

T.C.

GENELKURMAY BAŐKANLIĐI

GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ

HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ

ÜROLOJİ SERVİSİ

**SERUM PSA DEĞERİ 3-10 ng/ml OLAN HASTALARDA
İLK BİYOPSİ KARARI VERMEDE
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE
PCA3' ÜN KATKILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sezgin OKÇELİK

J. Tbp. Yzb.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2014

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

SERUM PSA DEĞERİ 3-10 ng/ml OLAN HASTALARDA İLK BİYOPSİ
KARARI VERMEDE
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE
PCA3' ÜN KATKILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sezgin OKÇELİK
J. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi K.lığı'nın
Üroloji Programı İçin Öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI
Hasan SOYDAN
Doç. Tbp. Alb.

İSTANBUL

2014

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığı'na:

“Serum PSA değeri 3-10 ng/ml olan hastalarda ilk biyopsi kararı vermede manyetik rezonans görüntüleme ve PCA3' ün katkılarının değerlendirilmesi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Üroloji Bilim Dalında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı: Doç.Tbp. Alb. Hasan SOYDAN

.....

Başkan : Prof. Tbp. Kd. Alb. A. Kenan KARADEMİR

.....

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Yusuf KİBAR

.....

Üye : Doç.Tbp. Alb. Hasan SOYDAN

.....

ONAY:

J. Tbp. Yzb. Sezgin OKÇELİK'in 20 / 06 / 2014 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Mustafa BAŞBOZKURT

Prof. Tbp. Tuğgeneral

GATF Dekanı ve Eğitim

Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Beraber çalışmaktan onur duyduğum, tecrübeleri ve bilgileriyle yolumuzu aydınlatan sayın hocalarım Prof. Dr. Kadir V. BAYKAL, Prof. Dr. A. Kenan KARADEMİR ve Prof. Dr. Temuçin ŞENKUL'a,

Tez çalışmamın belirlenmesinde ve her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, asistanlık süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini her fırsatta bize aktaran değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr.Hasan SOYDAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER, Doç. Dr. İlker AKYOL, Doç.Dr. Şeref BAŞAL, Doç.Dr.Ferhat ATEŞ ve başasistanlarım, Yrd. Doç. Dr. Ercan MALKOÇ ve Yrd. Doç. Dr. Ömer YILMAZ' a ,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli meslektaşlarım Dr.Bülent ŞEN, Dr.Fırat SARAÇOĞLU, Dr. Abdullah ÇIRAKOĞLU, Dr. Fatih ZEKEY, Dr. Sami UĞUZ, Dr.Murat ZOR, Dr. Cumhur YEŞİLDAL, Dr. Özgür KURUL, Dr. Zeki AKTAŞ ve Dr. Uğur MADENOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca, bana bir aile ortamında çalışmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği hemşire ve klinik çalışanlarına,

Tez çalışmam sırasında bana verdikleri destekten dolayı başta Uz.Dr. Ufuk BERBER olmak üzere tüm Patoloji servisi personeline ve başta Doç.Dr.Güner SÖNMEZ ve Dr.Hasan SAYGIN olmak üzere tüm Radyoloji servisi personeline,

Asistanlığın zor ama keyifli bu yolunda yanımda olan, anlayış ve fedakarlığını her daim gösteren sevgili eşim Mürvet OKÇELİK'e,manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşime en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Sezgin OKÇELİK

ÖZET

OKÇELİK , Sezgin. Serum PSA değeri 3-10 ng/ml olan hastalarda ilk biyopsi kararı vermede manyetik rezonans görüntüleme ve PCA3' ün katkılarının değerlendirilmesi.GATA Askeri Tıp Fakültesi Üroloji Programı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2014.

Prostat kanseri erkeklerde sık görülen bir kanser türüdür. Günümüzde prostat kanseri tanısında PSA, parmakla rektal muayene, TRUS kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile kanserden şüphelenildiğinde altın standart yöntem olan TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılmaktadır. Bu yöntemle bazı tümörler kaçırılabilirdiği gibi, bir çok gereksiz biyopsi de yapılmaktadır. Serum PSA değeri 3 ile 10 ng/ml arasında değişen ve parmakla rektal muayenesi normal olan hastalar prostat kanseri varlığı açısından gri bölge olarak değerlendirebileceğimiz bir grubu oluşturmaktadır. Bu grupta da tanı koyabilmek için bir çok gereksiz biyopsi yapılmaktadır. Biyopsi öncesi hastalarda oluşan anksiyete ve sonrasındaki komplikasyonlar biyopsilerin çok da masum olmadıklarını ortaya koymaktadır. Bu çalışmada serum PSA değeri 3 ile 10 ng/ml arasında değişen ve rektal muayenesi normal olan hasta grubunda ilk biyopsi kararı verirken PCA3 ve MRG' nin katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Her hastaya biyopsiden bir hafta önce multiparametrik MRG çekildi. Biyopsi öncesi prostat masajı sonrasında 20-30 cc ilk idrar alındı. Daha sonra PCA3' ün , MRG' nin ve birlikte duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD' si hesaplanarak karşılaştırıldı. Bizim çalışmamızda PCA3 skoru tümörü olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. PCA3 skorunun yaş ve prostat boyutu gibi değişkenlerden etkilenmemesi PSA' ya bir üstünlük olarak ortaya çıkmaktadır. Multiparametrik MRG diğer MRG yöntemleriyle uyumlu bulundu ve en güçlü MRG olarak saptandı. Yine multiparametrik MRG' de lezyonu olanlarda daha fazla tümör saptandı. PCA3 skoruna multiparametrik MRG eklenmesi ile tumor saptanmasının PPD 'in arttığı görüldü. Dolayısıyla prostat kanseri varlığı bakımından gri bölgede bulunan bu hastalarda biyopsi öncesinde PCA3' ün ölçülmesi ve multiparametrik MRG yapılması biyopsi yapılması gereken hastaların daha iyi

bir şekilde tanımlanmasına yardım ederken güvenli bir şekilde bazı gereksiz biyopsilerden kaçınılmasını da sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, PCA3, MRG, ilk biyopsi

ABSTRACT

OKÇELİK , Sezgin. Assesement of PCA3 and multiparametric MRI when deciding initial prostate biopsy in patients whose PSA level is between 3-10 ng/ml.GATA Military Medical Faculty Urology Thesis in Urology, İstanbul, 2014.

Prostate cancer is a common cancer in men. Currently, the diagnosis of prostate cancer is mainly based on 3 tests-prostate spesific antigen, digital rectal examination, TRUS. With this suspicion we decide to make prostate biopsy which is the gold standart method. As some of the cancer cases are missed, many unnecessary biopsies are performed. The patients whose PSA level between 3 and 10 ng/ml and digital rectal examination normal are called grey zone patients for existence of tumour. Also in this group many unnecessary biopsies are performed. Biopsies are not innocent because of the anxiety before biopsy and complications after biopsy. Aim of our study was to assess contribution of MRI and PCA3 when deciding initial biopsy. All patients underwent MRG one week before the biopsy. We got 20-30 cc initial urine after prostate massage. We calculate sensitivity, spesifity, PPV, NPV and compared them. In our survey PCA3 score was significantly high in prostate cancer patients. PCA3 superior to PSA because its level doesn't chance according to age or prostate volume. Multiparametric MRI was correlated with all the other MRIs and multiparametric MRI was the strongest one. There was more tumour patients when there was a lesion in the MRI. Adding multiparametric MRI assesement to PCA3 score increased the PPV of tumour existence. Consequently, Assesement of PCA3 and MRI can help to decide prostate biopsy more acurately in this grey group patients. Also in this way some unnecessary biopsies can be avoided safely.

Key Words: Prostate cancer, PCA3, MRI, initial biopsy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
TÜRKÇE ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Zonal Anatomi.....	4
2.1.2. Prostatın Vasküler Yapısı.....	5
2.1.3. Prostatın Lenfatik Drenajı.....	6
2.1.4. Prostatın İnervasyonu.....	6
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	6
2.3. HİSTOLOJİ.....	7
2.3.1. Epitelyal Glandüler Hücreler.....	7
2.3.2. Stroma.....	8
2.4. PROSTAT KANSERİ.....	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	9
2.4.2. Prostat Kanseri Tanısı.....	10
2.4.2.1. PSA.....	11

2.4.2.2.PCA3.....	12
2.4.2.3.Parmakla Rektal Muayene(PRM).....	15
2.4.2.4.Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.4.2.5.Transrektal Biyopsi Teknikleri.....	20
2.4.2.6.Prostat Biyopsi Komplikasyonları.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Etik Kurul Onamı.....	26
3.2. Hastaların Seçimi.....	26
3.3. Multiparametrik MRG Tetkiki Ve Yorumu.....	27
3.4. Hastaların Biyopsiye Hazırlanması.....	27
3.5. PCA3 Çalışılması.....	28
3.6. İstatistiksel Analiz.....	32
4.BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	53
6.SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

PSA	Prostat Spesifik Antijen
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
PCA3	Prostat Kanser Antijeni 3
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG	Ultrasonografi
PAF	Prostatik Asit Fosfataz
PRM	Parmakla Rektal Muayene
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
SD	Standart Deviasyon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PET BT	Pozitron Emisyon Tomografi
PIN	Prostatik İnterapitelial Neoplazi
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
c-DNA	Siklik Deoksiribonükleik Asit
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD	Pozitif Prediktif Değer
NPD	Negatif Prediktif Değer
GP	Gerçek Pozitif
GN	Gerçek Negatif

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Prostatın Zonal Anatomisi	4
2.2.Kanser İnsidansları.....	9
2.3. PCA3 Örneğinin Toplanması.....	13
2.4.Hodge tarafından tanımlanan sekstant biyopsi tekniği.....	23
3.1. PCA3 PCR Amplifikasyon Eğrileri.....	31
3.2.PSA PCR Amplifikasyon Eğrileri.....	31
3.3.Çalışma Şeması.....	32
4.1.MRG Görüntüsü-1.....	38
4.2.MRG Görüntüsü-2.....	38
4.3.MRG Görüntüsü-3.....	38
4.4.PCA3 35 için ROC Eğrisi.....	51
4.5.PCA3 56 için ROC Eğrisi.....	51
4.6. PSA'sı yüksek,PCA3,multiparametrik MRG'si ve biyopsisi olan hastaların şeması.	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
3.1.c-DNA Sentez Reaksiyonu İçin Komponentler.....	29
3.2. Multipleks RT-PCR Komponentleri.....	29
3.3.Çalışmada Kullanılan Primerler ve Flörasan İşaretli Problar.....	30
3.4.İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4.1.Genel Özellikler	34
4.2.Tedavi şekli.....	35
4.3. TRUS Bulgusu - Biyopsi Karşılaştırılması – 1.....	36
4.4. TRUS Bulgusu - Biyopsi Karşılaştırılması – 2.....	36
4.5.T2 Sekanslı MRG – Biyopsi Karşılaştırılması – 1.....	37
4.6. T2 Sekanslı MRG – Biyopsi Karşılaştırılması – 2.....	37
4.7. Difüzyon MRG – Biyopsi Karşılaştırılması- 1.....	39
4.8.Difüzyon MRG-Biyopsi Karşılaştırılması -2.....	39
4.9.MRG Spektroskopi-Biyopsi Karşılaştırılması – 1.....	40
4.10.MRG Spektroskopi-Biyopsi Karşılaştırılması-2.....	40
4.11.Kontrastlı Dinamik MRG-Biyopsi Karşılaştırılması-1.....	41
4.12.Kontrastlı Dinamik MRG-Biyopsi Karşılaştırılması-2.....	41
4.13.Multiparametrik MRG-Biyopsi Karşılaştırılması-1.....	42
4.14.Multiparametrik MRG-Biyopsi Karşılaştırılması-2.....	42

Tablo	Sayfa
4.15.Multiparametrik MRG ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu.....	43
4.16.Difüzyon MRG ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu.....	43
4.17.T2 MRG ile Diğer MRG'lerin Korelasyonu.....	44
4.18.MRG Spektroskopi ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu.....	44
4.19.Kontrastlı Dinamik MRG ile Diğer MRG'lerin Korelasyonu.....	44
4.20.Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	45
4.21.Çok Değişkenli Analiz.....	45
4.22.PCA3.....	46
4.23.1.PCA3 ile Tümör İlişkisi – 1.....	47
4.23.2.PCA3 ile Tümör İlişkisi- 2.....	47
4.24.PCA3 ile Yaş ve Prostat Boyutu İlişkisi.....	47
4.25.PCA3 Gleason Skoru İlişkisi.....	48
4.26.PCA3 Multiparametrik MRG Lezyon İlişkisi.....	48
4.27.PCA3 Biyopsi İlişkisi(20 eşik değerine göre).....	49
4.28.PCA3(20 eşik değerine göre).....	49
4.29.Tümör Saptanmasını Etkileyen Faktörler.....	49
4.30.Değişik PCA3 Değerleri İçin ROC Analiz Sonuçları.....	50
4.31.Değişik PCA3 Değerleri İçin Duyarlılık ve Özgüllük.....	51

1.GİRİŞ:

Prostat kanseri Batı toplumundaki erkeklerde en sık görülen kanserdir. Erkeklerde kanserlerin %29' unu, kanserden ölümlerin %9' unu oluşturmaktadır (1). Bu nedenle prostat kanserli hastaları erken evrede yani tedavi edilebilir iken saptamak önemlidir. Ancak günümüzde tanı amacıyla kullanılan prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal muayene(PRM) ve transrektal ultrasonografinin(TRUS) bilinen kısıtlılıkları mevcuttur. Yine de altın standart olarak TRUS eşliğinde yapılan transrektal veya transperineal prostat biyopsileri kabul edilmektedir. Gereksiz biyopsilerin komplikasyonları ve biyopsi öncesi hastalarda oluşan anksiyete biyopsi kararının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır(2,3). Hem biyopside tümör saptama oranını hem de klinik önemli tümörleri belirlemek için kullanılan nomogramlar vardır. Ancak hala ideal, altın standart metotların eksikliği hissedilmektedir.

Bu nedenle PSA dışında yeni tümör belirteçleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda normal prostat dokusunda bulunmayan, fakat prostat kanserli dokuda %95' ten fazla eksprese olan PCA3(Prostat kanser antijen) tanımlanmıştır. PCA3 prostata özgü, kodlanmayan bir RNA(ribonükleik asit) olup, prostat kanserinde anlamlı şekilde yükselip, normal prostat dokusunda ve diğer kanserlerde yükselmez. Bu test prostat masajı sonrasında ilk idrardan PCA3 ve PSA mRNA ölçümüne dayanır(4). PCA3 prostat hacmi ile değil de tümör hacmi ile uyumludur(5). Haziran 2011 'de Alexandre de la Taille ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCA3 değerleri ile prostat hacmi, yaş, PSA değerleri ilişkisiz bulunmuştur. Gleason değeri 7 ve üzerinde olan hastalarda PCA3 değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(6). PCA3' ün bütün bu özellikleri PSA' ya üstünlüğü olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle PCA3 hem biyopsi kararı verilirken hem de tedavi kararı verirken fayda sağlamaktadır.

Literatürde birçok çalışma ilk biyopsileri negatif gelen ve PSA yükseklikleri devam eden hastalarda ikinci biyopsi öncesi yapılan MRG' deki bulgulara göre yönlendirilmiş biyopsilerin daha başarılı olduğunu göstermiştir(7). Difüzyon MRG' de prostat kanserinde difüzyon kısıtlılığı

olduğu gibi düşük riskli tümörlerle, orta ve yüksek riskli olanlar arasında da difüzyon açısından farklılık görülmüştür(8).

Prostat kanserinin bütün evrelerinin yönetiminde en duyarlı ve özgül görüntüleme yöntemi multiparametrik MRG' dir. multiparametrik MRG karakteristik doku, tümör damarlanması, doku hücreleri, hücresel bütünlük ve tümör agresivitesi hakkında bilgi verir. Primer tümörün yerleşimini belirlemek ve evreleme için en kesin görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır(9). MRG' nin birçok yararı vardır. (1)Daha önce biyopsi yapılmış ve negatif gelmiş, serum belirteçleri yüksek seyreden hastalarda tümör yerleşimini belirlemek ve biyopsileri o bölgeye yönlendirerek tekrar biyopsilerinin veya daha geniş biyopsilerin önüne geçmek. (2) Uygun tedaviyi seçmek için tümör karakteristiğini belirlemek. (3) Primer tedavi sonrası lokal rekürrensleri erken belirlemek. Bütün bu bilinenlerle birlikte MRG' nin rutin kullanıma girebilmesi ve nasıl kullanılacağını ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada PSA yüksekliği nedeniyle ilk kez biyopsi kararı verilmiş ve rektal muayenesi normal olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara biyopsi öncesinde multiparametrik MRG çekilmiş ve prostat masajı sonrasında verilen ilk 20-30 cc idrarından PCA3 çalışılmıştır.

