiler lateral biyopsilerin geçiş doğrultusunu göstermektedir.

TRUS rehberliğinde biyopsi alınan tüm olgularda, örneklenen kadranlar ve kadranlara göre pozitif sonuçlar belirlendi (Şekil-27). Sekstant + lezyon şemasına göre alınan biyopsilerde; lezyon, lob ortası ya da lateral kadranlarda yer alıyorsa bu lokalizasyon, başka bir bölgede ise "lezyon" tanımıyla ayrıca belirlendi. Böylece, 6 olgunun ilk biyopsisinde lateral örnekleme de yapılmış oldu. İlk biyopside kanser saptama oranları açısından biyopsi yöntemleri karşılaştırıldı. 10-12 kadran biyopsi alınan 30 olguda en sık kanser saptanan odaklar parasagittal (lob ortası) ya da lateral olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak araştırıldı. Bu karşılaştırmaya lateral 5 ve 6 no.lu kadranlar, 30 olgunun tamamında örnekleme yapılmadığından, dahil edilmedi. Sekstant biyopsisi negatif bulunan olgularda, ikinci aşama histopatolojik tanı sağlayan yöntemler birbirleriyle karşılaştırıldı.

PRM bulgusu ve serum PSA seviyesi normal olup biyopsi alınmadan TURP ya da TVP yapılan 72 hasta da, insidental CaP oranını hesaplamak için değerlendirmeye alındı.



Şekil-26. Kliniğimizdeki ultrason cihazı ve biyopsi alan operatörün pozisyonu görülmektedir. Hasta, muayene masasına lateral dekubitus pozisyonunda yatar ve dizlerini karnına çeker.

V.BULGULAR

Çalışmaya toplam 225 hasta alındı. Ortalama hasta yaşı 67,52 (48 - 93) idi. Olguların 115' inde (% 51,11) PRM anormalliği, 141' inde (% 62,67) PSA yüksekliği, 83' ünde (% 36,89) PRM anormalliği + PSA yüksekliği mevcuttu. Ortalama serum PSA seviyesi 8,81 ng/ml (0,05 - 227; median: 6,20) idi. Biyopsilerde ya da operasyonlarda kanser saptanan toplam 46 hastada serum PSA seviyesi ortalama 17,14 ng/ml (1,80 - 227) idi. Tekrarlanan biyopsiler arasındaki süre ortalama 13,96 ay (1,1 - 80,67) idi. Kliniğimizde parasagittal sekstant+lateral biyopsi yaptığımız olgulardan 1'inde, oral antibiyotik kullanımını bırakmasından hemen sonra akut prostatit atağı gelişti ve bu olgu tedavi için hospitalize edildi. Olguların hiçbiri TRUS ve biyopsi işlemini “tahammül edilemez” olarak değerlendirmede. Başlıca rahatsızlık nedenleri olarak işlemin transrektal bir prob kullanılarak yapılması ve iğnenin rektum mukozasına teması sırasındaki batma hissi bildirildi. Hemospermi ve hematüri gelişen olguların büyük çoğunluğunda bu bulgular 3 hafta içinde kayboldu.

Belirgin PRM anormalliği olan ve parmak rehberliğinde biyopsi alınan 15 hastanın 2'sinde (% 13.3) CaP saptandı. CaP saptanmayan olgulardan 5' ine TRUS rehberliğinde, 1' ine parmak rehberliğinde ikinci kez biyopsi, 6' sına da TURP yapıldı. İkinci aşama biyopsilerde CaP saptanmazken, TURP yapılan 1 olguda CaP saptandı. 3 olguda üçüncü kez, 1 olguda dördüncü kez biyopsiler yine TRUS rehberliğinde yapıldı. Üçüncü aşamada 1, dördüncü aşamada 1 yeni CaP saptandı. Böylece parmak rehberliğinde yapılan biyopsiler 15 hastanın 3' ünde (%20) prostat kanserini atlamıştır. Yine bu 15 hastadan 3' ününün biyopsi spesimeninde, prostat dokusu elde edilememiş, 1' inde de yetersiz gland elemanları nedeniyle sonuç nondiagnostik olarak rapor edilmiştir.

TRUS rehberliğinde biyopsi alınan 136 hastanın 25' inde (% 18,38) CaP saptandı. Diğer hastalar durumlarına göre takip, re-biyopsi, TURP ya da TVP alternatifleriyle değerlendirildi. İkinci aşamada 37 hastaya TRUS rehberliğinde re-biyopsi yapıldı ve 7 CaP saptandı. Bu aşamada 50 hastaya TURP, 19 hastaya da TVP yapıldı. TURP ile 2, TVP ile 1 yeni CaP saptandı. Üçüncü aşamada 7 hastaya TRUS rehberliğinde biyopsi, 7 hastaya TURP, 2 hastaya

TVP yapıldı. Biyopside 2 yeni CaP, TURP ile 1 olguda prostatın değişici epitel hücreli kanseri saptandı. Dördüncü aşamada 1 olguya TRUS rehberliğinde biyopsi yapıldı ve yüksek grade'li PIN saptandı. TURP yapılan 1 hastada malignite saptanamadı.

Biyopsi spesimenlerinde CaP saptanmamış olgularda, benign prostat hiperplazisine % 33,33 oranında kronik prostatit, % 9,52 oranında yüksek grade'li PIN, % 5,71 oranında düşük grade'li PIN eşlik ediyordu. Kanser saptananlarda ise olguların % 10,87' sinde yüksek grade'li PIN, % 4,35' inde de düşük grade'li PIN prostat kanserine eşlik ediyordu.

136 olgunun TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsilerinde, ilk seansta CaP saptanma oranı % 18,38 bulunmuştur. İlk seansta kanser saptama oranları bakımından parmak rehberliğinde 1-3 adet ve TRUS rehberliğinde 2-4-6 kadran yapılan prostat biyopsileri arasındaki fark, Fisher'in exact test' iyle analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-VII.Parmak rehberliğinde biyopsilerle, TRUS rehberliğinde biyopsilerin ilk seansta kanser saptama oranları.

	<i>N</i>	<i>CaP</i>	%
Parmak	15	2	13,33
TRUS	136	25	18,38

Daha önce sekstant biyopsi yapılan ve malignite saptanmayan olguların ikinci aşamada yapılan sekstant biyopsi ile % 14,29' unda, parasagittal sekstant+lateral periferal zon biyopsisi ile % 26,92'sinde, TURP ile % 4,88'inde, TVP ile % 6,25' inde CaP saptanmıştır. İkinci aşamada doku tanısı veren bu yöntemler arasındaki fark ki-kare testiyle analiz edildi ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.05$). Bu anlamlılığa neden olan grubun saptanması için ki-kare testiyle ileri analiz yapıldı. Standart sekstant biyopsisi negatif olan olgularda, ikinci aşama doku örneklemesinde parasagittal sekstant+lateral periferal zon biyopsinin diğer yöntemlerden anlamlı oranda daha fazla kanser tanısı ile sonuçlandığı görüldü.

Tablo: VIII. Sekstant biyopsisi negatif olanlarda ikinci aşama doku örnekleme yöntemlerinin karşılaştırması.

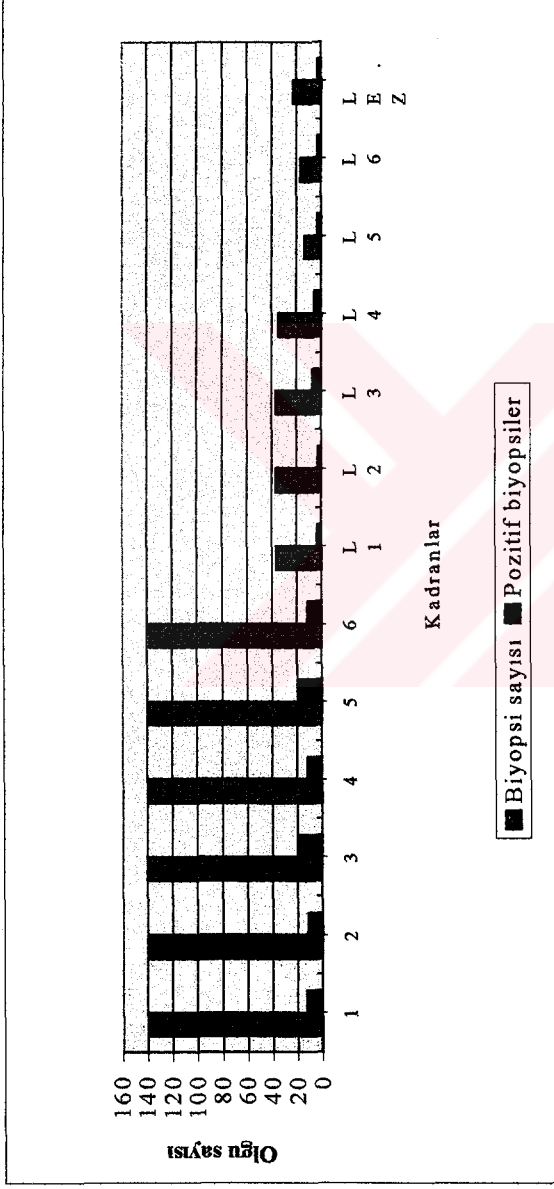
	İkinci Aşama Doku Örnekleme Yöntemi	n	Adenokanser	%
İlk Aşama Biyopsi: Sekstant	Sekstant Re-Biyopsi	21	3	14,29
	>/= 10 kadran PZ Biyopsisi	26	7	26,92
	TURP	41	2	4,88
	TVP	16	1	6,25

TRUS eşliğinde 2-5 kadran biyopsi yapılmış ve malignite saptanmamış 4 hastada daha 10-12 kadran biyopsi yapıldı ve 2' sinde CaP saptandı. Böylece, TRUS eşliğinde 2-6 kadran biyopsi sonrası malignite saptanmayan toplam 30 hastanın 9' unda (% 30) yeni CaP saptanmış oldu. 9 olgudan 2'sinde kanser sadece lateral yerleşimli, 7'sinde lateral+parasagittal yerleşimli idi. Sadece parasagittal yerleşimli tümör saptanmadı. Bu olgularda, kanserin lateral ve parasagittal yerleşim oranları arasındaki fark ki-kare yöntemiyle analiz edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.5$). TRUS rehberliğinde alınan tüm biyopsiler gözönünde bulundurulduğunda, kanser saptama oranının, lateral bölgelerde daha yüksek olduğu görüldü (Şekil-27).

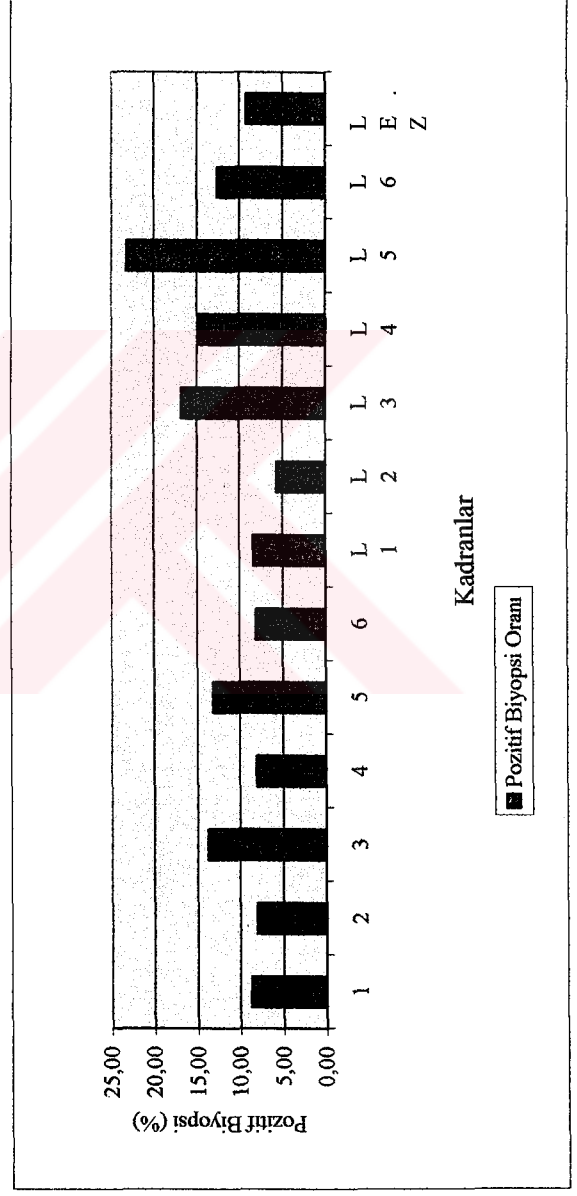
Re-biyopside kanser saptanan olgulardan 3' ünün prostat hacmi 40 cc den az iken, diğer 6 olgunun prostat hacmi 50 cc den fazla idi.

Lateral ilaveli parasagittal biyopsilerle 2. aşamada saptanan tümörlerin 1/3' ü iyi diferansiye, 2/3' ü orta ve kötü diferansiye idi.

PRM ve PSA testleri normal bulunan ve prostat biyopsisi yapılmayan 72 olgudan 71' inde TURP, 1' inde TVP yapıldı. TURP yapılanlardan 4' ünde (% 5,63) CaP saptandı. Bu 4 olgunun 2' sinde PRM ve PSA anormalliği, 1' inde PSA yüksekliği mevcutken, 1 olguda her iki parametre de normal sınırlardaydı. 4 olgudan 3' ünde biyopsi yapılsaydı CaP saptanma şansı olabilecek iken, 1 olguda biyopsi hiç planlanmayacaktı.



Şekil-27. TRUS rehberliğinde biyopsi alınan tüm olguların, prostat kadranlarına göre biyopsi/pozitif sonuç ilişkisi (üstte) ve biyopsi ile kanser saptama oranlarının kadranlara göre dağılımı görülmektedir. Açıklama: 1-6:Parasagittal Kadranlar, L1-L6:Lateral Kadranlar, LEZ.:Lezyona Yönelik Biyopsiler



En az 1 kez TRUS rehberliğinde prostat biyopsisi yapılmış ve malignite saptanmamış 50 olguda TURP, 19 olguda TVP yapıldı. TURP yapılanlardan 2' sinde (% 4), TVP yapılanların 1' inde (%5,26) CaP saptandı. TURP yapılanlardan 1 (%2) olguda prostatın değişici epitel hücreli kanseri saptandı. TURP ile malignite saptanan bu üç olgu da daha önce 2'şer kez sekstant biyopsi ile değerlendirilmişti. 11 kadran biyopsi ile CaP saptanan ve klinik olarak önemsiz tümörü olması ve obstruktif yakınmaları olması nedeniyle radikal prostatektomi değil de TURP yapılan bir olgunun rezeksiyon spesimeninde malignite saptanamadı.



VI.TARTIŞMA VE SONUÇ

Prostat kanseri tanısıyla ilgili çalışmalar, histopatolojik tanı sağlayan yöntemlerin optimizasyonu ve doku tanısına götüren laboratuvar testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün artırılmasına yönelik olarak devam etmektedir. Bu çalışmalar, PSA ve biyopsi yöntemleri çevresinde yoğunlaşmaktadır. Araştırmaların amacı sadece mevcut prostat kanserinin ortaya konması değil, tanısal testlerle en iyi prognostik verileri de elde etmektir.