MRG' nin tümör saptama oranları, yönlendirilmiş biyopsilerle random biyopsiler arasındaki tümör yakalama oranları, klinik anlamlı tümör yakalama oranları, PCA3' ün biyopsi kararının verilmesinde kullanılıp kullanılmayacağı ve PCA3 ve MRG' nin birlikte kullanılarak tümör saptama oranlarının arttırılıp arttırılmayacağı, ayrıca klinik anlamlı ve anlamsız tümör ayırımında faydalı bir yöntem olup olmadıkları araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ANATOMİ

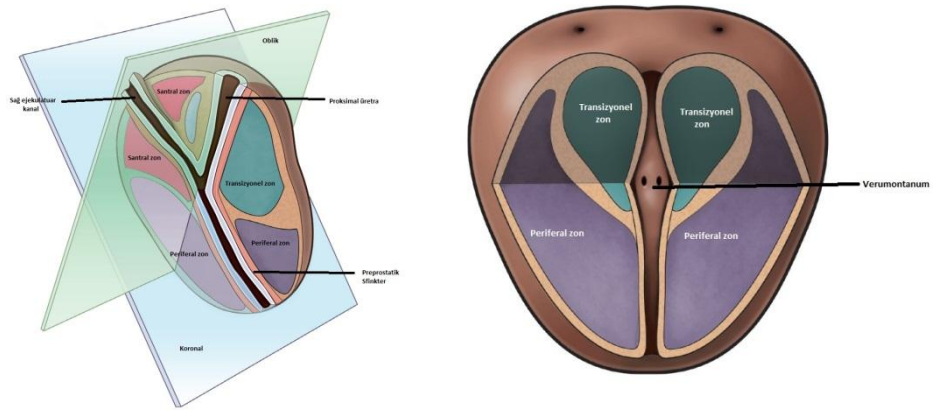
Prostat mesanenin hemen altında, fibromusküler ve glandüler yapılardan oluşan, yaklaşık 18 gr ağırlığında, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinde uzunluğu 3 cm, genişliği 4 cm ve derinliği 2 cm'dir(10). Anterior, posterior ve lateral yüzleri mevcuttur. Mesaneye yakın bölümü daha geniş ve distali daha dar olarak görülen bu bez proksimal üretrayı sarar. Kollajen, elastin ve yoğun düz kaslardan oluşan bir kapsül tarafından sarılmıştır. Posterior ve lateralde kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup, bu noktalarda kapsül normal glandüler yapı tarafından işgal edilmiştir. Düz kaslar posteriorda mikroskobik olarak Denonvillier fasyasına uzanırlar. Kapsül anterior ve anterolateral yüzeylerde endopelvik fasya ile karışır. Puboprostatik ligamanlar anteriora doğru uzanarak prostata pubik kemiğe asarlar. Prostat lateralde levator aninin pubokoksik kısmı ile komşudur. Kavernoöz sinirler pariyetal pelvik fasyanın içinde prostatın posterolateralinde seyrederek.

Prostat %70 glandüler, %30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Stroma yoğun düz kas ve kollajenden oluşur. Bu stroma ejakulasyon esnasında prostat içeriğinin iletilmesi için kontrakte olur.

Prostatın içinden yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda posterior üretra geçer. Posterior üretra transizyonel epitel ile döşelidir. Arka orta hattın iç kısmında prostatik üretra boyunca seyreden üretral kabarıntı (verumontanum) doğar. Bu kabarıntının yan taraflarında da glandüler elemanların drene olduğu bir oluk oluşur(11). Seminal veziküller prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında bir çift halinde erkek genital sisteminin bir çift aksesuar bezidir. Epididimin devamı olarak oluşan vas deferensler seminal veziküllerin medial kısımlarında birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Bu ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerek verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar(12).

2.1.1.Zonal Anatomi:

Günümüzde kullanılan zonal anatomi tanımlaması ilk kez 1968 yılında McNeal tarafından yapılmıştır. Prostat dokusunun üretrayla ilişkisine dayanan bu sınıflamaya göre prostat santral zon, transizyonelzon, periferazon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere beş bölgeye ayrılır(13).



Şekil 2.1 Prostatın Zonal Anatomisi(Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res 2008;20[Suppl. 3]:S11–8)

2.1.1.1.Santral Zon:

Prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturan, prostatın tabanına yakın kısmında üretrayı saracak biçimde yerleşen ve verumontanuma doğru daralan bölümdür. Bilateral seminal veziküller ve vaz deferensler burada birleşip ejakulatuar kanalları oluşturup daha sonra verumontanuma açılırlar. Adenokanserlerin %1-5' i santral zondan gelişebildiği gibi periferazon dan ince bir bağ dokusu ile ayrıldığı için periferik zondan gelişen adenokanserler kolaylıkla santral zona yayılabilirler.

2.1.1.2.Transizyonel Zon:

Benign prostat hiperplazisinin geliştiği bölgedir. %10 oranında prostat adenokarsinomu da gelişebilir. Üretranın etrafında küçük bir alanda glandüler yapılardan oluşan küçük bir bölümdür.

2.1.1.3.Periferal Zon:

Prostatın en büyük kısmını bu zon oluşturur. Yaklaşık %75' ini kapsar. Prostat kanserlerinin yaklaşık %75-80'i bu bölümden oluşur. Prostat apeksinde kapsül inceldiği için prostat kanseri bu bölgeden yayılabilir .Ayrıca kronik prostatit de en çok bu bölge de görülür(14).

2.1.1.4.Anterior Fibromüsküler Stroma:

Fibröz ve müsküler yapılardan oluşur. Glandüler yapı içermez. Anteriorda yer alır. Prostatın %30' luk kısmını oluşturur.

2.1.1.5.Preprostatik Sfinkter:

Düz kas hücrelerinden oluşan, prostatik üretrayı saran ve retrograd ejakulasyonu önlemede etkisi olan yapıdır(15).

2.1.2.Prostatın Vasküler Yapısı:

Ana arteryel kan akımı anterior hipogastrik arterin dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Seminal veziküllere ve alt üretere dal verdikten sonra 5-7 hizasından prostata girer. Santral ve periferik olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerleyerek üretrayı ve periüretral bezleri besler. Periferal dal prostatın geri kalan büyük kısmının arteryel desteğini sağlar. A. Rektalis media ve a.pudentalis interna prostatın beslenmesine yardımcıdır(14).

Prostat içindeki venüller birleşerek prostat kapsülü üzerinde oluşan dorsal venöz komplekse dökülürler. Bu pleksus kapakçık içermez. Bu pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Daha büyük bir kısmı inferior vezikal venlere, bu yolla da internal

iliak venlere dökülür(16).

2.1.3.Prostatın Lenfatik Drenajı:

Prostatın lenfatik drenajı obturator, internal iliak ve eksternal iliak lenf düğümlerine olur. Bu bölgedeki lenfatikler ortak iliak lenf nodlarına drene olur ve preaortik lenf düğümlerine drene olurlar(16).

2.1.4.Prostatın İnervasyonu:

Prostatın inervasyonu inferior hipogastrik pleksus tarafından sağlanmaktadır. Her iki otonomik sinir tarafından zengindir. Sempatikler çoğunlukla sekretuar olmakla birlikte preprostatik sfinkteri de inerve eder. Parasempatikler müsküler doku içerisinde ilerleyerek direk mesane kasları ile devam ederler. Bu da esas preprostatik üriner sfinkter fonksiyonunu oluşturur. Somatik sinirleri S2, S3 ve S4' ten kaynaklanarak pudental sinir aracılığıyla eksternal sfinkteri inerve eder.

2.2.EMBRİYOLOJİ:

Prostat mezonefrik kanalın girişinde bulunan üretral epitel tomurcuklarından gelişir. 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde bu basit tübüler oluşumlar gelişir ve 16. haftada bu gelişme tamamlanır. Bu basit tübüler oluşumlar dallanarak ürogenital sinusun etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemi oluştururlar.16. haftada tübüller çevresinde mezenkimal hücreler gelişmeye başlar. Prostatik kapsül mezenkimal hücrelerin periferde yoğunlaşmasıyla oluşur. Müsküler stroma 22. haftada oldukça gelişir ve bu gelişim doğuma kadar sürer. Beş farklı lob beş farklı epitelyum tomurcuğundan gelişmeye başlar. Başlangıçta ayrık olan bu loblar daha sonra birleşirler. Anterior lob tübülleri erken evrede genişlemiş olmalarına ve çoklu dallanma göstermelerine rağmen, yavaş yavaş küçülerek dallarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmaya devam

ederler ve bu yüzden doğumda lümenleri görülmez. Posterior lob yaygın ve daha geniş dallanmalar gösterir. Gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılan bu tübüller prostatın posterior yüzünü oluşturur.(17)

2.3.HİSTOLOJİ:

Prostat fibromüsküler stroma ve glandüler epitelyal yapılardan oluşur.

2.3.1.Epitelyal Glandüler Hücreler:

Epitel genel olarak tek katlı prizmatiktir. Bazı yerlerde çok sıralı olarak görülür. Lümene doğru villöz ve papiller uzantılar bulunur. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretraya açılırlar(18). Glandüler yapı 4 temel hücre grubundan oluşur.

2.3.1.1.Sekretuar Hücreler:

Bu hücre grubunun en önemli bölümüdür. Prostat spesifik antijeni(PSA) ve prostatik asit fosfatazın (PAF) sentezlendiği hücrelerdir. Sınırları belirsiz, granüler veya homojen, uzun kolumnar hücrelerdir. Keratin ve vimentin ile pozitif boyanma gösterirler. Androjen reseptörleri içerirler.

2.3.1.2.Bazal Hücreler:

Bazal membranda bulunan, sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı hücre grubudur. İyi sınırlı, stoplazmadan fakir, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. PSA ve PAF ile boyanma göstermezler. Androjen reseptörleri de görülmez. Keratin 5 ve 15 içerirler(19). İmmunohistokimyasal incelemede sitokeratin 34KE12, CK8.12, 312 C8-1 ile pozitif olarak boyanır(19). Lokal regülatuar maddelerin salgılanmasından sorumludurlar(20).

2.3.1.3.Değişici Epitel:

Üretra ve ekstretuar duktuslarda bulunur. Mesaneyi oluşturan değişici epitelden farklı olarak lümende şemsiye hücreleri bulunmaz ve stoplazmaları dardır.

2.3.1.4.Endokrin Parakrin Hücreler:

Hücrelerin bazalinde yer alan, ince stoplazmik granüller içeren eozinofilik stoplazma içerirler. Daha çok serotonin olmak üzere kalsitonin ve somatostatin de salgırlar.

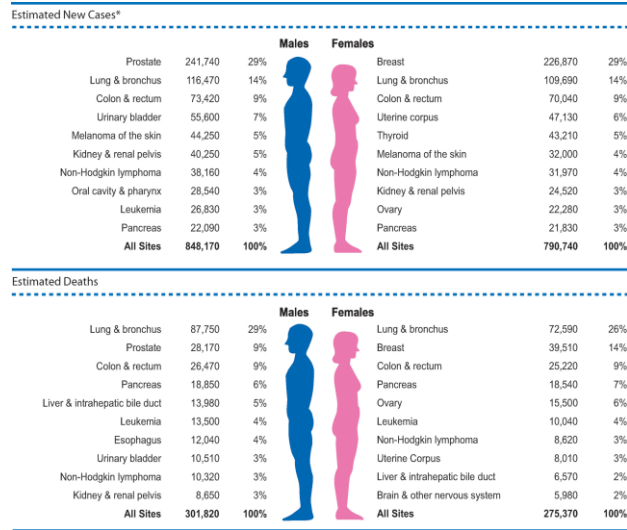
2.3.2.Stroma:

Stroma fibröz ve müsküler dokudan yapılır ve tüm prostatın %30-70' ini oluşturur. Müsküler doku esasen düz kas yapısı içerir.

2.4.PROSTAT KANSERİ:

2.4.1.Epidemiyoloji:

Prostat kanseri Batı toplumundaki erkeklerde en sık görülen kanserdir. Erkeklerde kanserlerin %29' unu, kanserden ölümlerin %9' unu oluşturmaktadır (1). ABD' de 2012 yılında prostat kanseri insidansı 241,740 ve mortalite 28,170 olarak raporlanmıştır (1).



Şekil 2.2 CA CANCER J CLIN 2012;62:13

Prostat kanseri insidansı 1989 ile 1992 yılları arasında PSA' nın kullanılmaya başlamasıyla artmıştır. İnsidansta artış olmasına rağmen 1991 yılından itibaren günümüze kadar mortalite oranlarında anlamlı bir düşüş olmuştur (21). Mortalitedeki düşüşte PSA' nın kullanılmaya başlanması kadar 1980' llerden sonra yapılan agresif tedavilerinde etkisinin olduğu düşünülebilir (22).

Prostat kanseri insidansı ırklararası farklılık göstermekte olup en çok Afrika kökenli Amerikalılarda görülür(23). Birinci derece akrabalarından birinde prostat kanseri bulunanlarda kanser riski 2 kat, bir birinci derece ve

bir ikinci derece akrabasında prostat kanseri bulunanlarda kanser riski 8,8 kat artmaktadır(24).

Yağdan zengin diyetle beslenenlerde de prostat kanserinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir(25). Kadmiyuma maruz kalmanın prostat kanseri riskini artırdığı bilindiğinden sigara kullanımı da etkili olabilir(26). Geçirilmiş prostatit veya cinsel yolla bulaşan bir hastalık prostat kanseri için risk faktörüdür(27,28)

Prostat kanseri 50 yaş altında sık görülmez. Bu yaş grubunda %2 civarında görülmektedir(29). Ortalama tanı yaşı 68 olmakla birlikte, %63' ü 65 yaş üzerinde saptanmaktadır(30). PSA taramasıyla 1989-1992 arasında bu yaş aralığı değişmiş ve 50-59 yaş arası kanser saptama oranları %50 oranında artmıştır(31).

PSA taramasının başlamasıyla hastaların çoğu artık lokalize evrede saptanmaktadır(32). Bir çalışmada lokalize hastalarda artış olmasına rağmen mortalitedeki düşüşün beklendiği kadar olmadığı saptanmıştır. (33). Bu çalışma kısa takip süresi olması nedeniyle eleştiri almış olmasına rağmen klinik anlamsız tümörlerin saptandığı ve tedavi edildiği gerçeğini aklımıza getirmektedir.

2.4.2.Prostat Kanseri Tanısı:

Prostat kanseri tanısı koymak için PSA ve Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yaygın olarak kullanılmaktadır. Yükselen PSA ve/veya PRM bulgularına göre alınan biyopsiler sonucunda prostat kanseri tanısı konulur. PSA 80' li yıllardan beri prostat kanseri taramasında kullanılmaktadır(34).

2.4.2.1.PSA:

Temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında kallikrein ailesinden bir glikoproteindir(35). İlk kez PSA 1980' de serumda saptanmış ve daha sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(36). PSA 237 aminoasit kalıntısı, 5 disulfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbohidrattan oluşur(37). Kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır(38). Kimotripsin benzeri serin proteaz aktivitesi taşır(39).

PSA organa spesifik olduğu, kansere spesifik olmadığı için benign hastalıklarda da yükselebilir(40). Serumda serbest ve alfa-2-makroglobulin' e ve alfa-1-antikimotripsin' e bağlı olan formları vardır. Serbest form 30 kDa ağırlığında, bağlı olan formlar ise 780 kDa ağırlığında alfa-2-makroglobulin' e (A2M-PSA) ve 90 kDa ağırlığında alfa-1-antikimotripsin' e (ACT-PSA) bağlı olarak serumda mevcuttur(41). A2M-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanamaz, fakat Serbest PSA ve ACT-PSA saptanabilir. Bu nedenle serumda ölçülen toplam PSA' nın %70-85' i ACT-PSA' dan, %5-30' u ise serbest PSA' dan oluşmaktadır(42).

BPH' sı olmayan hastalarda PSA yıllık 0,04 ng/ml artar(43). Bu artış BPH' sı olan hastalarda 0,07 ile 0,27 arasında değişmektedir(44).

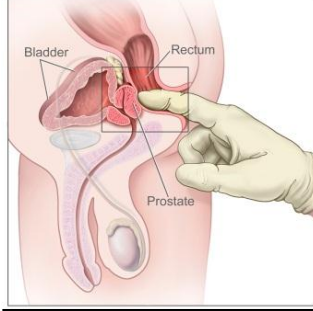
Total PSA' nın yarılanma ömrü 2,6 gündür(45). PSA' nın metabolize edildiği yer aydınlatılamasa da karaciğer olduğu öne sürülmüştür. PSA' nın yarılanma ömrünü etkileyen bir hastalık bulunamaması da bunda etkili olmuştur.