Parasagittal sekstant biyopsi, standart sistematik prostat biyopsisi olarak yaygın kabul görmüştür. Çeşitli çalışmalarda, kanser tanısında daha etkili olduğu ileri sürülen alternatif biyopsi şemaları önerilmiştir. Ancak prostat kanserinin multifokal olma özelliği nedeniyle hangi biyopsi şemasının kanser tanısında en yüksek başarıyı sağlayacağını öngörmek zordur. Ayrıca, küçük hacimli, iyi diferansiye, klinik olarak önemsiz kabul edilen tümörlerin saptanması konusu da biyopsi tartışmalarında önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamızda, ilk biyopside tanı konma oranları bakımından parmak ve US rehberliğinde yapılan biyopsiler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak US grubundaki olguların bir kısmının biyopsisi 2, 4 ya da 5 kadran içermektedir. Bu olguların bir kısmında, daha sonra kadran sayısı artırılarak yapılan biyopside CaP saptandı. Ayrıca parmak rehberliğinde yapılan 1-3 kadran biyopsinin sonraki aşamalarda saptanan % 20 kanser olgusunu atladığı görüldü. Yine parmak rehberliğinde biyopsi yapılan 4 olgunun (% 26,67) patolojik spesimeninde prostat glandına ait hücre elde edilememesi ya da tanı için yetersiz örnekleme yapması göz önüne alınırsa, bu yöntemin öncelikle tercih edilmemesi gerektiği söylenebilir. Rifkin ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, prostatında palpabl lezyonu olan ve parmak rehberliğinde alınan biyopside malignite saptanmayan 112 hastaya, transrektal ya da transperineal yolla US rehberliğinde prostat biyopsisi alınmış ve bu hastaların % 39,3'ünde CaP saptandığı bildirilmiştir. Transperineal ve transrektal yaklaşımlar arasında hasta kabulü ve komplikasyon açısından belirgin fark saptanmazken US eşliğinde yapılan biyopsilerin parmak rehberliğindeki biyopsilere üstünlüğü ortaya konmuştur (58).

Son yıllarda standart sekstant biyopsinin prostatı örneklemedeki yetersizliğini ortaya koyan ve alternatif biyopsi şemaları öneren çalışmaların sayısı artmıştır. Bazı gruplar periferik zon biyopsilerinin sayısının artırılmasını (9, 13, 14, 36, 49, 55), bazıları da çeşitli kombine protokolleri önermektedir (6, 10, 14, 22).

Re-biyopsilerini 10 kadran yaptığımız 9 kanser olgusunun 7'sinde prostat hacmi 50 cc den fazla idi. Bu olguların önceki biyopsileri TRUS rehberliğinde 2, 4 ya da 6 kadran yapılmıştı. Renkli kil modeli kullanılarak yapılan bir simulasyon çalışmasında, bilinen hacimdeki tümörün kaç adet biyopsi ile saptanabileceği araştırılmıştır. Tümörün 6 biyopsi ile % 95 duyarlılıkta saptanabilmesi için, gland hacminin % 40'ını oluşturması gerektiği hesaplanmıştır. Tümörün gland hacminin % 15 'ini oluşturduğu modelde ise bu duyarlılık 18 biyopsi ile elde edilebilmiştir (64).

Sadece biyopsi sayısının artırılmasının, yeni CaP tansını arttırıp arttırmayacağını araştıran bir çalışmada, sekstant şemada yer alan, anteroposterior doğrultudaki 3 odak arasına 2 odak daha yerleştirilerek 10 kadranlık bir şema oluşturuldu. İlave biyopsilerin ayrı olarak değerlendirildiği bu çalışmada, biyopsi açısı ya da biyopsi alınan bölge değiştirilmeden sadece örnek sayısının artırılmasının, sekstant şemaya anlamlı bir katkı sağlamadığı sonucuna varıldı (56). Bu nedenle, biyopsi sayısının artırılması yanında, örneklenen bölgenin seçimi de önem kazanmıştır.

Norberg ve ark. 512 hastada, gland büyüklüğüne göre 8 ya da 10 biyopsi içeren bir protokolü prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada; tüm hastalardan, her iki lobdan apeks, gland orta kısmı, bazal ve gland orta lateral seviyeleri olmak üzere 8 adet biyopsi alınmış, prostatın uzunluğu 4 cm' yi geçtiğinde 2 ilave biyopsi transiyonel zondan alınmıştır. Standart sekstant şemada % 87 olan kanser saptama oranının, lezyona yönelik biyopsilerle % 93' e yükseldiği görülmüştür. Ancak, genişletilmiş şemada kanser saptama oranı % 97 olarak bulunmuştur (49).

Başka bir çalışmada, 119 hastada sistematik 5 bölge tekniği sekstant biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır (22). Bu teknikte gland orta seviyesinden 3 adet, parasagittal seviyeden 3'er adet, lateralden 2'şer adet olmak üzere toplam 13 kor biyopsi alınmıştır. Gland hacmi > 50 cc olanlarda her bölgeden 1 ilave biyopsi alınmıştır. Çalışmacılar bu şekilde, kanser tanısını % 26' dan % 40' a çıkardıklarını ve sekstant şema dışındaki bölgelerden alınan kanserlerin, tüm kanserlerin % 35' i olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, saptadıkları kanserlerin, Gleason skorları göz önüne alındığında, genellikle klinik olarak önemli hastalık olduğunu vurgulamışlardır (22).

Çalışmamızda, lateral biyopsi alınan 30 olguda, kanserin lob ortası ve lateral yerleşimi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, re-biyopsi sadece parasagittal bölgeye yönelik yapılsaydı 2 olguda kanser atlanmış olacak iken, parasagittal örnekleme yapılmadan sadece laterale yönelik yapılsaydı hiç kanser olgusu atlanmayacaktı. Yine, parasagittal sekstant + lateral biyopsi protokolüyle re-biyopside saptadığımız kanser olgularının biyopsi Gleason skorlarına göre 1/3' ü iyi diferansiye iken, 2/3' ü orta ve kötü diferansiye, yani klinik olarak önemli tümörlerdi. Yapılan çeşitli çalışmalarda lateral periferel zonu CaP yerleşimi açısından daha riskli olduğu, bu bölgeye yönelik yapılan biyopsilerle, CaP tanısının arttığı, bu olguların klinik olarak önemsiz kanserler olmadığı bildirilmiştir (9, 13, 55, 65). Presti ve ark. PRM normal ve PSA > 4 ng/ml olan hastalarda sekstant tekniğe 2-4 lateral periferel zon biyopsisi ilavesinin, kanser saptama oranını % 42'ye çıkardığını bildirdiler (55). Aynı çalışmada en önemli ilavelerin bazalde ve gland orta seviyesinde lateralden alınan biyopsiler olduğu ve yeni standardın, bu bölgeleri de içine alan 8 ya da 10 kadranlı bir şema olması gerektiğini öne sürdüler (55). Yazarlar, grade ve örnek uzunluğu tutulumundan yola çıkarak tümörlerden sadece % 8.4'ünün latent kalma ihtimalinin olduğunu tahmin ettiler ve bu ilave biyopsilerin potansiyel olarak önemsiz tümör tanısını arttırmadığını ileri sürdüler.

Çalışmamızda, sekstant biyopsilerinde kanser saptanamayan 26 olgunun lateral+parasagittal sekstant biyopsilerinde % 26,92 yeni kanser tanısı konurken, bu olguların % 7,69' unda kanserin sadece lateral yerleşimli olduğu görüldü. Re-biyopside sadece parasagittal yerleşimli tümör saptanmadı. Terris ve ark.nın 41 olguluk çalışmasında parasagittal

(lob ortası) sekstant ve lateral sekstant biyopsiler karşılaştırılmış, lateral biyopsilerde % 14,6 yeni kanser olgusu saptanırken, sadece parasagittal yerleşimli olan % 7,3 olgu atlanmıştır (65). Chang ve ark. nin 273 olguluk çalışmasında da lateral biyopsilerin kanser saptama oranını arttırdığı bildirilmiştir (13). Bu çalışmada, lezyona yönelik biyopsilerin pozitif olduğu olguların hemen hemen tamamında, lateral biyopsilerin de pozitif olduğu saptanmıştır. Bu da lezyona yönelik biyopsi ihtiyacını büyük ölçüde ortadan kaldırarak ultrasonografi tekniğine ve operatöre bağlı hata oranının azaltılmasını mümkün kıldığı bildirilmiştir (13). Chang ve ark. nin çalışmasında lateral biyopsiler gland orta ve bazal seviyelerinden alınmış ve sadece lateral yerleşimli % 21 olgu saptanmıştır (13). Bauer ve ark. 201 radikal prostatektomi olgusunun histopatolojik verilerini bir bilgisayar programına aktararak çeşitli biyopsi şemalarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, lateral yönelimli biyopsileri kullanan tüm şemaların, klasik sekstant protokolden daha üstün olduğu saptanmıştır (9). Bauer ve ark. nin simülasyon çalışmasında en riskli bölgelerin, apeks ve gland orta laterali olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, lateral biyopsiler bu bölgelerden geçirilmiştir. Bu şekilde, mesaneyle ilgili komplikasyon ihtimalinin az olması, apikal biyopsilerle bir miktar transisyonel zon ve anterior prostat dokusunun da değerlendirilebilmesinin mümkün olması sağlanmıştır. Side-fire tipteki endorektal probumuzun, daha derinde yer alan prostat bazalinin örneklenmesi sırasında, rektumda daha fazla ilerletilmesinin gerekmesi ve bu nedenle hastanın duyacağı rahatsızlık hissini daha fazla olması da lateral apikal bölgenin tercih edilmesinde etkili olmuştur. Ancak prostatın apeks genişliğinin diğer kısımlara göre az olması nedeniyle, ilave lateral biyopsiye gerek kalmadan klasik sekstant şema ile de apeks örnekleme yeterli olarak yapılabileceği düşünülebilir (13). Bu nedenle, sekstant biyopsi sonrası yapılan lateral re-biyopsilerde, gland orta ve bazal seviyelerinin tercih edilmesi daha fazla doku örnekleme yapılmasını sağlayabilir. Bizim serimizde sadece lateral yerleşimli kanser olgularının (% 7,69), Chang ve ark. nin serisine göre (% 21) daha az olmasının bir nedeni bu olabilir.

Sekstant tekniğin yeterli örnekleme yapamadığı ve kor sayısının artırılması gerektiği görüşü, hastanın daha fazla ağrı duyacağı ve kinik olarak önemsiz kanserlerin saptanacağı gerekçeleriyle eleştirilmiştir. Buna karşılık, hasta rahatsızlığını araştıran çalışmalar yapılmıştır.

Bizim olgularımızdan hiçbiri TRUS ve biyopsi işlemini “tahammül edilemez” olarak değerlendirmemişlerdir, uzamış kanama komplikasyonu da görülmemiştir. Naughton ve ark. 6 ve 12 kadran biyopsi yapılan hastalarda randomize bir anket çalışması yaparak abdominal ve rektal ağrı skorları, obstruktif yakınmalarda değişiklik, ateş ve hospitalizasyon yönünden iki grup arasında istatistiksel fark olmadığını, ancak hematokezi ve hemospermi insidensinin 12 kadran grubunda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (47). Soloway ve Öbek de biyopsi öncesinde TRUS kılavuzluğunda periprostatik nörovasküler demet civarına lidokain enjeksiyonu yapmışlar ve bu uygulamanın hasta toleransını belirgin derecede arttırdığını saptamışlardır (62).

Radikal prostatektomi spesimenlerinin histopatolojik olarak haritasının çıkarılması ve verilerin dijital ortama aktarılmasıyla yapılan simulasyon çalışmalarında çeşitli biyopsi tekniklerinin karşılaştırılması mümkün olmuştur (14, 19).

Egevad ve ark. tarafından 81 olgunun radikal prostatektomi spesimeninin haritasını çıkarılmış ve elde edilen dijital prostat modeli üzerinde sekstant ve 10 biyopsi protokolü karşılaştırılmıştır. Eğer sadece sekstant biyopsi alınsaydı olguların % 24'ünde kanserin atlanacağı saptanmıştır. Çalışmacılar sekstant biyopsileri prostatın apeks, orta medial ve bazal kısımlarından geçecek şekilde almışlar, 10 biyopsi protokolüne ise sekstant lokalizasyonlara ilaveten 2 midlateral ve 2 transisyonel zon biyopsisini dahil etmişlerdir. Lateral yerleşimli kanserlerden çoğunun periferik zon yerleşimli ve 1 ml.den daha büyük hacimli olduğu saptanmıştır. 10 biyopsi protokolü, tümör hacmini belirlemede sekstant protokolden daha başarılı olmuştur (19). Aynı çalışmada TZ biyopsilerinin de sekstant biyopsi protokolünün atladığı bazı olgularda kanseri saptadığı görülmüştür. Ancak TZ biyopsisinin pozitif olduğu her olguda başka bir odakta da kanser saptanmıştır (19). TZ biyopsilerinin önemini araştıran pekçok çalışma mevcuttur. İlk biyopsi seansında transisyonel zon biyopsilerinin alınması kanser saptama oranını % 1.8 - % 4.3 arasında arttırmıştır. Tekrarlanan biyopsilerde sadece TZ'da kanser saptanma oranı ise % 10 - 13 arasında bildirilmiştir. Bu nedenle başlangıç biyopsilerinde TZ örnekleme yapılmasının pratik yararı yoktur (5, 18, 32, 34, 38, 40, 41, 45, 51, 52) ancak

klirik Őphenin devam ettiği olgularda bu bölgeden biyopsi yapılması yararlı olacaktır (5, 32, 39, 40, 41, 52). TZ'dan kaynaklanan kanserlerin apekse doğru büyümesiyle, özellikle kk prostatlarda uzunca bir apikal PZ biyopsisiyle bile kanserin saptanabileceği bildirilmiştir (19).

İlk biyopside kanser saptanmayan olgulardan hangilerinde re-biyopsi yapmak gerektiği konusunda çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda yükselen PSA (20, 33), serbest PSA (fPSA) oranının dŐk olması (17, 25, 50) anormal PRM bulgusu, ilk biyopside glanduler atipi ya da yüksek grade'li PIN varlığı (4, 57, 61), takip eden biyopsilerde CaP saptanması ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren faktörler olarak belirlenmiştir. Serbest PSA oranının re-biyopside kanser saptanması için duyarlılık ve özgüllüğü Tablo:IX'da görülmektedir (25). DŐk grade'li PIN ile kanser arasındaki ilişki daha zayıf bulunmuŐ, ancak anormal PRM bulgusu ve/veya yüksek PSA'nın eşlik ettiği durumlarda bu ilişkinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir (57). Biyopsi alınan ve kanser saptanan olgularımızdan % 10,87'sine yüksek grade'li PIN, % 4,35' ine de dŐk grade'li PIN eşlik etmekteydi. Yüksek grade'li PIN'e, bu lezyonun komŐuluđunda ya da glandın başka bir yerinde kanserin eşlik etmesi ihtimali % 50-100 civarında bildirilmiştir (4, 57)

Tablo:IX. Serbest PSA oranının re-biyopside kanser saptanması için duyarlılık ve özgüllüğü (25).