Ürologlar arasında PSA' nın normal değerinin olmadığı, her hastanın ayrı değerlendirilmesi gerektiği bilinir. Genel kabul gören değer olan 4 ng/ml üzerinde prostat kanseri saptama oranları %25' tir (46). 2,5-4 ng/ml arasında da tümör saptandığının görülmesi üzerine PSA sınır değeri 2,5 ng/ml olarak kabul edilerek biyopsi kararları verilmeye başlanmıştır. Bu değer in aşağı

çekilmiş olması gereksiz biyopsi sayısını ve klinik anlamsız prostat kanseri saptama oranlarını arttırmaktadır(47). Bu durum hastalarda gereksiz anksiyete ve strese neden olmaktadır(48). PSA' nın sensitivitesi seçilen eşik değeri ve yaşa göre değişir. Ayrıca PSA prostatit, prostatik irritasyon, ejakulasyon sonrası, kabızlık gibi durumlarda da yükselmektedir(49). Bütün bunlar düşünüldüğünde ABD' de yılda 1.300.000 Avrupa' da 390.000 biyopsi gereksiz yere yapılmaktadır(50). Duyarlılık ve özgüllüğü arttırabilmek için çeşitli PSA türevleri (yaşa özgü PSA, PSA velositesi, ikileme zamanı, PSA dansı) kullanılmıştır(51). Bu stratejilerin sağ kalım sonuçlarına etkisinin olmaması yeni belirteçler aranmasına neden olmuştur(52)

2.4.2.2.PCA3:

PCA3 kodlanmayan bir mRNA' dır(53). PCA3' ün RNA' nın kanser hücrelerinin sitoplazmasında, yüksek dereceli PİN' de ve bazı normal hücrelerde bulunurken stromal hücrelerde bulunmadığı bildirilmiştir(54). 1995 yılında yapılan çalışmada prostat kanserli ve normal dokular 'Differential Display' yöntemiyle karşılaştırılarak tümörlü dokularda olan normal dokularda olmayan DD3 adı verilen cDNA yapısı tanımlanmıştır. DD3 geni 9q21-22 kromozomunda gösterilmiştir(55). Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile normal dokularda PCA3 saptanmaması bu genin prostat kanserine özgüllüğünü göstermiştir. Prostat kanserli olgularda %10' dan az tümör olanlarda PCA3 mRNA' nın 11 kat, diğerlerinde 66 kat fazla eksprese olduğu gösterilmiştir(56). PCA3' ün sadece vücut sıvılarında gösterilmesi de idrardan çalışılabileceğini akla getirmiştir(56). İlk kez Hessel ve arkadaşları parmakla rektal masaj sonrasında idrarda PCA3 çalışılmasını tariflediler(57). İdrar örneği alınırken bazalden apekse, lateralden mediale prostat masajı yapılır. Daha sonra ilk idrar örneğinden 20-30 cc idrar alınır(58)(Şekil 3). PCA3 skoru $PCA3 \text{ mRNA} / PSA \text{ mRNA} \times 1000$ formülü kullanılarak hesaplanır.



3 dk bazalden apekse,
lateraldenmediale
prostat masajı yapılır



20-30 cc ilk idrar örneği
alınır



5000 devirde 10 dksantrifüje
edilen idrar sedimenti tüp
içine konulup, RNA
koruyucu eklenir

Şekil -2.3 PCA3 Örneğinin Toplanması

Bu testin PSA yüksekliği veya rektal muayene anormalliği nedeniyle daha önce prostat biyopsisi yapılmış, benign olarak raporlanmış, fakat hala yüksek serum PSA değerleri yüksek devam eden hastalarda ikinci biyopsi kararı verilirken kullanılması önerilmektedir(59). Prostat biyopsisinin hasta üzerinde yarattığı anksiyete ve sonrasında olan komplikasyonlar düşünöldüğünde son zamanlarda ilk biyopsi kararı da verilirken de PCA3 kullanılmaya başlanılmıştır(6). Çeşitli eşik değerleri kullanılsa da FDA (Food and Drug Administration) şubat 2012' de bu değerini 25 olarak belirlemiştir(60). Haase ve arkadaşları 2007 yılında Avrupa Üroloji Kongresinde sundukları ve 2008 yılında yayınladıkları çalışmada eşik değerini 35 olarak almışlar ve duyarlılık ve özgüllüğü en iyi yansıtan değer olduğunu bildirmişlerdir(61). Bu çalışmada PCA3 skoru <35 olanlarda biyopside tümör saptanma oranı %16 iken, PCA3 skoru ≥35 olanlarda bu oran %41 yani 2.5 kat fazla bulunmuştur. Roobol ve arkadaşları kesim değerini 35 olarak alındığında %51,7 hastada biyopsi yapılmasına gerek kalmayacağını bildirmişlerdir(62).

PSA değerinin prostat büyüklüğünden etkilendiği bilinmektedir. Ancak PCA3 tümöre özgü olduğu için PCA3 değerini tümör hacmi ile ilişkili bulunmuştur(63). PSA yaş ile değişmektedir. Bunun için yaşa özgü PSA değerleri mevcuttur. Ancak PCA3 değerini üzerine yaşın etkisi yoktur (59,64). Gleason skoru 7 ve üzerinde olan hastalarda PCA3 değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(6). Ayrıca prostatektomi materyalleri incelendiğinde tümör hacmi ve evresi ile PCA3 değerleri arasında ilişki bulunmuştur(58,65). Whitman ve arkadaşları da bunlardan farklı olarak PCA3 değerinin ekstrakapsüler yayılım için bağımsız bir öngörü aracı olduğunu bildirmişlerdir(66).

2.4.2.3.Parmakla Rektal Muayene (PRM):

PSA bulunmadan önce klinisyenler prostat kanseri taraması için sadece parmakla rektal muayeneyi kullanmakta idi(67). Bu muayeneyle düşük hacimli ve erken evre kanserlerin tanısı mümkün olmamaktadır(68). Serum PSA değerine göre biyopsi kararı verilen hastalarda tümör saptanma oranları sadece PRM' deki anormal bulgulara göre biyopsi kararı verilenlerinkinden daha fazladır. Ancak her ikisi de anormal olanlardaki tümör saptanma olasılığı sadece serum PSA değerine göre yapılanlarinkinden daha fazladır (69). Bu yüzden klinisyenler her iki yöntemi beraber kullanmaktadır. Prostatitler, prostat taşları, tüberküloz, infarkt, cerrahi sonrası veya biyopsiler sonrası oluşan değişiklikler değerlendirme yapılırken dikkate alınmalıdır(70).

2.4.2.4.Görüntüleme Yöntemleri:

2.4.2.4.1.Transrektal Ultrasonografi(TRUS):

Transrektal ultrasonografi ilk kez 1968 yılında Watanabe ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hodge ve arkadaşlarının 1989 yılında TRUS eşliğinde prostat biyopsisini tanımlamasıyla kullanımı yaygınlaşmıştır(71).

2.4.2.4.1.1.Ultrasonografik Prostat Anatomisi:

Prostat mesane boynu ile ürogenital diyafram arasında rektumun önünde bulunur. Bu anatomi TRUS için idealdir. Prostat klasik olarak zonal anatomi ile değerlendirilir. USG ile bütün bu zonları ayırt etmek kolay değildir. Prostat biyopsileri için özellikle periferik zonu ayırt etmek önemlidir. Cerrahi kapsül etrafında korpora amilesea adı verilen kalsifikasyonlar mevcuttur. Bu oluşum transizyonel zon ile periferal zon ayrımının yapıldığı bölgede de mevcuttur(72). Üretra santral yerleşimli ve hipoekoik olarak görülür. Bir çift

seminal vezikül prostatın posteriorunda yerleşik olarak görülür. Prostat ve seminal vezikül arasında oluşan üçgen şekildeki bölge periprostatik anestezi için kullanılır.

2.4.2.4.1.2.Gri Skala TRUS:

Gri skala USG daha çok kanser tanısında kullanılmakla beraber infertilite değerlendirmesi için de kullanılır. Kanser tanısı veya diğer patolojileri göstermede kısmen başarılı olsa da evrelemedeki yeri tartışmalıdır(73). Değerlendirme lateral pozisyonda yapılır. Periferal zonun görünümü normal olarak alındığında bundan daha parlak olan bölgeler hiperekoik, daha az parlak olan bölgeler hipoekoik, tamamen karanlık olanlar anekoik olarak değerlendirilir. Prostatın hacmide hesaplanabilir. Prostat elips olarak düşünüldüğünde ' $\pi/6 \times \text{transvers çap} \times \text{longitudinal çap} \times \text{anteroposterior çap}$ ' formülüyle hacim hesabı yapılır. Edinilmiş veya konjenital kistler de yine görülebilir.

TRUS ile daha çok hipoekoik lezyonlar araştırılırken, prostat kanserinin sadece hipoekoik bölgelerden oluşmadığı akılda tutulmalıdır. %39 izoekoik, %1 hiperekoik bölgelerden de prostat kanseri gelişebilir(74). Her hipoekoik lezyon da prostat kanseri değildir. Granulomatoz prostatit (75), prostatik infarkt (76) gibi durumlarda da hipoekoik alanlar görülebilir.

2.4.2.4.1.3.Renkli Ve Power Doppler TRUS:

Bu ultrasonografilerde değerlendirilen kan akımıdır. Transdüserine doğru gelen akım kırmızı, transdüserden uzaklaşan kan akımı mavi olarak görülür. Mikrodamar dansitesi değerlendirilerek yapılan biyopsiler daha başarılı olarak görülmüş. Prostat kanseri tanısında renkli ve power doppler USG' nin duyarlılığı % 14,6, özgüllüğü %93,9 olarak bildirilmiştir(77). Ismail ve arkadaşları renkli doppler USG' de bulguları olan hastaların prostatektomi sonrası daha erken PSA nüksleri olduğunu göstermişlerdir(78).

2.4.2.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG):

Prostat lezyon görülmeden kör biyopsilerin yapıldığı tek solid organdır. Bu biyopsiler bazı tümörleri kaçırdığı gibi klinik olarak anlamsız tümörleri de yakalayıp fazla tedavilere de neden olabilmektedir. Son zamanlarda fokal tedavilerde ortaya çıkan indeks tümör kavramı da prostattaki lezyonların saptanması için yeni yöntemler aranmasına neden olmuştur(79). MRG sadece tümör lokalizasyonunu belirlemek değil, klinik anlamlı tümörleri de belirlemede fayda sağlar(80). MRG prostat kanseri tanı ve tedavisinde şu alanlarda kullanılabilir(81):

1. Daha önce benign olarak sonuçlanmış, hala PSA yüksekliği olan hastalarda biyopsi başarısını arttırmak için ikinci biyopsiler öncesi
2. Cerrahi öncesi nörovasküler demetle tümör ilişkisini değerlendirme
3. Radyoterapi planlamasında
4. Fokal tedavi planlamasında
5. Aktif izlem yapılan hastalarda

Bu kullanımlar alanlarına ek olarak günümüzde ilk biyopsi kararı verilirken de biyopsi başarılarını arttırmak için MRG kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli MRG yöntemleri kullanılmakla beraber en duyarlı ve özgül yöntem birkaç MRG yönteminin birleştirildiği multiparametrik MRG'dir(82). En popüler multiparametrik MRG 1,5 veya 3 tesla, endorektal koil kullanılan veya kullanılmayan T2 ağırlıklı, difüzyon ve dinamik kontrastlı MRG'nin kombinasyonudur(83). Tek başına T2 ağırlıklı MRG kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre multiparametrik MRG'nin başarısı anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. 0,2 cc' den daha büyük lezyonlarda multiparametrik MRG'nin duyarlılığı %75, özgüllüğü %94 olarak bildirilmiştir(84).

2.4.2.4.2.1.T2 Ağırlıklı MRG:

T2 ağırlıklı MRG prostat anatomisini iyi bir şekilde tanımlar(85). T1 ağırlıklı MRG prostatın zonal anatomisini göstermek için yeterli değildir. T2 ağırlıklı imajlarda periferal zon yüksek sinyal intensitesi göstermekle beraber, santral zon, anterior fibromüsküler stroma ve transizyonel zon düşük sinyal intensitesi gösterir. Periferal zon tümörleri düşük sinyal intensitesi göstermekte ve kolaylıkla tanı konulabilmektedir(86). Fakat diğer zonlar da düşük intensitede olduğu için bu bölgelerde başarısı düşmektedir. Endorektal koil kullanılarak yapılan T2 ağırlıklı MRG' nin duyarlılığı %77 ile %91 arasında değişirken özgüllüğü %27 ile %61 arasında değişmektedir(87,88). Endorektal koil kullanılmayan T2 ağırlıklı MRG' lerin duyarlılığı %45, özgüllüğü %73 'tür(89).

2.4.2.4.2.2.Dinamik Kontrastlı MRG:

Dinamik kontrastlı MRG kullanma mantığı tümör anjiogenezisiyle ilgilidir. Vasküler permeabilite faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi mediatörler hem anjiogenezisi uyarırlar, hem de damarların permeabilitesinin daha fazla olmasına neden olurlar. Kanseri dokusunda normal dokuya göre interstisyel alan daha genişir(90). Bu tümörlü dokunun normal dokuya göre nasıl daha hızlı genişlediğini gösterir. Kanseri dokuda diğer dokulara göre erken nodüler genişleme olmakla birlikte erken wash-out görülür(91). Bu bulgu prostat kanseri için patognomonik değildir, fakat büyük bir öngörücü bulgudur. Prostat kanseri tanısında dinamik kontrastlı MRG' nin duyarlılığı %73 özgüllüğü %81 olarak raporlanmıştır(92).

2.4.2.4.2.3.Difüzyon MRG:

Difüzyon ağırlıklı MRG' de su moleküllerinin dokular arası hareketi dikkate alınır(93). Kanser dokularında daha fazla difüzyon kısıtlılığı görülür. Bu tümör dokularının daha yüksek doku dansitesine sahip olmasına ve intra ve intersellüler alanlardaki membranların fazla olmasına bağlıdır. T2 ağırlıklı MRG' ye difüzyon MRG' nin eklenmesi prostat kanseri saptama oranlarını arttırmaktadır(94). Kanseroz ve normal dokular arasındaki difüzyon farklılıklarına rağmen kişisel difüzyon farklılıkları bu tetkikin kanser tanısı ve lokalizasyon belirlemedeki kesinliğini azaltmaktadır(95). Kim ve arkadaşları T2 MRG' ye difüzyon MRG' nin eklenmesi ile duyarlılığının %62 ve özgüllüğün %91 olduğunu bildirmişlerdir(96).

2.4.2.4.2.4.Spektroskopik MRG:

MRG spektroskopisi prostat dokusunun metabolik değerlerini değerlendirir. Normal prostat dokusunda yüksek oranda sitrat bulunur. Prostat tümörü olan dokularda sitrat üreten dokular yerine sitrat oksidasyonu yapan dokular geçtiği için sitrat miktarları azalır. Fosfolipid döngüsü arttığı için de dokuda kolin miktarı artar. Kreatinin hücre enerji depolarının göstergesidir ve normal dokuyla tümörlü doku arasında çok fark yoktur. Bunun için kreatinin farklılıkları gözardı edilebilir. Kolin+kreatinin/sitrat > 3 SD(standart deviasyon) olması prostat kanseri açısından büyük şüphe oluşturur(97). Konvensiyonel MRG' ye MRG spektroskopisi eklenmesiyle duyarlılığın %95, özgüllüğün %91 olduğu bulunmuştur(98). Tek başına MRG spektroskopisi değerlendirildiğinde duyarlılık %63, özgüllük %75 olarak belirtilmiştir (98). Kolin+kreatinin/sitrat oranındaki artış tümör davranışı ile de ilişkili olabilir. Yüksek oran saldırgan tümörleri gösterebilmektedir(99).Yine bu oran tümör saptanan vakalarda tedaviye verilecek cevapları öngörmede de yardımcı olabilir(100).

2.4.2.4.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Tanı konulmuş prostat kanserlerinde evrelemeyi öngörebilmek için bilgisayarlı tomografi kullanımı artsa da, bilgisayarlı tomografinin prostat kanseri tanısında yeri yoktur. BT prostat anatomisini göstermede yeterli değildir. Daha çok nodal değerlendirme için kullanılır(101).

2.4.2.4.4.Kemik Sintigrafisi:

Kemik sintigrafilerinin prostat kanseri tanısında ve lokal evrelemede yeri yoktur. Kemik metastazlarını değerlendirmek için kullanılır. PSA değerleri 10 ng/ml altında olan hastalarda kemik metastaz oranları %1' in altındadır(102). Avrupa Üroloji Kılavuzları da 20 ng/ml üzerinde kemik sintigrafisi değerlendirmesi önermektedir.

2.4.2.4.5.Pozitron Emisyon Tomografi (PET) BT:

Kolin ile yapılan değerlendirmeler klinik evreleme için lenf nodlarını değerlendirmede kullanılabilir. PET-BT' nin prostat kanseri tanısında yeri henüz tartışmalıdır(103).