<i>Serbest PSA oranı</i>	<i>Duyarlılık (%)</i>	<i>zgllk (%)</i>
40	98.1	8.1
35	98.1	15.5
30	94.3	23.6
25	81.1	37.2
20	67.9	62.2
15	56.6	83.1
10	28.3	97.3
5	3.8	100.0

Biyopsi ile elde edilen histopatolojik verilerin önemini araŐtırmak için radikal prostatektomi spesimenlerinin biyopsi spesimenleriyle karŐılaŐtırıldıđı çalışmalar yapılmıştır. Biyopside bildirilen Gleason skoru ile radikal prostatektomi spesimeninde saptanan Gleason skorları karşılaştırılmış ve biyopsi ile % 27-60 olguda undergrading, % 6-32 olguda

overgrading olduğu belirlenmiştir. Ancak % 28-68 olguda aynı skor bildirilmiştir (67). En büyük hatanın, biyopside iyi diferansiye olarak bildirilen örneklerde yapıldığı bildirilmiştir (16). Bir çalışmada, prostat iğne biyopsilerinin % 91 'inin, prostatektomide orta diferansiye grade'e yükseldiği bildirilmiştir (16). Biyopside kötü diferansiye olarak grade'lenen tümörün, % 50-78 olgunun radikal prostatektomi spesimeninde orta diferansiye olarak grade'lendiği bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da kanser saptanan ve radikal prostatektomi yapılan 12 olgunun biyopsi ve operasyon spesimenleri Gleason skorları yönünden karşılaştırıldığında, biyopsi ile 8 olguda undergrading (% 66,67), 1 olguda overgrading (% 8,33) yapıldığı, ancak 3 olguda (% 25) aynı skorun bildirildiği görülmüştür. Bu farklılıkların en büyük nedeni, prostat kanserinin multifokal olma eğilimi ve biyopsi ile örneklenen dokunun daha büyük hacimdeki bir glandı doğru olarak temsil edememesidir. Başka bir faktör de spesimenleri inceleyen gözlemciler arasındaki değerlendirme farkları olabilir (16).

Histopatolojik değerlendirmenin prognostik değerini arttırmak ve sekstant biyopside klinik olarak önemsiz hastalığın tahmin edilmesi için bazı kriterler önerilmiştir (29). Her biri % 50 ' den az kanser içeren 3 örnekten daha azında kanser bulunması, hiç Gleason 4-5 paterni olmaması, serbest PSA oranının $> \% 15$ olmasının klinik olarak önemsiz kanser tanısı için pozitif prediktif değeri % 94.4 olarak bildirilmiştir (29, 60).

Çalışmamızda, biyopsi alınan ve alınmayan olgularda TURP ile yeni kanser tanısı konma oranı % 6' dan daha az saptanmıştır. Bu oran, ikinci aşama biyopsi şemalarının saptadığı yeni olguların oranı ile karşılaştırıldığında (% 14,29 ve % 30) oldukça düşük kalmaktadır. TVP olgularının sayıca az olması nedeniyle (n:16), bu tekniğin kanser tanısındaki yeri konusunda yorum yapılmadı. TURP' nun, CaP tanısındaki yerini araştıran çalışmalar 1990'lı yılların ortalarına kadar devam etmiştir. PSA 'nın yaygın kullanımından önce yeni tanı konan CaP olgularının yaklaşık % 20-25'i TURP ile saptanmaktaydı (38). TURP ile saptanan CaP insidensi bugün çok azalmıştır (%13-22) (21). Bunun nedenleri yüksek PSA seviyeleri saptanan olgularda biyopsi yapılarak operasyondan önce tanı konma oranının artması, medikal tedavi alternatifinin ve TURP' ye alternatif olarak prostatın laser ablasyonu, TU prostat insizyonu gibi

doku tanısı sağlamayan tedavilerin yaygınlaşmasıyla T1a ve T1b tümör tanısı daha seyrek konulmaya başlanmıştır (27).

Transisyonel zon tümörleri tüm prostat kanserlerinin yaklaşık % 15' ini oluşturur (46). Bu bölgedeki tümörler oldukça büyük bir kitle oluşturmadıkça palpe edilemezler ve yüksek PSA nedeniyle biyopside ısrar edilen durumlarda (TZ biyopsilerinde) ya da TURP ile saptanırlar. TURP, doku örneklemesinin daha fazla olması nedeniyle transisyonel zon biyopsilerine göre, bu bölgeden çıkan tümörleri saptamada daha avantajlı olmakla birlikte, bugün tanı amaçlı TURP yapılması önerilmemekte, mevcut prostat kanserinin herhangi bir operasyondan önce saptanması gerektiği bildirilmektedir. Bunun nedeni, TURP ile tanı konmuş prostat kanserinin takibi ve sonraki tedavisiyle ilgili zorluklar ve maliyetinin diagnostik bir test için çok yüksek olmasıdır (48). Bu yüzden, infravezikal obstrüksiyon nedeniyle TURP ya da TVP adayı olan olguların, şüpheli durumlarda iyi bir değerlendirmeden geçmeleri gerekir. Bir tanesi genişletilmiş bir şema olan en az iki seans TRUS rehberliğinde biyopsi ile klinik olarak önemli kanserlerin yaklaşık % 96'sı saptandığından (36), bu aşamalarda kanser saptanmayan ve infravezikal obstrüksiyon nedeniyle cerrahi tedaviye ihtiyacı olan hastalarda TURP planlanabilir. Yine yaş, komorbidite gibi nedenlerle küratif tedavi planlanamayacak hastalarda, biyopsi seanslarının arttırılmasının pratik bir yararı olmadığı düşünülürse, bu durumdaki obstrüksiyonlu hastalar için de TURP bir alternatiftir.

SONUÇ: Çalışmamızın sonunda şu sonuçlar elde edilmiştir:

- TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsileri kanser tanısında değerlidir.
- Belirgin PRM anormalliği olan olgularda parmak rehberliğinde prostat biyopsisi; hızlı uygulanabilen, özel teknik donanım gerektirmeyen, ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir. Ancak bu yöntemle, belirgin oranda kanser olgusu atlanmakta ve doğru bir evreleme yapılamamaktadır.
- TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsileri daha yüksek tanı oranı sağlamaktadır
- Parasagittal sekstant + lateral biyopsi protokolü, standart sekstant biyopsilerden daha değerlidir ve bu yöntemle saptanan tümörler klinik olarak önemlidir. Özellikle prostat hacmi

50 cc'den fazla olan olgularda, sekstant biyopside yanlış negatif sonuç elde etmek mümkündür. Bu olgularda; ilk biyopsinin parasagittal sekstant + lateral kadranlardan alınması, mevcut CaP' nin daha erken saptanmasını sağlayabilir.

- Sekstant biyopside negatif sonuç alınan olgularda en az bir kez re-biyopsi yapılmalıdır.
- Re-biyopsi için parasagittal sekstant + lateral biyopsi şeması iyi bir alternatiftir.
- Biyopsileri 6 kadran yapılması planlanan olgularda ise iğnelerin prostat latereline yönlendirilmesi ile, parasagittal sekstant biyopsilere göre daha fazla kanser saptanabilir.
- TURP'nin, CaP tanısında diagnostik bir test olarak kullanımı uygun değildir. TURP ile düşük oranda saptanan tümörlerden bir kısmının, preoperatif biyopsilerle saptanması mümkündür. Bu nedenle *re-biyopsi* şemalarına en az 2 adet transisyonel zon biyopsisinin eklenmesi, tanı oranını artıracaktır.

CaP tanısında güncel sorun, daha az invaziv bir yöntemle, hastanın sağlığını tehdit edecek, klinik olarak önemli kanserin saptanması ve prognoz hakkında agresiv bir girişimden önce doğru bilgi sahibi olabilmektir. Bu konuda, moleküler biyoloji ve görüntüleme tekniklerini geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir ve gelecek için ümit vermektedir.