2.4.2.5.Transrektal Prostat Biyopsi Teknikleri:

PSA bulunmadan ve TRUS kullanılmaya başlamadan önce parmakla rektal incelemede prostatta saptanan anormallikler varlığında kanserden şüphelenilerek parmak rehberliğinde prostat biyopsisi yapılmakta idi. PSA' nın bulunması ve TRUS' un kullanıma girmesi ile TRUS eşliğinde biyopsi standart uygulama olmuştur. Günümüzde birçok klinisyen 4 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde prostat biyopsisi kararı vermektedir. PSA' nın kullanılmasıyla organa sınırlı prostat kanseri saptama oranları artmıştır(104). PSA' nın biyopsi kararı için eşik değeri konusunda belirsizlikler vardır. Biyopsi alma kararı için PSA eşik değerini aşağılara çekmek organa sınırlı prostat

kanseri saptama oranlarını arttırmıştır(105). Bu yüzden birçok klinisyen 60 yaş altında biyopsi yapmak için PSA eşik değerini 3,5 ng/ml, 50 yaş altında 2,5 ng/ml olarak almıştır(106)

2.4.2.5.1.Prostat Biyopsi Kontrendikasyonları:

1. Belirgin koagülasyon bozukluğu,
2. Ağrılı anorektal durumlar,
3. İmmüsupresyon,
4. Akut prostatit

prostat biyopsisi için kontrendikasyonlar olarak sayılabilir(107).

2.4.2.5.2.Hastanın Biyopsi İçin Hazırlanması:

Bütün hastalar biyopsi öncesi bilgilendirilmeli ve yazılı onamları alınmalıdır. Bütün antikoagülan tedaviler 7 veya 10 gün önce kesilmelidir. Warfarin kullanan veya koagülopatisi olan hastaların international normalized ratio (INR) değerinin 1,5 altında olup olmadığı değerlendirilmelidir. İşlem TRUS ile yapılacağı için değerlendirmeyi kolaylaştırmak için hastanın mesanesinin hafif dolu olması gerekmektedir.

Prostat biyopsileri öncesinde antibiyotik profilaksileri önerilmektedir. Genelde kinolon tarzı antibiyotikler kullanılmaktadır. Bunun bir günlük veya üç günlük rejimler halinde uygulanması arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir(108). Bizim kliniğimizde de biyopsiden bir gün önce kinolon grubu antibiyotik başlanıp dört gün daha devam edilmektedir.

Hastalara biyopsi öncesi lavman yapılması rektumdaki feçesin uzaklaştırılmasına ve TRUS' un daha iyi şekilde yapılmasını sağlar. Enfeksiyon oranlarını düşürmesi açısından bakıldığında bu konu tartışmalıdır. Fakat boş bir rektumda bu işlemin yapılması enfeksiyon için bakıldığında

mantıklı gelebilir. Kliniğimizde de biyopsi sabahı hastalara lavman uygulanmaktadır.

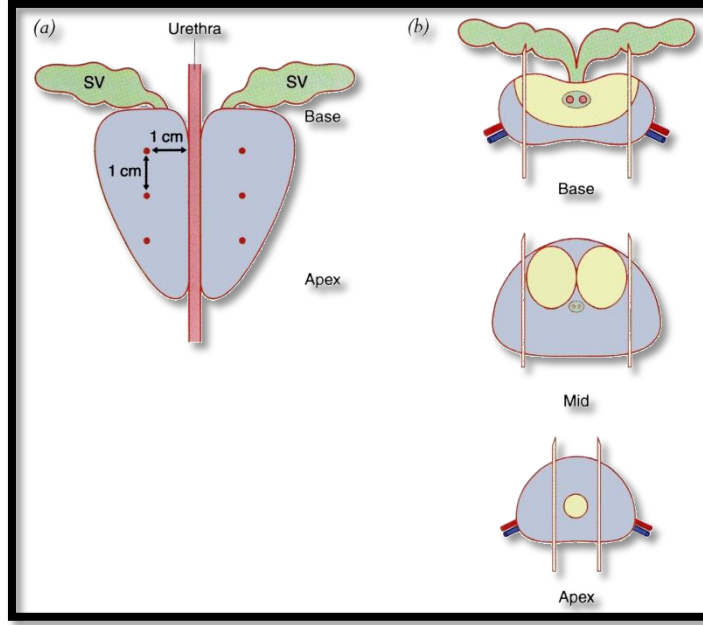
Hastalara sol lateral dekübit pozisyonunda, dizleri karnına çekilmiş vaziyette prostat biyopsisi uygulanır. Perineal biyopsi yapılacak hastalarda işlem litotomi pozisyonunda ve genellikle genel veya rejyonel anestezi altında yapılmaktadır.

Uygulanan anestezi yöntemleri değerlendirildiğinde sadece topikal lidokain uygulaması suboptimal ağrı kontrolü sağlamaktadır(109). Periprostatik blok ile yapılan anestezi optimal şekilde ağrı kontrolü sağlar(110). Periprostatik enjeksiyon çeşitli şekillerde uygulanabilir. Seminal vezikül ve mesane arasındaki alana 5 ml %2 lidokain yapılabilir(111). Bu alan TRUS eşliğinde bulunup enjeksiyon 22 gauge boyutunda uzun bir spinal iğnesi ile yapılır. Aynı sistemle yine prostat ve seminal vezikül arasındaki bölüme de 10 ml %2 lidokain yapılarak aynı ağrı kontrolü sağlanabilir. İntraprostatik enjeksiyonların ağrı kontrolünü daha da arttırdığı gösterilmiştir(112). Fakat sistemik absorpsiyon olabileceği için kaçınılmaktadır.

Biyopsi 18 Gauge 25 cm' lik prostat biyopsi iğnesi ile TRUS probunun üzerine takılan iğne sabitleme ve yönlendirme aparatı kullanılarak yapılır. Yaklaşık 1,5 santimetrelük örnekler alınır. Her örnek ayrı tüplere %10 formalin içerisine konulur.

2.4.2.5.3.Sekstant Biyopsiler:

Sekstant biyopsiler 1989 yılında ilk defa Hodge tarafından tanımlanmıştır(113). Daha sonra altın standart olmuştur. Parmak eşliğindeki biyopsilere göre çok daha etkin olduğu gösterilmiştir(114)



Şekil – 2.4 Hodge tarafından tariflenen sekstant biyopsi tekniği

Daha sonra sekstant biyopsiler modifiye edilerek laterale yönlendirilmiş biyopsiler tariflenmiştir. Laterale yönlendirilen biyopsiler ile %14,6 daha fazla prostat kanseri saptanmıştır(115). Sonrasında biyopsi sayısının 10 kora çıkarıldığı biyopsiler tanımlanmıştır. 10 kor biyopsilerin sekstant biyopsilerden daha başarılı olduğu gösterilmiştir(116). Eskiçorapçı ve arkadaşları 35 cc üzerindeki prostatlarda 10 kor prostat biyopsisi alınmasını önermiştir(117).

Transizyonel zon ve seminal vezikül biyopsileri ilk biyopsilerde önerilmez. Çünkü kanser saptama oranları daha düşüktür(118).

2.4.2.5.4. Tekrar Ve Saturasyon Biyopsileri:

Tekrarlanan biyopsi sayısı arttıkça tümör saptama oranları düşmektedir. Djavan ve arkadaşlarının PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml arasında olan 1051 hastada yaptıkları çalışmada ilk biyopside %22, ikinci biyopside %10, üçüncü biyopside %5, dördüncü biyopside %4 tümör

saptama oranları saptanmıştır(119).

Başarı şansını arttırmak için saturasyon biyopsileri yapılmıştır. 57 hastalık bir çalışmada ilk biyopsileri benign olarak raporlanmış hastaların saturasyon biyopsisi ile tümör saptama oranlarının arttığı gösterilmiştir(120). Bunun dezavantajı ek anestezi gerektirebilmesidir. Yine de ilk biyopsilerde standart biyopsi önerilmektedir.

2.4.2.5.5.Aspirasyon Biyopsileri:

Anormal bölgelerden iğne aspirasyon biyopsileri Amerika Birleşik Devletleri dışında ülkelerde uygulanabilmektedir. Fakat hala tru cut biyopsiler kadar kesin sonuçlar verip vermedikleri tartışmalıdır.

2.4.2.5.6.Perineal Biyopsiler:

Daha çok fokal tedavi planlanan hastalarda uygulanır. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsileri ile aynı oranda kanser saptama oranları vardır(121).

2.4.2.6.Prostat Biyopsi Komplikasyonları:

2.4.2.6.1.Enfeksiyon:

Biyopsi sonrası görülen enfeksiyon tablosu semptomatik üriner enfeksiyon ve hafif ateşli hastalık şeklinde olup nadiren sepsisle sonuçlanabilir(122). Prostat biyopsisi sonrası %2 hastada ateşli üriner enfeksiyon, bakteriyemi veya akut prostatit gelişir. Bu hasta grubunun parenteral antibiyotik ihtiyacı olabilir ve hospitalizasyon gerekebilir(123).

2.4.2.6.2.Kanama:

Prostat biyopsisi sonrası gelişen en sık komplikasyon kanamadır. %23 ile %63 arasında değişen oranlarda görülür(124). Çoğu kanama TRUS probu ile veya parmakla bası uygulanarak durdurulabilir. Hematospermi ise %9,8 ile %50,4 arasında değişen oranlarda görülür(124). 4 – 6 hafta içerisinde gerilemesi beklenir.

2.4.2.6.3.Diğer Komplikasyonlar:

Çok az hastada probun verdiği rahatsızlığa bağlı vazovagal senkop gelişebilir. Hasta trandelenburg pozisyonuna alınıp, intravenöz sıvılarla desteklenerek durum çözülebilir. %0,2 ile %0,4 arasında kateterizasyon gerektiren retansiyon gelişebilir(124).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma parmakla rektal muayenesi normal olup serum PSA' ları 3-10 ng/ml arasında olan ilk defa prostat biyopsisi planlanan hastalar seçilerek yapılmıştır. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Bu hastalara biyopsi öncesinde multiparametrik MRG yapıldı ve yine biyopsi öncesi prostat masajı sonrası 20-30 cc idrar alındı. İdrarlar santrifüje edilip, RNA koruyucu (RNAlater) (Ambion, Texas) eklenerek daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Biyopsiler 12 kadrant şeklinde sağ ve sol loblardan altışar adet olarak lateral ve uzak laterale yönlendirilmiş şekilde ayrıca MRG' de görülen lezyonlara da yönlendirilerek alındı.

3.1.Etik Kurul Onamı:

Bu çalışma için yerel etik kurul onamı 8 Haziran 2012 tarihinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B.30.2.İST.0.30.90.00/16077 sayılı kararıyla alınmıştır.

3.2.Hastaların Seçimi:

Şubat 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında PSA değerleri 3 ile 10 ng/ml arasında olan, rektal muayenesi normal, ilk defa biyopsi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki durumlarda hastalar çalışma dışı bırakıldı:

1. Daha önce biyopsi alınmış hastalar,
2. Koagülasyon bozukluğu olan hastalar,
3. Kalp pili veya panik bozukluk gibi MRG çektiremeyecek hastalar,
4. İmmüsupresyonu olan hastalar,
5. Aktif üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar

3.3.Multiparametrik MRG Tetkiki Ve Yorumu

Her hastaya biyopsiden 1 hafta önce multiparametrik MRG çekildi. MRG için 1,5 tesla Siemens Avanto MRG cihazı kullanılmıştır. Multiparametrik MRG içerisinde T2 sekanslı MRG, difüzyon MRG, dinamik kontrastlı MRG ve spektroskopik MRG değerlendirildi. T2 sekanslı MRG' de intensite kaybı olan bölgeler, difüzyon MRG' de difüzyon kaybı olan bölgeler, dinamik kontrastlı MRG' de kontrast tutulumu olan ve sonrasında erken wash-out görülen bölgeler, spektroskopik MRG' de (kolin+kreatinin)/sitrat > 3 SD(bu oranın 0,86 üzerinde olması) olması anlamlı kabul edildi. MRG' yi değerlendiren radyoloji uzmanı ile biyopsi esnasında alınan şablon tarif edildi ve lezyonlar buna göre tanımlandı.

Bütün MRG' lerin tek tek başarı oranları değerlendirildi. Ayrıca bu MRG' lerden en az ikisinin tümör bakımından anlamlı olarak tariflediği bölgeler multiparametrik MRG' ye göre anlamlı kabul edilip bunun değerlendirmesi de ayrı olarak yapıldı. MRG' lerin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD' leri hesaplandı. Birbirleriyle korelasyonu ve en güçlü MRG yöntemi araştırıldı. MRG' nin PCA3' e katkısı olup olmadığı araştırıldı.

MRG' nin tariflediği lezyon ultrasonografi ile tanımlanabilirse buradan fazladan bir kor daha alındı veya MRG' de tanımlanan lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre oraya denk gelen biyopsi lezyona yönlendirildi.

3.4.Hastaların Biyopsiye Hazırlanması

Antikoagölan kullanan hastaların kardiyoloji kliniği konsultasyonu doğrultusunda antikoagölan ilaçları kesildi. Biyopsiden bir gün önce her hastaya kinolon grubu antibiyotik başlandı. Biyopsi sabahı rektal lavman yapıldı. Biyopsi sonrası üç gün daha antibiyotik tedavisine devam edildi. Biyopsi sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. Anal bölgeye ve anal sfinktere lidokain pomat uygulandı. Daha sonra TRUS probuyla rektuma giriş yapıldı. TRUS eşliğinde seminal vezikül ile prostat arasında oluşan açığa her iki tarafta 4 cc lidokain enjeksiyonu yapıldı. 18 Gauge 25 cm otomatik prostat biyopsi iğnesi kullanılarak biyopsiler alındı. Biyopsiler 12 kadran şeklinde sağ

ve sol loblardan altışar adet olarak lateral ve uzak laterale yönlendirilmiş şekilde ayrıca MRG' de görülen lezyonlara da yönlendirilerek alındı. Parçalar ayrı ayrı tüplerle formol içerisinde patoloji kliniğine gönderildi.

3.5.PCA3 Çalışması

Biyopsi öncesinde her hastadan 3 dakika prostat masajı sonrasında ilk 20-30 cc idrarı alındı. Masaj lateralden mediale, bazalden apekse doğru yapıldı.

3.5.1.RNA'nın Stabilizasyonu

15 dakika içerisinde idrar 5000 devirde 10 dakika santrifüje edildi. Süpernatant atılıp, sediment tek tüpte toplanarak 4 °C' de 16000 rpm devirde 15 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak altta kalan sedimente 4 kat hacimde RNA Later eklendi ve çalışma zamanına kadar -80 °C' de saklandı.

3.5.2.RNA'nın İzolasyonu:

RNAlater solüsyonu içerisinde saklanan bu örnekler oda ısısında bekletilerek eritildi ve ardından 5000 devirde 5 dakika santrifüje edildi. Pipet yardımıyla süpernatant kısmı uzaklaştırıldı. Hafifçe vurarak pelletin çözülmesi sağlandı. 350 µl Buffer RTL Plus eklendi. Vorteks yardımıyla pellet tamamen çözüldü. Lisat pipet yardımıyla Qiashredder spin kolonuna konuldu ve 16000 rpm hızda 2 dakika santrifüj edildi. Homojenize edilen çözelti gDNA Eliminator kolonuna aktarıldı. 30 saniye 10000 devirde santrifüj edildi. Çözeltiye 350 µl %70 etanol eklendi ve pipetleme ile karışması sağlandı. Örnek RNeasy kolonuna aktarıldı ve 15 saniye süreyle 10000 rpm hızda santrifüje edildi. Bu kolona 700 µl RW1 buffer eklendi ve 15 saniye 10000 rpm hızda santrifüje edildi. 500 µl RPE buffer bu kolona eklendi ve 15 saniye 10000 rpm hızda santrifüje edildi. Tekrar 500 µl RPE buffer eklendi ve yine 15 saniye 10000 rpm hızda santrifüj yapıldı. RNeasy kolonu 1,5 ml hacimli yeni bir tüpe yerleştirilerek 50 µl RNase içermeyen su konuldu. 1 dakika boyunca 10000 rpm hızda santrifüj edildi. Elde edilen RNA örneklerinin kantitasyonu NanoDrop 1000 cihazında yapıldı.

3.5.3.cDNA Sentez Reaksiyonu

Her bir hastaya ait RNA örnekleri için 2 µl gDNA Wipeout buffer ve 12 µl RNA ile toplam 14 µl hacimde genomik DNA eliminasyon reaksiyonları hazırlandı ve karışım 42 °C' de 2 dk inkübe edildi. Ardından reverse transkripsiyon aşaması için aşağıdaki tabloda gösterilen oranlarda toplam 20 µl hacimde karışım hazırlanarak c-DNA çevrimi 42 °C' de 15 dk inkübasyon ile gerçekleştirildi. Inkübasyonun ardından 95 °C' de 3 dk bekletilerek reverse transkriptaz inaktive edildi ve gerçek zamanlı kantitatif PCR işlemine geçildi.