VII.ÖZET

Parasagittal sekstant biyopsi, standart sistematik prostat biyopsisi olarak yaygın kabul görmüştür. Kliniğimizde; daha önce Transrektal Ultrason rehberliğinde biyopsi alınan, ancak malignite saptanmayan 30 olguda, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde lateral ilaveli parasagittal sekstant periferal zon biyopsisi alınarak, bu yöntemin tanı değerini ortaya koymak için bir çalışma yapıldı. Yine, Transüretal Prostat Rezeksiyonunun, prostat kanseri tanısındaki yerini ortaya koymak için retrospektif bir analiz de çalışmaya dahil edildi.

1996-1999 yılları arasında alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran 223 erkek hasta, parmakla rektal muayene (PRM) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü ile değerlendirildi. Belirgin PRM anormalliği olan 15 olguda ilk biyopsi parmak rehberliğinde yapılırken, 136 olguda TRUS rehberliğinde yapıldı. Malignite saptanmayan olguların bir kısmında re-biyopsi yapıldı, infravezikal obstrüksiyonu olanlarda TURP ya da Transvezikal Prostatektomi yapıldı. Daha önce TRUS eşliğinde 2-6 kadran prostat biyopsisi alınmış ve malignite saptanamamış 30 olguda parasagittal sekstant + lateral prostat biyopsisi (toplam 10-12 kadran) yapıldı. Sekstant biyopsisi negatif bulunan olgularda; ikinci aşamada uygulanan sekstant biyopsi, parasagittal + lateral biyopsi, TURP ve Transvezikal Prostatektomi, kanser saptama oranları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Biyopsi alınmadan TURP ya da TVP yapılan 72 hasta da, insidental prostat kanseri oranını hesaplamak için değerlendirmeye alındı.

Ortalama hasta yaşı 67,52 (48 - 93) idi. Ortalama serum PSA seviyesi 8,81 ng/ml (0,05 - 227; median: 6,20) idi. Biyopsilerde ya da operasyonlarda toplam 46 hastada kanser saptandı. Tekrarlanan biyopsiler arasındaki süre ortalama 13,96 ay idi (1,1 - 80,67). Daha önceki sekstant biyopsisi negatif olan olguların, ikinci aşamada yapılan sekstant biyopsi ile % 14,29' unda, parasagittal sekstant+lateral periferal zon biyopsisi ile % 26,92' sinde, TURP ile % 4,88' inde, Transvezikal prostatektomi ile % 6,25' inde prostat kanseri saptanmıştır. Parasagittal sekstant+lateral periferal zon biyopsinin, anlamlı oranda daha fazla kanser tanısı ile sonuçlandığı görüldü. Re-biyopside kanser saptanan olgulardan yaklaşık %70'inde prostat

hacmi 50 cc den fazla idi. Bu olgularda saptanan tümörlerin 1/3' ü iyi diferansiye, 2/3' ü orta ve kötü diferansiye idi.

TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsileri, parmak rehberliğinde yapılan biyopsilere göre daha değerlidir. Parasagittal sekstant + lateral biyopsi protokolünün, standart sekstant biyopsilerden daha değerli olduğu ve prostat hacmi 50 cc'den büyük olanlarda ilk sırada uygulanabileceği gösterildi. Bu yöntemle saptanan tümörler klinik olarak önemlidir. Sekstant biyopside negatif sonuç alınan olgularda en az bir kez re-biyopsi yapılmalıdır. Re-biyopsi için parasagittal sekstant + lateral biyopsi şeması iyi bir alternatiftir. Biyopsileri 6 kadran yapılması planlanan olgularda iğneler, prostatın lateraline yönlendirilmelidir. TURP' nin, prostat kanseri tanısında diagnostik bir araç olarak kullanımı uygun değildir.

VIII.SUMMARY

THE ROLE OF BIOPSIES AND TRANSURETHRAL RESECTION OF PROSTATE IN THE DETECTION OF PROSTATE CANCER

Parasagittal sextant biopsy is widely adopted as a standard prostate biopsy scheme. We studied the value of lateral added parasagittal sextant peripheral zone biopsies by performing Transrectal Ultrasonography (TRUS) guided prostate biopsies in a group of 30 patients, whose former sextant biopsies were negative, at our department. A retrospective analysis was also included in the study in order to evaluate the role of Transurethral Resection of Prostate (TURP) in the detection of prostate cancer.

223 males who presented with lower urinary tract symptoms, were evaluated with digital rectal examination (DRE) and serum prostate specific antigen (PSA) measurements between 1996 and 1999. Firstline biopsies were performed under the guidance of Transrectal Ultrasound (TRUS) in 136 cases while 15 cases with typical DRE abnormality were evaluated with digitally guided prostate biopsy. In some patients with benign firstline diagnoses, repeat biopsies; and in others with infravesical obstruction, TURP or Open Prostatectomy (OP) were performed. TRUS guided lateral-added-parasagittal peripheral zone biopsies (totally 10-12 cores) were carried out in 30 patients whose previous TRUS guided 2-6 core-biopsies were negative. In cases with first negative sextant biopsies, secondline tissue sampling methods, that is to say sextant biopsy, lateral-added parasagittal biopsy, TURP, and OP were compared with each other. 72 patients who underwent TURP or OP without prior biopsies were evaluated in order to find out the rate of incidental prostate cancer.

Mean age was 67.52 (48 - 93), mean serum PSA level was 8.81 ng/ml (0.05 - 227; median: 6.20). Mean interval between the repeated biopsies was 13.96 (1.1 - 80.67) months. A total of 46 cancer cases were diagnosed on either biopsy or operation specimens. Secondline sextant biopsy, lateral-added parasagittal biopsy, TURP and OP detected prostate cancer in % 14.29, % 26.92, % 4.88, % 6.25 of patients with prior negative sextant biopsy respectively. It has been found out that lateral-added parasagittal biopsy resulted in significantly more cancer

diagnoses. Prostate volume was greater than 50 cc in more than 70% of patients with positive re-biopsy. Only one third of these patients had well differentiated tumors, while the others harbored moderately or poorly differentiated diseases.

TRUS guided prostate biopsies are more valuable than digitally guided biopsies. Lateral-added parasagittal sextant biopsy scheme is more valuable than the standard sextant scheme, and it can be employed as firstline biopsy scheme in patients whose prostate volumes are greater than 50 cc. The tumors diagnosed via this method are clinically significant. Patients with negative sextant biopsies should be biopsied once more at least. Lateral-added parasagittal sextant biopsy is a good re-biopsy scheme. If a 6-core biopsy procedure is to be made, biopsies should be directed to the lateral peripheral zone. TURP is not an appropriate diagnostic tool in prostate cancer.