Tablo 3.1 c-DNA sentez reaksiyonu için komponentler

Komponent	Hacim
Quantiscript Reverse Transcriptase	1 µl
Quantiscript RT buffer, 5X	4 µl
RT Primer Mix	1 µl
Örnek RNA (Genomik DNA eliminasyon reaksiyonunun tamamı)	14 µl
Toplam	20 µl

3.5.4.Kantitatif Gerçek Zamalı Multipleks PCR

Tablo 3.2. Multipleks RT-PCR komponentleri

Komponentler	Hacim
2x Rotor-Gene Multipleks PCR Master	12,5 µl
Primer / prob karışımı (PCA3)	1,25 µl
Primer / prob karışımı (Kallikrein 2)	1,25 µl
Template cDNA	2,5 µl
RNase free su	7,5 µl
Toplam	25 µl

PCR işlemi için PCA3 ve PSA mRNA' larını kodlayan genlere spesifik primer ve flöresan işaretli probalar dizayn edilerek tek tüp içerisinde

kantitasyonun gerçekleştirilmesi sağlandı. PCA3 amplikonuna spesifik prob FAM, PSA amplikonuna spesifik prob ise VIC ile işaretlendi. Çalışmada kullanılan primer ve proplar tabloda gösterilmiştir. Her bir PCR döngüsünde, gen kopya sayısı bilinen pozitif kontroller ile 1, 10, 100, 1000, 10000 ve 100000 kopya/µl olacak şekilde 6 ayrı konsantrasyonda reaksiyon tüpleri hazırlandı. Ayrıca her bir döngüde Reverse transkriptaz ürünü içermeyen negatif kontrol de kontaminasyon varlığını izlemek için çalışmaya alındı.

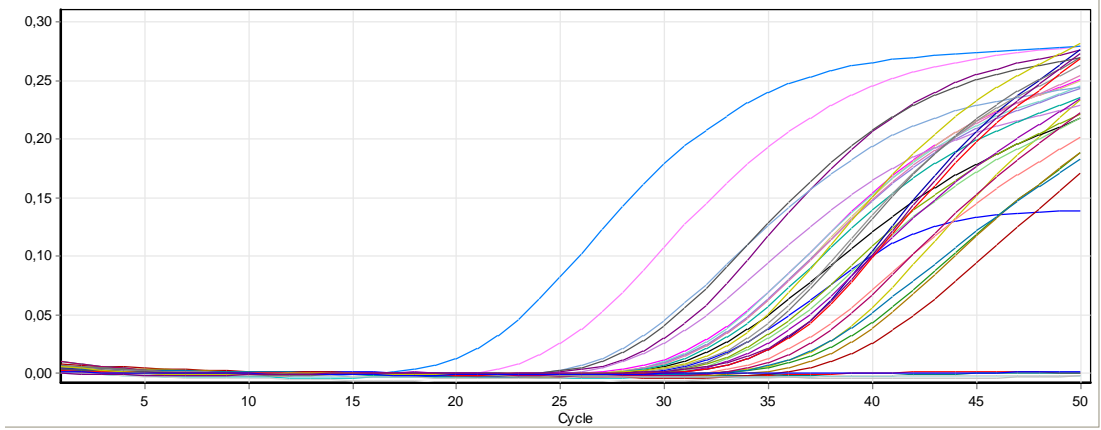
Tablo 3.3 Çalışmada kullanılan primerler ve flöresan işaretli proplar

PCA3 Primer	Forward	5' CCACACATCTGCTGAAATGG 3'
PCA3 Primer	Reverse	5'TGCTTCCTTTTGTGCTTCCT 3'
PCA3 spesifik Prob		5' (FAM)-TTGCACATTTCCAGCCCCTTTAA 3'
PSA Forward Primer		5' TTACCGGAAGTGGATCAAGG 3'
PSA Reverse Primer		5'GGTCATTTCCAAGGTTCCAA 3'
PSA spesifik Prob		5' (VIC)-CTGACACCCCTATCAACCCCTAT 3'

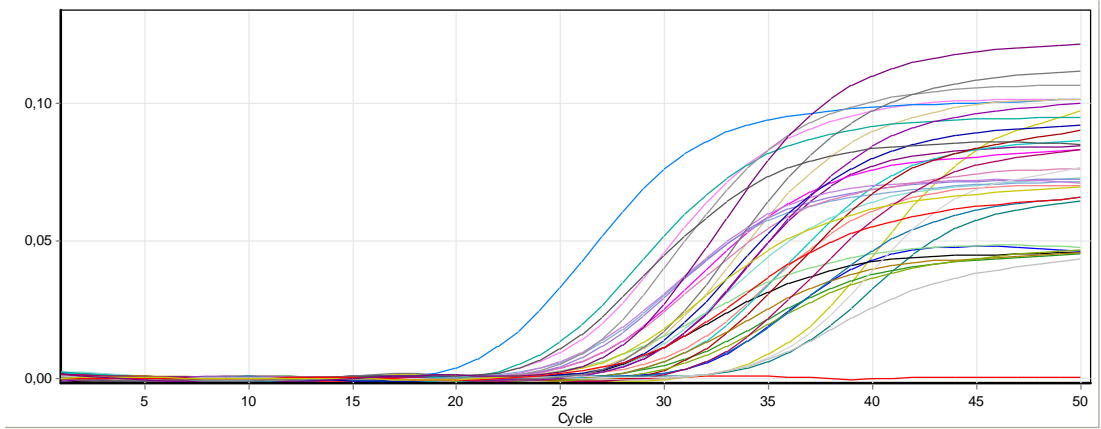
PCR tüpleri toplam 25 µl hacim içerisinde 1,25 µl her bir primer/prob miksi, 2,5 µl örnek cDNA, 12,5 µl Rotor ve 7,5 µl RNase içermeyen su olacak şekilde hazırlandı. PCR döngüleri 95 °C' de 5 dk,' da enzim aktivasyonunun ardından toplam 50 tur 95 °C' de 15 sn 60 °C' de 30 sn olarak Rotor Gene Q 5 Plex cihazında gerçekleştirildi. Floresan ışımının elde edilmesi 60 °C' de yeşil ve sarı floresan kanallarında gerçekleştirildi. PCR döngüleri tamamlandıktan sonra kullanılan PCR cihazının yazılımı (Rotor-Gene Q Series Software 1.7) ile her bir hastaya ait idrar örneklerinde bulunan PCA3 ve PSA mRNA kopya sayıları kantitatif olarak hesaplanmıştır. Toplam 20 hastada PCR reaksiyonları tekrarlanmış ve hesaplamalarda her iki döngünün ortalaması alınmıştır.

3.5.5.PCA3 mRNA / PSA mRNA Skorunun Hesaplanması

PCA3 mRNA / PSA mRNA skorunun hesaplanmasında: (PCA3 mRNA kopya sayısı x 1000) / PSA mRNA kopya sayısı formülü kullanılmıştır.

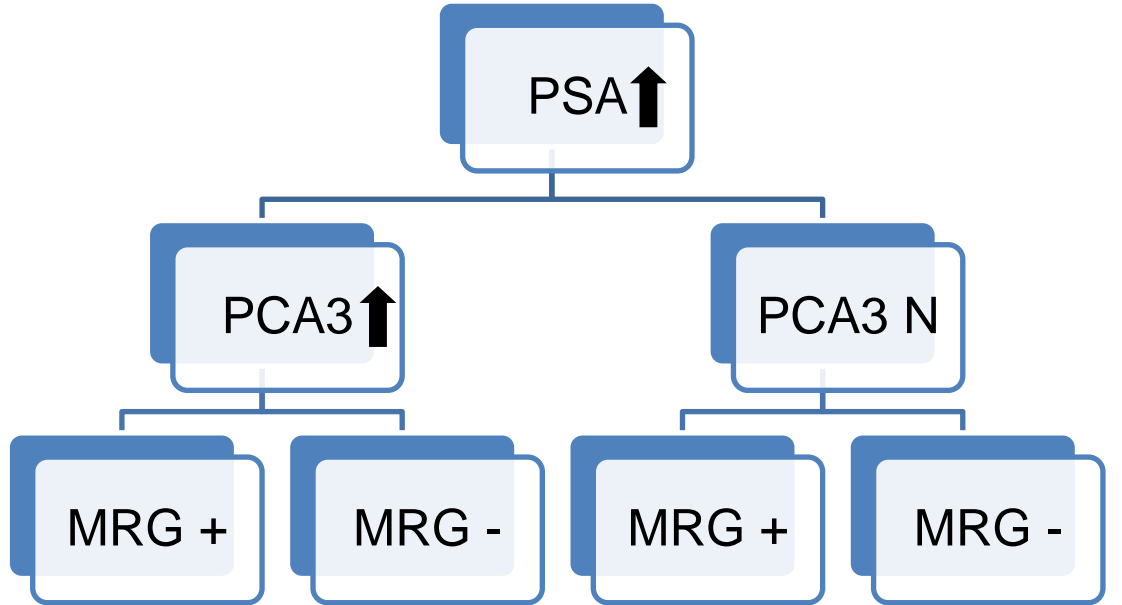


Şekil 3.1.PCA3 PCR Amplifikasyon Eğrileri



Şekil 3.2.PSA PCR Amplifikasyon Eğrileri

PSA' sı yüksek hastalar PCA3' ü yüksek ve normal olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup da MRG' leri lezyon pozitif ve negatif olarak ikiye ayrıldı. PSA' sı yüksek, PCA3 skoru yüksek, MRG' de lezyon pozitif olan hastalarda tümör görülme oranı ve pozitif prediktif değer hesaplandı. PSA' sı yüksek olup, PCA3 skoru düşük, MRG' si negatif olan hastalarda tümör görülme oranı ve negatif prediktif değer de hesaplandı(Şekil 3.1)



Şekil 3.3. Çalışma Şeması

3.6.İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizinde SPSS 16.0 (Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Çalışmada kullanılan görüntüleme yöntemleri ile biyopsi sonuçlarının ilişkisi kategorik veriler şeklinde sunulduğundan dolayı ki-kare testi ile değerlendirildi. Sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler aşağıdaki tablodaki formüllere göre hesaplandı.

Görüntüleme de kullanılan yöntemlerin birbiri ile uyumlulukları Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Biyopsi sonucunu öngörmeye en etkili faktörlerin hangileri olduğu çok değişkenli analiz olan logistic regresyon analizi ile incelendi. PCA3 değerleri, belirli kestirim noktalarına göre skorlama yapılarak 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 56, 60, 65, 70, 75 değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı. ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve) çizdirilerek eğri altında kalan alanların değeri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın büyüklüğüne göre en iyi kestirim noktasının hangisi olduğu incelendi.

PCA3 değerinin yaş ve prostat hacmi ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. PCA3 skoru ile Gleason skoru arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendi. PCA3 skoru ile MRG' de lezyon varlığı arasındaki ilişki de ki-kare testi ile araştırıldı.

Tüm istatistiksel çalışmalar için p değerinin anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi. ($p < 0.05$ anlamlı)

Tablo 3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Duyarlılık	$(GP / (GP+YN)) *100$
Özgüllük	$(GN / (YP+GN)) *100$
Pozitif Prediktif Değer	$(GP / (GP+YP)) *100$
Negatif Prediktif Değer	$(GN / (YN+GP)) *100$

GP:Gerçek Pozitif

YN:Yanlış Negatif

4.BULGULAR:

Şubat 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında 60 hasta çalışmaya alındı. Altmış hastanın 7' si biyopsi randevularına gelmemeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta MRG çekirmemiş olup sadece PCA3 için idrarı gönderilmiştir. Bir hastanın kontrastlı dinamik MRG' si çekilmemiş olup diğer üç MRG' si dikkate alınmıştır. İki hastanın idrarları laboratuara 15 dakika içerisinde ulaştırılıp RNA koruyucu eklenemediği için bu idrarlardan PCA3 çalışması yapılmamıştır. Bir hastanın idrarı PCR' da çalışmadığı için PCA3 çalışması için dikkate alınmamıştır. TRUS ve her MRG için lezyon varsa, lezyonun tariflediği bölgede biyopside tümör saptanmışsa tümör varlığı kabul edilmiştir. Görüntüleme yönteminin tariflediği yer dışında tümör varsa, tariflenen yerde tümör yoksa tümör yok olarak kabul edilmiştir.

Hastaların ortalama yaşları $61,22 \pm 1,06$ idi. Ortalama PSA değeri $5,13 \pm 0,19$ ng/ml idi. Ortalama PCA3 skoru $98,01 \pm 23,13$ idi. Ortalama prostat boyutu $48,96 \pm 2,67$ gramdı. Hiçbir hastada rektal muayene anormalliği saptanmadı.(Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Genel Özellikler

	Yaş	Prostat Hacmi	PSA	PCA3
Ortalama	61,22	48,96	5,13	98,01
Standart Sapma	1,06	2,67	0,19	23,13
Ortanca	62	45	5	37,28
Standart Sapma	7,73	19,47	1,45	163,6
En Küçük Değer	43	17	3	0
En Büyük Değer	79	93	8,9	1000

Ortalama $12,73 \pm 0,13$ kor biyopsi alındı. 53 hastanın 19' unda prostat kanseri saptandı. Ortalama $3,21 \pm 0,45$ korda tümör saptandı. İki hastada ASAP, onüç hastada gleason skoru 3+3, dört hastada Gleason skoru 3+4 prostat kanseri görüldü. Hiçbir hastada gleason skoru 4+3 ve üzeri tümör görülmedi. On hasta açık radikal prostatektomi, iki hasta robotik prostatektomi ameliyatı oldu. Bir hastaya radyoterapi uygulandı. Dört hasta aktif izleme alındı (Tablo 4.2). İlk biyopsileri ASAP olan iki hastanın ikinci biyopsileri benign olarak raporlandı. Genel tümör saptama oranı %35,8 olarak belirlendi. ASAP saptanan 2 hastanın bir ay sonra alınan prostat biyopsilerinde tümör saptanmadığı için değerlendirmeleri yaparken benign olarak kabul edildi.

Tablo 4.2. Tedavi Şekli

Tedavi	Sayı
Aktif İzlem	4
Açık Cerrahi	10
Robotik Cerrahi	2
Radyoterapi	1
Total	17

Elliüç hastanın 19' unda TRUS ile şüpheli hipoekoik alan saptandı. Bu lezyonların sadece 4' ünde tümör saptandı(%21,05). Lezyon görülmeyen 34 hastanın 26' sında tümör saptanmadı(%76,47). TRUS' ta lezyon görülen hastalarla görülmeyen hastalar arasında tümör saptama oranları açısından anlamlı bir fark bulunamadı($p=0,836$)(Tablo 4.3). TRUS' un duyarlılığı %63,41, özgüllüğü % 66,60, Pozitif Prediktif Değeri %21,05, negatif prediktif değeri %76,47 olarak bulunmuştur(Tablo 4.4).

Tablo 4.3 TRUS Bulgusu - Biyopsi Karşılaştırması - 1

		TRUS Lezyonu Tümör -	TRUS Lezyonu Tümör +	Toplam	p
TRUS Bulgusu	Yok	26	8	34	0.836
	Var	15	4	19	
Toplam		41	12	53	

Tablo 4.4. TRUS Bulgusu - Biyopsi Karşılaştırması - 2

Duyarlılık	%63,41
Özgüllük	%66,60
PPD	%21,05
NPD	%76,47

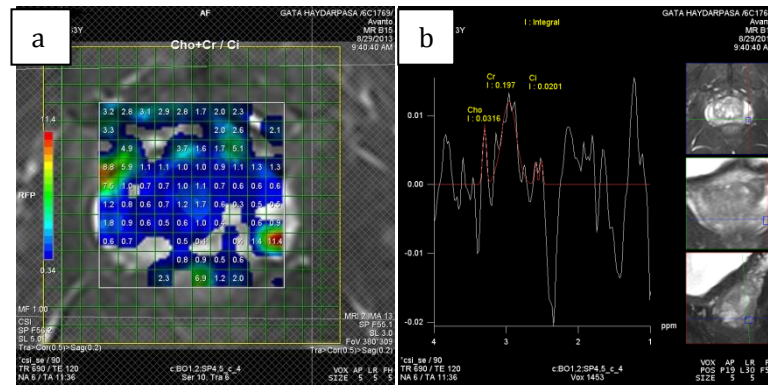
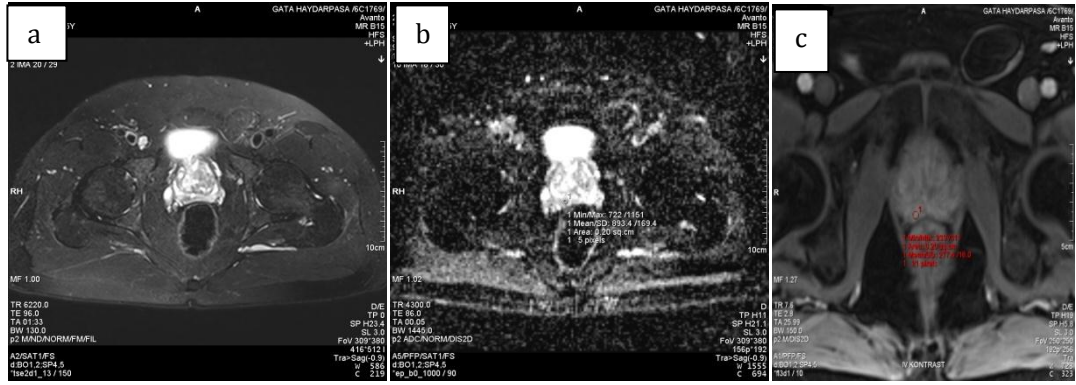
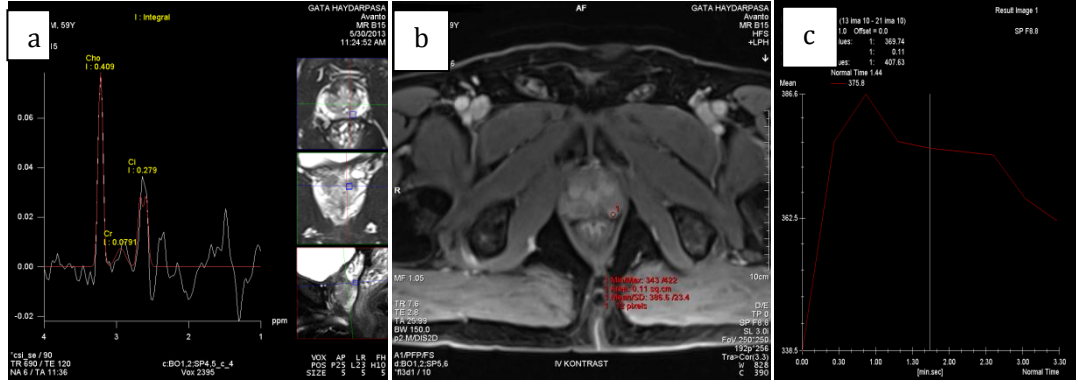
Elliki T2 sekanslı MRG' nin 21' inde intensite kaybı görüldü. Yirmibir lezyonun 11' inde tümör saptandı(%52,3). Lezyon görülmeyen 31 hastanın 26' sında tümör saptanmadı(%83,8). T2 sekanslı MRG' de lezyon görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda tümör saptandı(p=0,005)(Tablo 4.5). T2 sekanslı MRG' nin duyarlılığı %68,75, özgüllüğü %71,40, pozitif prediktif değeri %52,30, negatif prediktif değeri %83,80 olarak hesaplandı(Tablo 4.6)

Tablo 4.5. T2 Sekanslı MRG - Biyopsi Karşılaştırılması- 1

		T2 MRG Lezyonu Tümör -	T2 MRG Lezyonu Tümör +	Toplam	p
T2	Lezyon Yok	26	5	31	0.005
	Lezyon Var	10	11	21	
Toplam		36	16	52	

Tablo 4.6. T2 Sekanslı MRG - Biyopsi Karşılaştırılması - 2

Duyarlılık	%68,75
Özgüllük	%71,40
PPD	%52,30
NPD	%83,80



Şekil 4.3 MRG Görüntüsü-3- 63 yaşında erkek hasta a. Sol bazal lateralde (kolin+kreatinin)/sitrat=11,4 olarak saptandı. b. Bu bölgede sitrat miktarının düştüğü görülüyor

Elliiki difüzyon MRG' nin 15' inde difüzyon kısıtlılığı mevcuttu. 15 lezyonun 7' sinde tümör saptandı(%46,6). Lezyon görülmeyen 37 hastanın 28' inde tümör saptanmadı(%75,6). Difüzyon MRG ile lezyon görülen hastalar ile lezyon görülmeyen hastalar arasında tümör saptanma açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir(p=0,114)(Tablo 4.7.). Difüzyon MRG' nin duyarlılığı %43,75, özgüllüğü %77,70, pozitif prediktif değeri %46,60, negatif prediktif değeri %75,60 olarak hesaplanmıştır(Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Difüzyon MRG - Biyopsi Karşılaştırılması – 1

		Difüzyon MRG Lezyonu Tümör -	Difüzyon MRG Lezyonu Tümör +	Toplam	p
Difüzyon	Lezyon Yok	28	9	37	0,114
	Lezyon Var	8	7	15	
Toplam		36	16	52	

Tablo 4.8. Difüzyon MRG - Biyopsi Karşılaştırılması - 2

Duyarlılık	%43,75
Özgüllük	%77,70
PPD	%46,60
NPD	%75,60

Elliiki spektroskopik MRG' nin 29' unda spektroskopi anlamlı idi. 29 hastanın 15' inde tümör saptandı(%51,7). Lezyon görülmeyen 23 hastanın 21' inde tümör saptanmadı(%91,3). Spektroskopik MRG' de lezyon görülen hastalarda anlamlı olarak daha fazla tümör görülmüştür(p=0,001)(Tablo 4.9).Spektroskopik MRG' nin duyarlılığı %88,23, özgüllüğü %60, pozitif prediktif değeri %51,70, negatif prediktif değeri %91,30 olarak hesaplandı(Tablo 4.10)

Tablo 4.9.MRG Spektroskopi – Biyopsi Karşılaştırılması-1

		Spektroskopik MRG Lezyonu Tümör -	Spektroskopik MRG Lezyonu +	Toplam	p
Spektroskopi	lezyon yok	21	2	23	0,001
	lezyon var	14	15	29	
Toplam		35	17	52	

Tablo 4.10. MRG Spektroskopi - Biyopsi Karşılaştırılması - 2

Duyarlılık	%88,23
Özgüllük	%60,00
PPD	%51,70
NPD	%91,30

Ellibir kontrastlı dinamik hastanın 8' inde lezyon saptandı. Sekiz lezyonun 6' sında tümör saptandı(%75). Lezyon görülmeyen 43 hastanın 33' ünde tümör saptanmadı(% 76,7). Kontrastlı dinamik MRG' de lezyon görülenlerde görülmeyenlere göre anlamlı tümör saptandı(p=0,004)(Tablo 4.11). Kontrastlı dinamik MRG' nin duyarlılığı %37,50, özgüllüğü %94,28, pozitif prediktif değeri %75,00, negatif prediktif değeri %76,70 olarak hesaplandı(Tablo 4.12).

Tablo 4.11.Kontrastlı Dinamik MRG – Biyopsi Karşılaştırılması-1

		Kontrastlı Dinamik Lezyonunda Tümör -	Kontrastlı Dinamik Lezyonunda Tümör +	Toplam	p
Kontrastlı Dinamik	Lezyon Yok	33	10	43	0.004
	Lezyon Var	2	6	8	
Toplam		35	16	51	

Tablo 4.12. Kontrastlı Dinamik MRG - Biyopsi Karşılaştırılması - 2

Duyarlılık	%37,50
Özgüllük	%94,28
PPD	%75,00
NPD	%76,70

En az iki MRG' deki lezyon ele alındığında multiparametrik MRG' de 18 hastada lezyon tespit edildi. Onsekiz lezyonun 12' sinde tümör tespit edildi(%66,6). Lezyon tespit edilmeyen 34 hastanın 29' unda tümör saptanmadı(%85,2). Multiparametrik MRG' de lezyon görülenlerde görülmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla tümör saptandı($p=0,0001$)(Tablo 4.13) Multiparametrik MRG' nin duyarlılığı %70,58, özgüllüğü %82,80, pozitif prediktif değeri %66,60, negatif prediktif değeri %85,2 olarak hesaplandı(Tablo 4.14).

Tablo 4.13. Multiparametrik MRG - Biyopsi Karşılaştırılması – 1

		Multiparametrik MRG Lezyonunda Tümör -	Multiparametrik MRG Lezyonunda Tümör +	Toplam	p
Multiparametrik MRG Lezyon	Lezyon Yok	29	5	34	0.0001
	Lezyon Var	6	12	18	
Toplam		35	17	52	

Tablo 4.14. Multiparametrik MRG - Biyopsi Karşılaştırılması - 2

Duyarlılık	%70,58
Özgüllük	%82,80
PPD	%66,60
NPD	%85,20

Multiparametrik MRG ile diğer MRG' ler arasındaki korelasyon anlamlı olarak bulundu(Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Multiparametrik MRG ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu

Multiparametrik MRG		r	p
	Difüzyon MRG	0,518	0,001
	T2 MRG	0,719	0,001
	Spektroskopik MRG	0,485	0,001
	Kontrastlı Dinamik	0,584	0,001

Difüzyon MRG ile T2 ve kontrastlı dinamik MRG arasındaki korelasyon anlamlı iken, difüzyon MRG ile spektroskopik MRG arasındaki korelasyon anlamsızdı(Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Difüzyon MRG ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu

Difüzyon MRG		r	p
	T2 MRG	0,428	0,002
	Spektroskopik MRG	0,14	0,323
	Kontrastlı Dinamik	0,55	0,001

T2 sekanslı MRG ile difüzyon MRG ve kontrastlı dinamik MRG arasındaki korelasyon anlamlıyken, T2 sekanslı MRG ile spektroskopik MRG arasındaki korelasyon anlamsızdı(Tablo 4.17)

Tablo 4.17. T2 MRG ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu

T2 MRG		r	p
	Difüzyon MRG	0,428	0,002
	Spektroskopik MRG	0,26	0,063
	Kontrastlı Dinamik	0,296	0,035

Spektroskopik MRG ile diğer MRG' ler arasında korelasyon yoktu(Tablo 4.18)

Tablo 4.18. MRG Spektroskopi ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu

Spektroskopik MRG		r	p
	Difüzyon MRG	0,14	0,323
	T2 MRG	0,26	0,063
	Kontrastlı Dinamik	0,158	0,268

Kontrastlı dinamik MRG ile T2 ve difüzyon MRG arasında korelasyon varken, spektroskopik MRG arasında korelasyon yoktu(Tablo 4.19)

Tablo 4.19. Kontrastlı Dinamik MRG ile Diğer MRG' lerin Korelasyonu

Kontrastlı Dinamik MRG		r	p
	Difüzyon MRG	0,55	0,001
	T2 MRG	0,296	0,035
	Spektroskopik	0,158	0,268

Bütün MRG' ler ele alındığında duyarlılığı en yüksek MRG spektroskopik MRG, özgüllüğü en yüksek dinamik kontrastlı MRG, pozitif prediktif değeri en yüksek dinamik kontrastlı MRG, negatif prediktif değeri en yüksek çıkan spektroskopik MRG oldu(Tablo 4.20).

Çok değişkenli analizde (lojistik regresyon analizi) biyopsi sonucunu hangi görüntüleme yönteminin etkilediğine baktığımızda TRUS hariç hepsinin etkilediği, en çok multiparametrik MRG ve kontrastlı dinamik MRG' nin daha sonra sırayla MRG spektroskopisi, T2 sekanslı MRG' nin etkili olduğu, difüzyon MRG' nin ise 0.05 p değeri ile sınırdan anlamlı kaldığını ve sıralamaya zorlukla girdiğini görüyoruz(Tablo 4.21).

Tablo 4.20. Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

	TRUS	T2	Difüzyon	Spektroskopi	Dinamik	Multiparametrik
Duyarlılık	63,41%	68,75%	43,75%	88,23%	37,50%	70,58%
Özgüllük	66,60%	71,40%	77,70%	60,00%	94,28%	82,80%
PPD	21,05%	52,30%	46,60%	51,70%	75,00%	66,60%
NPD	76,47%	83,80%	75,60%	91,30%	76,70%	85,20%

Tablo 4.21.Çok Değişkenli Analiz

Değişkenler		Skor	P
	Difüzyon	3,825	0,05
	spektroskopi	10,232	0,001
	T2	9,107	0,003
	Kontrastlı	12,528	0,001
	TRUS	1,545	0,214
	Multiparametrik	13,909	0,001

Elliüç hastadan PCA3 çalışılması için idrar alındı. İki hastanın idrarı onbeş dakika içinde laboratuara ulaştırılmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Bu iki hastanın birinde tümör saptandı, birinde saptanmadı. Bir hastada da prostata uygulanması gereken masaj yapılmadığı için PCR çalışmadı. Bu hastada da biyopsi sonucunda prostat adenokarsinomu rapor edildi. Elli hastanın idrarı PCA3 değerlendirmesi için uygundu. PCA3 değerlendirmesi için idrarları uygun olan bu 50 hastanın 15' inde tümör saptandı. Patolojisi tümör olarak raporlanan fakat idrarları olmayan 2 hasta değerlendirmeye alınmadı.

Elli hastanın 25' inde PCA3 skoru 35 üzerindekiydi. 25 hastanın 14' ünde tümör saptandı(%56). PCA3 skoru 35 altında olan 25 hastanın 1' inde prostat kanseri saptandı(%4). Tümör saptanan hastada tek kadranda gleason 3+3 prostat adenokarsinomu saptandı. Bu hasta aktif izleme alındı.

PCA3 skoru 35 üzerinde olan hastaların 12' sinde multiparametrik MRG' de lezyon tariflendi. Bu 12 hastanın 11' inde prostat adenokarsinomu saptandı(%91,6).

PCA3 skoru 35 altında olan hastaların 20' sinde MRG' de lezyon görülmedi. Bu 20 hastanın 1 tanesinde prostat adenokarsinomu saptandı(%5).

Eşik değeri 35 olarak alındığında PCA3 'ün duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %68,57 olarak hesaplandı. PCA3' ün pozitif prediktif değeri %56, negatif prediktif değeri %96 olarak bulundu(Tablo 4.22).

Tablo 4.22 PCA3

Duyarlılık	%93,33
Özgüllük	%68,57
PPD	%56
NPD	%96

Biyopsilerinde tümör saptanan hastalarla tümör saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında tümör çıkan hastalarda PCA3 skoru anlamlı derecede yüksek olarak bulundu(Tablo 4.23.1- 4.23.2)

Tablo 4.23.1 PCA3 ile Tümör İlişkisi - 1

	Biyopsi	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
PCA3(Değer)	Tümör Yok	35	52,03	94,01	0.002
	Tümör Var	15	205,3	233,66	

Tablo 4.23.2 PCA3 ile Tümör İlişkisi - 2

		Tümör Yok	Tümör Var		p
PCA3	<35	24	1	25	0.0001
	>35	11	14	25	

Yaş ve prostat boyutuna göre PCA3' teki değişimler incelendiğinde PCA3' ün yaş ve prostat boyutundan bağımsız olduğu görüldü(Tablo 4.24).

Tablo 4.24 PCA3 ile Yaş ve Prostat Boyutu İlişkisi

		r	p
PCA3	Yaş	0,002	0,988
	Prostat Boyutu	-0,018	0,904

Çalışmamızda saptanan tümörlerin biyopsi gleason skorları 3+3 ve 3+4 idi. Gleason skoru 3+3 ve 3+4 tümörler arasında PCA3 skorları açısından fark bulunmadı. Eşik değeri 20 olarak alındığında da fark görülmedi(Tablo 4.25)

Tablo 4.25 PCA3 Gleason Skoru İlişkisi

	Biyopsi Gleason	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
PCA3(Değer)	6	12	212,44	260,06	0.823
	7	3	176,72	93,14	
PCA3(>35, <35)	6	12	1,91	0,28	0.635
	7	3	2	0	
PCA3(>20, <20)	6	12	1,91	0,28	0.635
	7	3	2	0	

PCA3 skoru yüksek olan hastalarda multiparametrik MRG' de anlamlı olarak daha fazla lezyon olduğu görüldü(Tablo 4.26)

Tablo 4.26 PCA3 Multiparametrik MRG Lezyon İlişkisi

PCA3		Lezyon	Lezyon	p
	<35	20	5	0.027
	>35	12	12	

PCA3 skoru eşik değeri 20 olarak alındığında da PCA3' ü yüksek hastalarda anlamlı derecede daha fazla tümör saptandı(Tablo 4.27).Eşik değeri 20 olarak alındığında duyarlılığı aynı kalırken, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer düşüğü görüldü(Tablo 4.28)

Tablo 4.27 PCA3 Biyopsi İlişkisi(20 eşik değerine göre)

PCA3		Tümör Yok	Tümör Var	P
	<20	15	1	
	>=20	20	14	

Tablo 4.28 PCA3 (20 eşik değerine göre)

Duyarlılık	%93,33
Özgüllük	%42,85
PPD	%41,17
NPD	%93,75

Çok değişkenli analize göre (logistic regresyon analizi) biyopside tümör saptanmasını etkileyen iki faktör MRG' de lezyon varlığı ve PCA3 skoru olduğu bulundu (Tablo 4.29).