IX.KAYNAKLAR

1. Aarnink, R.G., Beerlage, H.P., De La Rosette, J.J.M.C.H., Debruyne, F.M.J., Wijkstra, H.: Transrectal Ultrasound of the Prostate: Innovations and Future Applications. *J. Urol.*, 159:1568-1579, 1998.
2. Abrahamsson, P.A., Lilja, H., Oesterling, J.E.:Molecular Forms of Serum Prostate Specific Antigen. The Clinical Value of Percent Free Prostate-Specific Antigen. *Urol Clin N Amer*: 24 (2), 353-365, 1997.
3. Aus, G., Hermansson, C.G., Hugosson, J., Pedersen, K.V.: Transrectal Ultrasound Examination of the Prostate: Complications and Acceptance by Patients. *Br. J. Urol.*,71:457-459, 1993.
4. Allen, E.A., Kahane, H., Epstein, J.I.:Repeat Biopsy Strategies For Men with Atypical Diagnoses on Initial Prostate Biopsy. *Urology*, 52:803-807, 1998.
5. Babaian, J.: Extended Field Prostate Biopsy Enhances Cancer Detection. *Urology* 55:453-456, 2000.
6. Babaian, R.J., Toi, A., Kamoi, K., Troncoso, P., Sweet, J., Evans, R., Johnston, D., Chen, M.: A Comparative Analysis of Sextant and an Extended 11-Core Multisite Directed Biopsy Strategy. *J. Urol.*, 163:152-157, 2000.
7. Baltacı, S., Yağcı, C., Aksoy, H., Elhan, A.H., Göğüş, O.: Determination of Transition Zone Volume by Transrectal Ultrasound in Patients with Clinically Benign Prostatic Hyperplasia:Agreement with Enucleated Prostate Adenoma Weight. *J. Urol.*, 164; 72-75, 2000.
8. Bangma, C.H., Kranse, R., Blijenberg, B.G., Schroeder, F.H.:The Value of Screening Tests in the Detection of Prostate Cancer: Part I.Results of a Retrospective Evaluation of 1726 Men. *Urology* 46:773-778, 1995.
9. Bauer, J.J., Zeng, J., Weir, J., Zhang, W., Sesterhenn, I.A., Connelly, R.R., Mun, S.K., Moul, J.W.: Three-Dimensional Computer-Simulated Prostate Models: Lateral Prostate Biopsies Increase the Detection Rate of Prostate Cancer. *Urology*, 53 (5):961-7, 1999.

10. Brössner, C., Madersbacher, S., Klingler, vH.C., Pycha, A., Kuber, W., Marberger, M.: A Comparative Study of Double Line Versus a Fan-Shaped Technique for Obtaining Transrectal Ultrasound Guided Biopsies of the Prostate. *Eur. Urol.*; 33, 556-561, 1998.
11. Carter, B.S., Bova, G.S., Beaty, T.H.: Hereditary Prostate Cancer: Epidemiologic and Clinical Features. *J. Urol.*; 150:797-802, 1993
12. Carter, H.B., Partin, A.W.: Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Campbell's Urology*, (eds) Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan Jr, E.D., Wein, A.J., Seventh Edition Vol III; Philadelphia, Pennsylvania, W. B. Saunders Company 1998, 2519-2537.
13. Chang, J.J., Shinohara, K., Bhargava, V., Presti, J.C. Jr: Prospective Evaluation of Lateral Biopsies of the Peripheral Zone for Prostate Cancer Detection. *J. Urol.*; 160 (6 Pt 1):2111-4, 1998.
14. Chen, M.E., Troncoso, P., Tang, K., Babaian, R.J., Johnston, D.: Comparison of Prostate Biopsy Schemes by Computer Simulation. *Urology* 53:951-960, 1999.
15. Clements, R.: The Changing Role of Transrectal Ultrasound in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clinical Radiology*, 51:671-676, 1996.
16. Danziger, M., Shevchuk, M., Antonescu, C., Matthews, G.J., Fracchia, J.A. : Predictive Accuracy of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: Correlations to Matched Prostatectomy Specimens. *Urology* 49: 863-867, 1997.
17. Djavan, B., Zlotta, A., Remzi, M., Ghawidel, K., Basharkhah, A., Schulman, C.C., Marberger, M. : Optimal Predictors of Prostate Cancer on Repeat Biopsy : A Prospective Study Of 1051 Men. *J. Urol.* 163:1144-1149, 2000.
18. Egawa, S., Matsumoto, K., Shitara, T., Uchida, T., Kuwao, S., Koshiba, K. : Zonal Biopsy in the Detection of Prostate Cancer in Japanese Men. *Jpn. J. Clin. Oncol.*; 28(1):20-6, 1998. (Abstract)
19. Egevad, L., Frimmel, H., Norberg, M., Mattson, S., Carlbom, I., Bengtsson, E., Busch, C.: Three-Dimensional Computer Reconstruction of Prostate Cancer from Radical Prostatectomy Specimens: Evaluation of the Model by Core Biopsy Simulation. *Urology* 53:192-198, 1999.

20. Ellis, W.J., Brawer, M.K.: Repeat Prostate Needle Biopsy: Who Needs It? *J. Urol.* 153:1496-1498, 1995.
21. Epstein, E. I. : Can Insignificant Prostate Cancer Be Predicted Preoperatively in Men with Stage T1 Disease? *Sem Urol Oncol*, 14 (3): 165-173, 1996.
22. Eskew, L.A., Bare, R.L., McCullough, D.L.: Systematic 5 Region Prostate Biopsy is Superior to Sextant Method for Diagnosing Carcinoma of the Prostate. *J. Urol.*, 157:199, 1997.
23. Fanin, L.A., Thrasher J.B., Mader, T.H., Truxal, A.R. : Valsalva Retinopathy Associated with Transrectal Prostate Biopsy. *Br J. Urol.*, 74:391-392, 1994.
24. Feneley, M.R., Webb, J.A.W., McLean, A., Kirby, R.S.: Postoperative Serial Prostate Specific Antigen and Transrectal Ultrasound for Staging Incidental Carcinoma of the Prostate. *Br. J. Urol.*, 75:14-20, 1995.
25. Fowler, J.E.Jr, Bigler, S.A., Miles, D., Yalkut, D.A. : Predictors of First Repeat Biopsy Cancer Detection with Suspected Local Stage Prostate Cancer. *J. Urol.*, 163:813-818, 2000.
26. Gohji, K., Morisue, K., Kizaki, T., Fujii, A.: Correlation of Ultrasound Imaging and the Results of Systematic Biopsy with Pathological Examination of Radical Prostatectomy Specimens. *Br J. Urol.*, 75:758-765, 1995.
27. Griebing, T.L., Williams, R.D. : Staging of Incidentally Detected Prostate Cancer: Role of Repeat Resection, Prostate Specific Antigen, Needle Biopsy and Imaging. *Sem Urol Oncol*: 14 (3); 156-164, 1996.
28. Gustavsson, O., Norming, U., Nyman, C.R., et al.: Complications Following Combined Transrectal Aspiration and Core Biopsy of the Prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol*, 24, 249-251. 1990.
29. Hautmann, S.H., Conrad, S., Henke, R.P., Erbersdobler, A., Simon, J., Straub, M., Graefen, M., Hautmann, R.E., Huland, H.: Detection Rate of Histologically Insignificant Prostate Cancer with Systematic Sextant Biopsies and Fine Needle Aspiration Cytology. *J. Urol.*; 163:1734-1738, 2000.

30. Johnson, D.E., Swanson, D.A., Eschenbach, A.C.: Tumors of the Genitourinary Tract. Smith's Urology, (eds) Tanagho, E.A., McAninch, J.W., 12th edition, Middle East Edition, Norwalk, Connecticut / Los Altos, California, Appleton & Lange, 1988, 330-434.
31. Kadmon, D.: Editorial: Beyond prostate specific antigen-Markers for prostate cancer for the 21st century. J. Urol. 163; 828, 2000.
32. Keetch, D.W., Catalona, W.J. : Prostatic Transition Zone Biopsies in Men with Previous Negative Biopsies and Persistently Elevated Serum Prostate Specific Antigen Values. J. Urol.;154(5):1795-7, 1995.
33. Keetch, D.W., Catalona, W.J., Smith, D.S.: Serial Prostatic Biopsies in Men with Persistently Elevated Serum Prostate Specific Antigen Values. J. Urol. 151: 1571-1574, 1994.
34. Keetch, D.W., Catalona, W.J.: Prostatic Transition Zone Biopsies in Men with Previous Negative Biopsies and Persistently Elevated Serum Prostate Specific Antigen Values. J. Urol.; 154(5):1795-7, 1995.
35. Kozlowski, J.M., Grayhack, J.T.: Carcinoma of the Prostate. Adult and Pediatric Urology. (eds) Gillenwater, J.Y., Grayhack, J.T., Howards, S.S., Duckett, J.W., Second Edition, Vol II; St. Louis, Mosby Year Book Inc. 1991, 1277-1393.
36. Levine, M.A., 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.;159(2):471-5; discussion 475-6, 1998.
37. Littrup, P.J., Kane, R.A., Mettlin, C.J., et al.: Cost-Effective Prostate Cancer Detection. Cancer, 74:3146-3158, 1994.
38. Lowe, B.A. : Management of Stage T1a Prostate Cancer. Sem Urol Oncol: 14 (3);178-182, 1996.
39. Lui, P.D., Terris, M.K., McNeal, J.E., Stamey, T.A. : Indications for Ultrasound Guided Transition Zone Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. J. Urol. 153:1000-1003, 1995.