Tablo 4.29.Tümör Saptanmasını Etkileyen Faktörler

	t	P
Yaş	0,10	0,91
PSA	-0,09	0,92
PCA3(Değer)	0,78	0,43
Multiparametrik	3,27	0,002
PCA3(>35,<35)	3,14	0,003

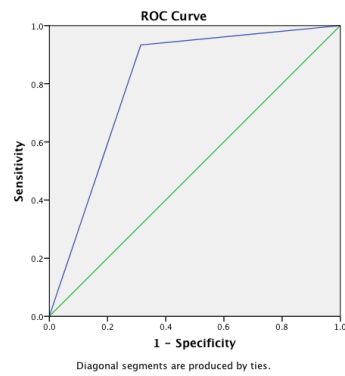
Değişik PCA3 skorları önerildiği bilindiği ve bizim yöntemimiz mevcut çalışılan yöntemden farklı olduğu için kendi testimiz için eşik değerlerini kontrol ettik. PCA3 eşik değeri 10, 15 için p değeri anlamlı değildi. PCA3 değerinin 20' den itibaren anlamlılık kazandığı görüldü. PCA3 değeri 25 eşik değerden itibaren özgüllük artmakta ve 56 eşik değer için özgüllüğün en yüksek değere ulaştığı görüldü (0.800). (Tablo 4.30-Tablo 4.31).

Tablo 4.30.Değişik PCA3 Değerleri İçin ROC Analiz Sonuçları

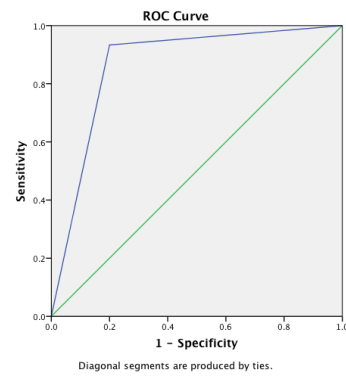
PCA3	Eğri	StandartSapma	P	%95 CI	
10	0,657	0,077	0,081	0,506	0,808
15	0,652	0,079	0,090	0,497	0,807
20	0,681	0,077	0,044	0,531	0,831
25	0,767	0,068	0,003	0,633	0,901
30	0,795	0,065	0,001	0,668	0,923
35	0,810	0,063	0,001	0,685	0,934
40	0,810	0,063	0,001	0,685	0,934
45	0,824	0,062	0,001	0,703	0,945
50	0,852	0,058	0,000	0,739	0,966
56	0,867	0,056	0,000	0,757	0,976
60	0,867	0,056	0,000	0,757	0,976
65	0,800	0,072	0,001	0,659	0,941
70	0,814	0,071	0	0,676	0,953
75	0,748	0,081	0,006	0,588	0,907

Tablo 4.31.Değişik PCA3 Değerleri İçin Duyarlılık ve Özgüllük

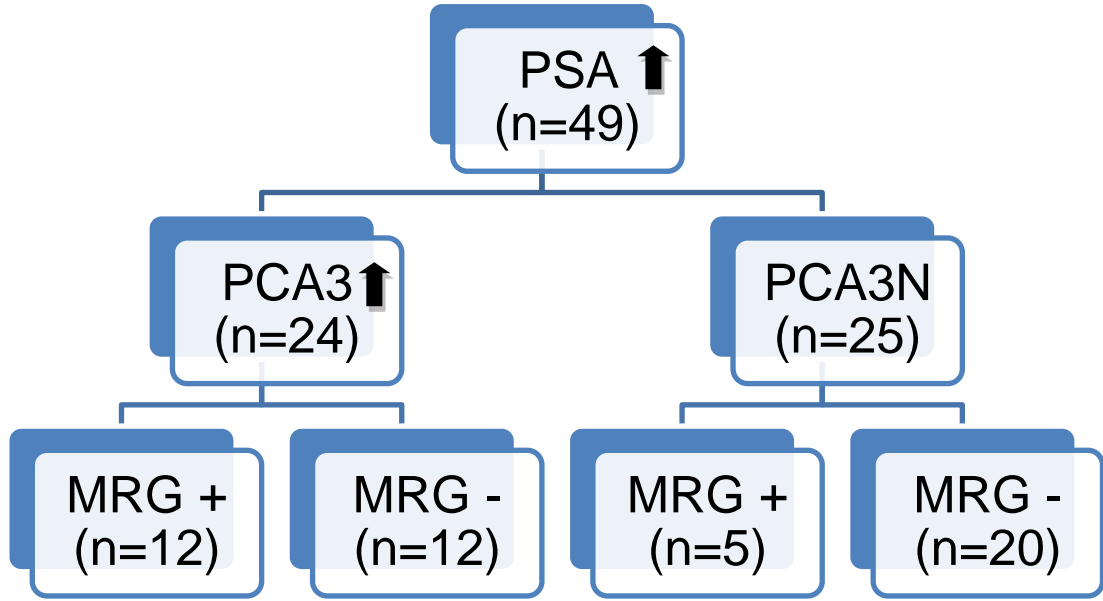
PCA3			
10	1.000	0.314	0,081
15	0.933	0.371	0,090
20	0.933	0.429	0,044
25	0.933	0.600	0,003
30	0.933	0.657	0,001
35	0.933	0.686	0,001
40	0.933	0.686	0,001
45	0.933	0.714	0,001
50	0.933	0.771	0,000
56	0.933	0.800	0,000
60	0.933	0.800	0,000
65	0.800	0.800	0,001
70	0.800	0.829	0
75	0.667	0.829	0,006



Şekil4.4 PCA3 35 İçin ROC Eğrisi



Şekil4.5 PCA3 56 İçin ROC Eğrisi



Şekil 4.6.PSA'sı yüksek,PCA3 Değeri,multiparametrik MRG' si ve biyopsisi olan hastaların şeması

Hem PCA3 skoru hem de multiparametrik MRG' si olan 49 hasta vardı. PCA3 skoru yüksek olan 24 olgu vardı. Bunların 14' ünde tümör saptandı. Buna göre PCA3' ün pozitif prediktif değeri %58,33 olarak saptandı. PCA3' ü yüksek olup multiparametrik MRG' de lezyonu olan 12 hasta vardı. Bu 12 hastanın 11' inde tümör saptandı. Çalışmamızda PCA3 yüksek iken multiparametrik MRG' de de lezyon saptandığında pozitif prediktif değer %91,66' ya yükseldiği görüldü.

PCA3 skoru normal olan 25 hasta vardı. Bu 25 hastanın sadece 1' inde tümör saptandı. Yirmidört hastada tümör saptanmadı. Buna göre PCA3' ün negatif prediktif değeri %96 olarak hesaplandı. Bu 25 hastanın 20' sinde MRG' de lezyon görülmedi. Bu hastalardan sadece 1 hastada tümör saptandı. PCA3' ü düşük olan hastalarda multiparametrik MRG' de de lezyon görülmediğinde negatif prediktif değer %95 olarak değerlendirildi.Bu şekilde duyarlılık %91,66, özgüllük %95 olarak hesaplandı.

5.TARTIŞMA:

Günümüzde prostat kanseri tanısı için PSA, PRM, TRUS kullanılmaktadır. Literatürde PSA değeri 4-10 ng/dl, arasında olanlarda bu oranın %25 olduğu değerlendirilmiştir (46). Djavan ve arkadaşlarının yine PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml arasında olan 1051 hastada yaptıkları çalışmada ilk biyopside %22 oranında tümör saptanmıştır(119). Bu çalışmada genel tümör saptama oranı %35,8 olarak belirlendi. Literatürdeki oranlar dikkate alındığında bizim çalışmamızda bu oran literatüre göre daha başarılı gibi gözükmektedir.

Kanserden şüphelenildiğinde tanıda hala altın standart olan TRUS eşliğinde prostat biyopsisine başvurulmaktadır. Prostat biyopsisi sepsise kadar gidebilecek üriner enfeksiyonlar(122), rektal kanama(124), kateterizasyon gerektiren retansiyon(124) gibi ciddi komplikasyonların görülebildiği işlemlerdir. Ayrıca biyopsi öncesi hastalarda oluşan anksiyete de hastaları ruhsal olarak etkilemektedir(125). Diğer taraftan biyopsi alınmasına karar verirken PSA eşik değerini düşürmek klinik önemsiz tümörlerin saptama oranlarını arttırabilmektedir(47). Dolayısıyla biyopsi kararı verilirken daha dikkatli olunmalıdır. Bunun bilincinde olan üroloji hekimleri yeni enstrümanlarla biyopsi kararını güçlendirmek, gereksiz biyopsilerinde önüne geçmek istemektedir.

PCA3 günümüzde genellikle ilk biyopsileri benign olarak raporlanmış, PSA yükseklikleri devam eden hastalarda ikinci biyopsi kararı vermek için kullanılmaktadır(126). Biyopsi öncesi ortaya çıkan anksiyete ve biyopsi sonrası komplikasyonlar düşünüldüğünde ilk biyopsi kararları verilirken de PCA3 kullanılmaya başlanmıştır(127). PCA3 skorunun yaş ve prostat boyutundan etkilenmemesi de PSA' ya göre üstünlüğü olarak ortaya çıkmaktadır(6). Bizim verilerimiz de bu yargıyı desteklemektedir(Yaş p=0,988, prostat boyutu p=0,904).

PCA3 kodlanmayan bir mRNA' dır. İlk kez Hessel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(57). PCA3' ün idrardan çalışılabilmesi için prostat masajı sonrasında yapılan ilk idrarın 20-30 cc kadarı alınmalıdır(57). Masaj yapılmayan hastalarda yeterli RNA idrara karışmayacağı için test çalışmayabilmektedir. Bizim de prostat biyopsisi sonrasında tümör çıkan bir hastamızda PCA3 ölçülemedi. Geriye dönük inceleme yaptığımızda bu hastanın idrarının masaj yapılmadan laboratuara gönderildiği tespit edildi. Ayrıca RNA' nın denatüre olmaması için 15 dakika içerisinde laboratuara ulaştırılarak, santrifüj sonrası RNA koruyucu eklenerek çalışılana kadar -80 derecede saklanmalıdır. İki hastamızın idrarları bu şartı sağlamadığı için bu idrarlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda PCA3 skorunun eşik değeri 35 olarak alındığında PCA3' ün duyarlılığı %93,33, özgüllüğü %68,57 olarak hesaplandı. PCA3' ün pozitif prediktif değeri %56, negatif prediktif değeri %96 olarak bulundu. Literatürde duyarlılığın %47-69, özgüllüğün %72-79 arasında değiştiği bildirilmiştir(59,64). Bizim çalışmamızda duyarlılık literatüre göre yüksek, özgüllük çok az düşük olmakla beraber literatüre yakın olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer Leyten ve arkadaşlarının bildirmiş oldukları %55' lik oranla benzerdir(128).

Tümör saptanan hastalarla saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında hem değer olarak($p=0,002$) hem de yüksek-düşük ($p=0,0001$) olarak değerlendirildiğinde tümör saptanan hastalarda PCA3 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu PCA3' ün tümörü olan hastalarla olmayan hastaları ayırmada faydalı olabileceğini göstermiştir. Yüksek değerler biyopsi yapma kararımızı güçlendirmektedir.

Çalışmamızda saptanan tümörlerin Gleason skorları 6 ve 7 idi. Bunların PCA3 değerleri arasında fark olmadığı saptandı. Eşik değer 20 olarak alındığında da fark görülmedi. Leyten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düşük dereceli tümörlerle yüksek dereceli tümörler arasında fark görülmemiştir(128).Busetto ve arkadaşları bizim çalışmamızın aksine yüksek dereceli hastalarda PCA3 skorunun daha yüksek olduğunu

göstermişlerdir(126). Bizim çalışmamızda düşük riskli bir hasta grubu değerlendirildiği için Gleason skoru 6 ve 7 olan hastaların klinik verileri birbirine yakın olduğu için anlamlı bir sonuç elde edilememiş olabilir.

PCA3 eşik değeri için De La Taille ve arkadaşlarının(6) önerdiği 20 eşik değeri olarak alındığında da PCA3 skoru yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla tümör saptandı($p=0,012$). Ancak 35 değerine göre duyarlılık değişmezken özgüllük, PPD ve NPD' de düşme olduğu görüldü. Hasta sayısı daha fazla olsa bu yolla belki daha fazla tümör saptanabilir, ama gereksiz biyopsi sayısının da artabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda ayrıca değişik eşik değerlerinin özgüllük ve duyarlılık oranları test edildi ve literatürdeki veriler ile kıyaslandı. PCA3 eşik değeri 10, 15 için p değerinin anlamlı olmadığı saptandı. PCA3 değeri 20' den itibaren anlamlılık kazanmakta, ancak özgüllük çok düşük olduğundan eşik değeri için uygun olmadığı düşünüldü. PCA3 25 eşik değerinden itibaren özgüllüğün arttığı ve eşik değeri 56 olarak alındığında özgüllük için en yüksek değere ulaşıldığı görüldü (0.800). Bu değerden sonra duyarlılığın düşmesi nedeniyle en uygun değer 56 olduğu kabul edilebilir.

Dr.Patrick Walsh' ın 2008 yılında bir seminerde söylediği "Bizim alanımızda en büyük etkiyi yapacak olan buluş prostat içerisindeki tümörü kesin olarak gösterebilen görüntüleme yöntemi olacaktır(129)"sözünden yola çıkıldığında prostat kanseri tanısında görüntüleme yöntemlerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Henüz prostat kanserini gösterebilecek bir yöntem olmadığı için de bu konu üzerindeki araştırmalar devam etmektedir.

TRUS rehberliğinde yapılan şematik biyopsiler ile tümörler %30 atlanabilmektedir(130). TRUS' ta granülomatöz prostatit(75), prostat infarktı(76) gibi benign hastalıklarda da hipoekoik lezyon görülebildiği için bu sonuçlara ulaşmış olmamız doğaldır. TRUS' ta lezyon görülmesi tümör saptama oranlarını arttırmamaktadır. Bizim çalışmamızda TRUS' ta lezyon görülenlerle görülmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,836$). TRUS' un pozitif prediktif değeri %21,05 gibi düşük bir

değer olarak önümüze çıktı.

Bunun önüne geçmek ve başarıyı arttırmak için ikincil biyopsiler öncesinde MRG çekilip buradaki lezyonlara yönlendirilmiş biyopsiler yapılmaktadır. Günümüzde bu başarıyı arttırmak için ilk biyopsilerden önce de MRG değerlendirilmesi yapılmaktadır(131).

T2 sekanslı MRG' de lezyon görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre tümör saptanma oranı anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,005$). T2 sekanslı MRG' nin duyarlılığı %68,75, özgüllüğü %71,40, pozitif prediktif değeri %52,30, negatif prediktif değeri %83,80 olarak hesaplandı. Endorektal koil kullanılarak yapılan T2 ağırlıklı MRG' lerin duyarlılığı %77 ile %91 arasında değişirken özgüllüğü %27 ile %61 arasında değişmektedir(87,88). Endorektal koil kullanılmayan T2 ağırlıklı MRG' lerin duyarlılığı %45, özgüllüğü %73'tür(89). Bizim çalışmamızda da endorektal koil kullanılmamış olup duyarlılık ve özgüllük literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Literatür ve bizim verilerimizi ele aldığımızda tümör öngörüsü için T2 sekanslı MRG' nin katkı sağladığı görülmektedir.

Elliiki difüzyon MRG' nin 15' inde difüzyon kısıtlılığı mevcuttu. 15 lezyonun 7' sinde tümör saptandı(%46,6). Lezyon görülmeyen 37 hastanın 28' inde tümör saptanmadı(%75,6). Difüzyon MRG ile lezyon görülen hastalar ile lezyon görülmeyen hastalar arasında tümör saptama açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir($p=0,114$). Difüzyon MRG' nin duyarlılığı %43,75, özgüllüğü %77,70, pozitif prediktif değeri %46,60, negatif prediktif değeri %75,60 olarak hesaplanmıştır. Aydın ve arkadaşları tek başına difüzyon MRG' nin duyarlılığını %66,7, özgüllüğünü %48,4 olarak bildirmişlerdir(132). Bizim çalışmamızda duyarlılık daha düşük özgüllük daha yüksek bulunmuştur. Difüzyon MRG' de lezyon görülmesi tümör saptama açısından fayda sağlamamıştır.

Elliiki spektroskopik MRG' nin 29' unda spektroskopi anlamlı idi. 29 hastanın 15' inde tümör saptandı(%51,7). Lezyon görülmeyen 23 hastanın

21' inde tümör saptanmadı(%91,3). Spektroskopik MRG' ye lezyon görülen hastalarda anlamlı olarak daha fazla tümör görülmüştür(p=0,001). Spektroskopik MRG' nin duyarlılığı %88,23, özgüllüğü %60, pozitif prediktif değeri %51,70, negatif prediktif değeri %91,30 olarak hesaplandı. Literatürde tek başına spektroskopi değerlendirildiğinde duyarlılık %63, özgüllük %75 olarak belirtilmiştir(98). Literatüre göre duyarlılık yüksek, özgüllük düşük saptanmıştır. Spektroskopik MRG' de lezyon görülmesi tümör saptama açısından faydalıdır.