40. Lui, P.D., Terris, M.K., McNeal, J.E., Stamey, T.A.: Indications for Ultrasound Guided Transition Zone Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. *J. Urol.*;153(3 Pt 2):1000-1003, 1995.
41. Maeda, H., Ishitoya, S., Aoki, Y., Okubo, K., Okada, T., Maekawa, S., Arai, Y.: Value of Systematic Transition Zone Biopsy in the Detection of Prostate Cancer. *Int. J. Urol.*; 4(6):567-71, 1997. (Abstract)
42. Mansfield, J.T., Stephenson, R.A. : Does Transurethral Resection of the Prostate Compromise the Radical Treatment of Prostate Cancer? *Sem. Urol. Oncol.*, 14 (3):174-177, 1996.
43. McNeal, Z.E.: Zonal Anatomy of the Prostate. *Prostate*, 2:35, 1969.
44. Meikle, A.W., Smith, J.A.: Epidemiology of Prostate Cancer. *Urol. Clin. N. Amer.*, Vol. 17-4:709-718, 1990.
45. Morote, J., Lopez, M., Encabo, G., de Torres, I.: Value of Routine Transition Zone Biopsies in Patients Undergoing Ultrasound-Guided Sextant Biopsies for the First Time. *Eur. Urol.*; 35(4):294-7, 1999.
46. Narayan, P.: Neoplasms of the Prostate Gland. *Smith's Urology*, (eds) Tanagho, E.A., McAninch, J.W., 14th edition, Connecticut / San Mateo, California Appleton & Lange 1995, 392-433.
47. Naughton, C.K., Ornstein, D.K., Smith, D.S., Catalona, W.J.: Pain and Morbidity of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A Prospective Randomized Trial of 6 versus 12 Cores. *J. Urol.*, 163; 168-171, 2000.
48. Niesel, T., Breul, J., Hartung, R. : Diagnostic Value of Additional Systematic Prostate Biopsies in Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate. *Urology*, 49: 869-874, 1997.
49. Norberg, M., Egevad, L., Holmberg, L., Sparen, P., Norlen, B.J., Busch, C.: The Sextant Protocol for Ultrasound-Guided Core Biopsies of the Prostate Underestimates the Presence of Cancer. *Urology*; 50(4):562-6, 1997.
50. O'Dowd, G.J., Miller, M.C., Orozco, R., Veltri, R.W.: Analysis of Repeated Biopsy Results within 1 Year after a Noncancer Diagnosis. *Urology*; 55: 553-559, 2000.

51. Önder, A.U., Yalçın, V., Arar, O., Yaycıoğlu, O., Çitci, A., Solok, V. : Impact of Transition Zone Biopsies in Detection and Evaluation of Prostate Cancer. *Eur. Urol.*;33(6):542-8, 1998.
52. Pagliarulo A, Curatolo : Echo-Guided Biopsy of the Transitional Zone in the Diagnosis of Prostatic Carcinoma. *Arch. Ital. Urol. Androl.*; 68 (5 Suppl):221-4, 1996. (Abstract)
53. Pienta, K.J.:Etiology, Epidemiology, and Prevention of Carcinoma of the Prostate. *Campbell's Urology*. (eds) Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan Jr, E.D., Wein, A.J., Seventh Edition Vol III; Philadelphia, Pennsylvania, W. B. Saunders Company 1998, 2489-2496.
54. Polascik, T.J., Oesterling, J.E., Partin, A.W.: Prostate Specific Antigen: A Decade of Discovery-What We Have Learned and Where We Are Going. *Journal of Urology*, 162, 293-306, 1999.
55. Presti, J.C.Jr., Chang, J.J., Bhargava, V., Shinohara, K.: The Optimal Systematic Biopsy Scheme Should Include 8 Rather Than 6 Biopsies: Results of a Prospective Clinical Trial. *J. Urol.*, 163; 163-167, 2000.
56. Ravery, V., Billebaud, T., Toublanc, M., Hermieu, J.F., Moulinier, F., Blanc, E., Delmas, V., Boccon-Gibod L.: Diagnostic Value of Ten Systematic TRUS-Guided Prostate Biopsies. *Eur. Urol.*; 35(4):298-303, 1999.
57. Raviv, G., Janssen, T., Zlotta, A.R., Descamps, F., Verhest, A., Schulman, C.C. : Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Influence of Clinical and Pathological Data on the Detection of Prostate Cancer. *J. Urol.* 156:1050-1055, 1996.
58. Rifkin, M.D., Alexander, A.A., Pisarchick, J., Matteucci, T.: Palpable Masses in the Prostate: Superior Accuracy of US-Guided Biopsy Compared with Accuracy of Digitally Guided Biopsy. *Radiology*;179(1):41-42, 1991.
59. Rifkin, M.D.: Biopsy Techniques. *Ultrasound of the Prostate*. Second Edition. Philadelphia , New York, Lippincott-Raven Publishers 1997, 237-262.
60. Sebo, T.J., Bock, B.J., Cheville, J.C., Lohse, C., Wollan, P. : The Percent of Cores Positive for Cancer in Prostate Needle Biopsy Specimens is Strongly Predictive of Tumor Stage and Volume at Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 163:174-178, 2000.

61. Shepherd, D., Keetch, D.W., Humphrey, P.A., Smith, D.S., Stahl, D. : Repeat Biopsy Strategy in Men with Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Needle Biopsy. *J. Urol.* 156:460-463, 1996.
62. Soloway, M.S., Öbek, C.: Periprostatic Local Anesthesia Before Ultrasound Guided Prostate Biopsy. *J. Urol.*, 163; 172-173, 2000.
63. Stamey, T.A., Yemoto, C.E.: Examination of the 3 Molecular Forms of Serum Prostate Specific Antigen for Distinguishing Negative from Positive Biopsy: Relationship to Transition Zone Volume. *J. Urol.* 163, 119-126, 2000.
64. Stricker, H.J., Ruddock, L.J., Wan, J., Belville, W.D.: Detection of Non-Palpable Prostate Cancer: A Mathematical and Laboratory Model. *British Journal of Urology* 71:43-46, 1993.
65. Terris, M.K., Wallen, E.M., Stamey, T.A.: Comparison of Mid-Lobe versus Lateral Systematic Sextant Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. *Urol. Int.*;59(4):239-42, 1997.
66. Webb, J.A.W., Shanmuganathan, K., McLean, A.: Complications of Ultrasound Guided Transperineal Prostate Biopsy: A Prospective Study. *British Journal of Urology* 72:775-777, 1993.
67. Zhang, Y.H., Kanamaru, H., Oyama, N., Miwa, Y., Suzuki, Y., Akino, H., Noriki, S., Okada, K.: Comparison of Nuclear Morphometric Results Between Needle Biopsy and Surgical Specimens from Patients with Prostate Cancer. *Urology*, 54:763-766, 1999.