Ellibir kontrastlı dinamik hastanın 8' inde lezyon saptandı. Lezyon saptanan 8 hastanın 6' sında tümör saptandı(%75). Lezyon görülmeyen 43 hastanın 33' ünde tümör saptanmadı(%76,7). Kontrastlı dinamik MRG' de lezyon görülenlerde tümör saptanma oranı görülmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek idi(p=0,004). Kontrastlı dinamik MRG' nin duyarlılığı %37,50, özgüllüğü %94,28, pozitif prediktif değeri %75,00, negatif prediktif değeri %76,70 olarak hesaplandı. Prostat kanseri tanısında dinamik kontrastlı MRG' nin duyarlılığı %73 özgüllüğü %81 olarak raporlanmıştır(92). Literatüre göre duyarlılık düşük olmakla birlikte özgüllüğü daha yüksek saptanmıştır. Kontrastlı dinamik MRG' nin tümör saptama açısından da fayda sağladığı görülmüştür.

En az iki MRG' de lezyon olması pozitif olarak kabul edildiğinde multiparametrik MRG' de 18 hastada lezyon tespit edildi. Bu 18 hastanın 12' sinde tümör tespit edildi(%66,6). Lezyon tespit edilmeyen 34 hastanın 29' unda tümör saptanmadı(%85,2). Multiparametrik MRG' de lezyon görülenlerde görülmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla tümör saptandı(p=0,0001). Multiparametrik MRG' nin duyarlılığı %70,58, özgüllüğü %82,80, pozitif prediktif değeri %66,60, negatif prediktif değeri %85,2 olarak hesaplandı. 0,2 cc' den daha büyük lezyonlarda multiparametrik MRG' nin duyarlılığı %75, özgüllüğü %94 olarak bildirilmiştir(84). Multiparametrik MRG' deki bulgularımız literatüre göre çok az düşük olmakla beraber literatüre yakın bulunmuştur. Lezyon varlığında tümör saptama açısından da en faydalı multiparametrik MRG bulunmuştur.

Altın standart olarak kabul edilen multiparametrik MRG' nin gücünü bizim çalışmamız da göstermiştir.

Multiparametrik MRG ile diğer MRG' ler birbiriyle korele idi. Bunun nedeni multiparametrik MRG hesaplanırken en az iki MRG yönteminin göstermiş olduğu lezyonun seçilmesidir. Difüzyon MRG ile T2 ve kontrastlı dinamik MRG arasındaki korelasyon anlamlı iken, difüzyon MRG ile spektroskopik MRG arasındaki korelasyon anlamsızdı. Tümörü göstermede en başarısız MRG çeşidi difüzyon MRG, en başarılı olan da spektroskopik MRG olduğu için korelasyon görülmemiş olabileceği düşünüldü($r=0,14$, $p=0,323$). T2 sekanslı MRG ile difüzyon MRG ve kontrastlı dinamik MRG arasındaki korelasyon anlamlı iken, T2 sekanslı MRG ile spektroskopik MRG arasındaki korelasyon anlamsızdı. Multiparametrik MRG hesabı yaparken T2 sekanslı MRG ile spektroskopik MRG' yi kombine etmek lezyon tanımlamak açısından uygun olmayacaktır. Spektroskopik MRG ile diğer MRG' ler arasında korelasyon yoktu. Kontrastlı dinamik MRG ile difüzyon MRG ve T2 MRG arasında korelasyon varken, spektroskopik MRG arasında korelasyon yoktu. Bu da neden hastalara dört adet MRG çekilip en az ikisinin anlaşmasının anlamlı kabul edilmesini açıklamaktadır.

Bütün MRG' ler ele alındığında duyarlılığı en yüksek spektroskopik MRG(%88,23), özgüllüğü en yüksek dinamik kontrastlı MRG(%94,28), pozitif prediktif değeri en yüksek dinamik kontrastlı MRG(%75), negatif prediktif değeri en yüksek çıkan spektroskopik MRG(%91,30) oldu. Herhangi bir lezyonu gösterme açısından duyarlılığı en yüksek spektroskopik MRG olmasına rağmen tümöre özgüllüğü düşük olduğundan yeterli değildir. Gösterdiği lezyonun tümör olabileceğini en iyi yorumlayan dinamik kontrastlı MRG' dir, ancak lezyonu tanıma olasılığı yani duyarlılığı(%37,50) çok düşüktür. Negatif prediktif değeri en yüksek olan spektroskopik MRG(%91,30) olup lezyon saptanmayanlarda tümör yok gibi gözükmektedir. Her iki sonuç açısından kabul edilebilir sonuçlar elde edilen MRG yöntemleri T2 ve multiparametrik MRG' dir.

Çok değişkenli analizde (lojistik regresyon analizi) biyopsi sonucunu hangi görüntüleme yönteminin etkilediğine bakıldığında TRUS' un etkili olmadığı tüm MRG yöntemlerinin ise etkili olduğu bulundu. MRG yöntemleri arasında en çok multiparametrik ve kontrastlı dinamik MRG' nin sonra sırayla spektroskopi ve T2' nin etkili olduğu, difüzyon MRG' nin ise sınırda anlamlı olarak etkili olduğu görüldü. Biyopsi kararı verilirken özellikle multiparametrik MRG olmak üzere MRG değerlendirmesi önemi görülmektedir. TRUS' ta lezyon varlığı veya yokluğu biyopsi kararımızı etkilememelidir.

PCA3 skoru yüksek olan hastalarda multiparametrik MRG' de anlamlı olarak daha fazla lezyon olduğu görüldü($p=0,027$). Çok değişkenli analize göre (logistic regresyon analizi) biyopside tümör saptanmasını etkileyen iki faktör MRG' de lezyon varlığı ve PCA3(>35, <35) skorudur($p=0,002$, $p=0,003$). PCA3'ün tümör hacmiyle uyumlu olması yaygın tümörlerde başarıyı arttırmaktadır. MRG' de lezyon varlığında daha fazla tümör saptanması da hem lezyonun gösterilmesi hem de biyopsi başarısının artması ile ilişkilidir.

Hem PCA3 skoru hem de multiparametrik MRG' si olan 49 hasta vardı. PCA3 skoru yüksek olan 24 olgu vardı. Bunların 14' ünde tümör saptandı. Buna göre PCA3' ün pozitif prediktif değeri %58,33 olarak saptandı. PCA3' ü yüksek olup multiparametrik MRG' de lezyonu olan 12 hasta vardı. Bu hastaların 11' inde tümör saptandı. PCA3'ün yüksek olması ile birlikte multiparametrik MRG' de lezyon olmasının tümör varlığını gösterme açısından birlikte kullanılması ile pozitif prediktif değerin %91,66' ya yükseldiği görüldü.

PCA3 skoru normal olan 25 hasta vardı. Bu 25 hastanın sadece 1'inde tümör saptandı. Yirmidört hastada tümör saptanmadı. Buna göre PCA3' ün negatif prediktif değeri %96 olarak hesaplandı. Bu 25 hastanın 20' sinde MRG' de lezyon görülmedi. Bu hastalardan sadece 1 hastada tümör saptandı. PCA3' ü düşük olan hastalarda multiparametrik MRG' de de lezyon görülmediğinde negatif prediktif değer %95 olarak bulundu. Bu şekilde duyarlılık %91,66, özgüllük %95 olarak hesaplandı.

Böylece çalışmamızda sadece PSA kullanıldığında tümör saptanma oranı %35,9 iken PCA3' ün eklenmesi ile tümör varlığını öngörme oranımızın %58,33 'e ulaştığı buna multiparametrik MRG bulgularının eklenmesi ile öngörü oranımızın %91,66' ya ulaştığı görüldü. Yine çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre PCA3 kullanılarak (<35) ile NPD %96 olarak belirlendi. Buna multiparametrik MRG' de lezyon olmaması eklendiğinde NPD artış olmadığı görüldü. Dolayısıyla verilerimiz hastanın PCA3' ü düşük olduğunda(<35) MRG çektirmeden %96 olasılıkla tümörünün olmadığını ifade edebileceğimizi düşündürmektedir.

6.SONUÇ

Serum PSA değeri 3 ile 10 ng/ml arasında olup ve PRM' si normal olan hastalarda prostat kanseri tanısı koyabilmek için yapılan biyopsilerin önemli bir kısmı fazladan yapılmaktadır. Biyopsi öncesinde hastalarda oluşan anksiyete ve sonrasındaki komplikasyonlar biyopsilerin çok da masum olmadıklarını ortaya koymaktadır. Mevcut yöntemler kullanıldığında klinik önemsiz kanserlerin de saptanıyor olması ayrıca sorun oluşturmaktadır. Çalışmamız bu hasta grubunda PCA3 skorunun kullanılmasının biyopsi kararı verilmesine ek katkı sağlayabileceğini göstermektedir. PCA3 skoru yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla tümör saptanmıştır. Aynı şekilde multiparametrik MRG' de lezyon varlığı tümör şüphesini belirgin olarak arttırmaktadır. Çalışmamız PCA3 ve multiparametrik MRG' nin biyopsi kararını verme ve tümör varlığını göstermesi amacıyla birlikte kullanılmasının bu hasta grubunda ek katkı sağladığını gösteren ilk çalışmadır. Bulgularımız ayrıca PCA3 skoru düşük olan hastalarda biyopsiyi yönlendirmesi amacıyla MRG kullanılmasına gerek olmadığını düşündürmektedir. Çünkü bu hasta grubunda PCA3 skoruna multiparametrik eklenmesi negatif prediktif değeri arttırmamaktadır.

7.KAYNAKLAR

- 1.Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012 CA Cancer J Clin. 62(1), 10-29, 2012
- 2.Seitz C, Palermo S and Djavan B. Prostate biopsy. Minerva Urol Nefrol. 55(4), 205-218, 2003
- 3.Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology, 60(5), 826-830, 2002
4. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test:development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem. 52(6), 1089–95, 2006
5. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. Eur Urol, 59(3), 422-9, 2011
- 6.De la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, et al. Clinical Evaluation of the PCA3 Assay in Guiding Initial Biopsy Decisions. JUrol, 185(6), 2119-25, 2011
7. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. J Urol, 186(4), 1281-5, 2011

8. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, et al. Advances in Magnetic Resonance Imaging: How They Are Changing the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol*, 59(6), 962 – 977, 2011
9. Cornud F, Delongchamps NB, Mozer P, Beuvon F, Schull A, Muradyan N, et al. Value of Multiparametric MRI in the Work-up of Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*, 13(1), 82–92, 2012
10. Kavoussi L. R., Novick A.C., Partin A.V., Peters C.A. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition s.56, 2012
11. Mc Neal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. *J Urol*, 107(6), 1008-1016, 1972
12. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE(eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton&Lange, s1-16, 1995
13. Mc Neal JE.,Regional Morphology and Pathology of prostate. *Am J Pathol*, s 347-57, 1968
14. Stamey, T.A., McNeal, J.E. :In:WalsP.C.Retik, A.B.Stamey ,T.A. ,Vaughan E.D.(eds):ed.p.,W.B.Saunders company, Philadelphia,.Adenocarcinoma of the prostate.*Campbell's Urology 6th* s1159-1221, 1993
15. Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): *Campbell's Urology*, Ed 6, Philadelphia, W.B. SaundersCo., s 40-69, 1992

16. Coffey D: The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (Eds): Campbell's Urology Ed. 6, Philadelphia, W B Saunders Co, s221-226, 1992

17. Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvank, Appleton & Lange, s 21, 1995

18. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvank, Appleton & Lange, s1-16, 1995

19. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. Prostate, 18(4), 303-314, 1991

20. Prins GS, Birch L, Grene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology, 129(6), 3187-99, 1991

21. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012 CA Cancer J Clin, 62(1), s18, 2012

22. Kavoussi L. R., Novick A.C., Partin A.V., Peters C.A. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, 95 s2704, 2012

23. Sigurdsson S, Thorlacius S, Tomasson J, Tryggvadottir , Benediksdottir K, Eyfjörd JE, et al. BRCA2 mutation in Icelandic prostate cancer patients. *J Mol Med.*,75(10), 758-761, 1997
24. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate.*,17(4), 337-347, 1990
25. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 86(4), 281-286, 1994
26. Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology.*, 1(2), 107-15, 1990
27. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.*, 60(1), 78-83, 2002
28. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.*,13(1), 72-9, 2002
29. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol.* 31(4), 375-8, 2008
30. Kavoussi L. R., Novick A.C., Partin A.V., Peters C.A. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, .95, s.2706, 2012
31. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: interpreting trends

in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst.*, 16;91(12), 1017-24, 1999

32. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol.*, 158(4), 1427-30, 1997

33. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.*, 26;360(13), 1310-9, 2009

34. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.*, 25;324(17), 1156-61, 1991

35. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*, 23(3), 303-304, 1984.

36. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*, 40(7), 2428, 1980

37. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human PSA cDNA. *FEBS Lett* 214(2), 317-22, 1987

38. Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J, Romijn JC, Trapman J. Characterization of the PSA gene. *Biochem Biophys Res Commun* 159(1), 95-102, 1989

39. Schedlich LJ, Bennets BH, Morris BJ. Primary structure of a human

kallikrein gene. DNA 6(5), 429-37, 1987

40. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol. 139(4), 766-72, 1988

41. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate specific antigen. World J Urol, 1(4), 188, 1993

42. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate specific antigen. Urol Clin N Amer, 24(2), 275, 1997

43. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patientage on the serum PSA concentration. An important clinical observation. Urol Clin North Am., 20(4), 671-80, 1993

44. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R et. al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA., 267(16), 2215-20, 1992

45. Pruthi RS. The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. BJU Int 86(6), 652-8, 2000

46. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 16(2), 95-101, 2003

47. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. Reviews in Urology, 9(4), 207-212, 2007

48. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchfull waiting. *N Engl J Med* 347(11), 790, 2002
49. Pannek J, Partin AW. Prostate-specific antigen, What's new in 1997. *Oncology (Williston Park)* 11(9),1273–1278, 1997
50. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324(17), 1156–1161,1991
51. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1and 10 ng/ml. *J Urol* ,158(2), 502–504, 1997
52. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: An update of the evidence for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med*,137(11), 917–929, 2002
53. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer:differential display code 3 (DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology*,62, 34–43, 2003
54. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Têtu B. Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol.*, 20(11), 1121-7, 2007
55. Schalken J. Interview with Jack Schalken PCA3 and its use as a diagnostic test in prostate cancer. *European Urology*, 50(1), 153-154, 2006
56. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeneij

LA, Aalders TW et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res*, 62(9), 2695–8, 2002

57. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 44(1), 8–15, 2003

58. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*, 52(6), 1089–95, 2006

59. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 179(4), 1587, 2008

60. Marks LS, Bostwick DG. Prostate cancer specificity of PCA3 gene testing : examples from clinical practice. *Rev Urol*, 10(3), 175, 2008

61. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 54(5),1081–8, 2008

62. Roobol MJ, Schröder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol*, 58(4), 475 , 2010

63. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 179(5), 1804, 2008

64. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM et al: PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men under going repeat biopsy.

Urology, 69(3),532, 2007

65. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate*, 68(11), 1215–22, 2008

66. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts Extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 180(5), 1975-8, 2008

67. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only *Urology.*, 70(6), 1117-20, 2007

68. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.*, 167(2 Pt 2), 966-73; discussion 973-5, 2002

69. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 324(17), 1156-61, 1991

70. Kim ED, Grayhack JT, Clinical symptoms and signs of prostate cancer in comprehensive textbook of genitourinary oncology. *Lipincott Williams & Wilkins*, s.525-532., 2000

71. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* , 142(1),71-4;discussion 74-5, 1989

72. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'kane P, Gomella LG. Prostate: High-frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology.*, 225(1), 71-7, 2002

73. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol.*, 172(2), 512-4, 2004

74. Shinohara K, Scardino PT, Carter SS, Wheeler TM. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. *Urol Clin North Am.*, 16(4), 675-91, 1989

75. Terris MK, Macy M, Freiha FS. Transrectal ultrasound appearance of prostatic granulomas secondary to bacillus Calmette-Guerin instillation. *J Urol.*, 158(1), 126-7, 1997

76. Prohit RS, Shinohara K, Meng, MV, Carrol PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.*, 30(2), 279-93, 2003

77. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol.*, 174(3), 623-7, 2000

78. Ismail M, Petersen RO, Alexander AA, Newschaffer C, Gomella LG. Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: correlation with disease-free survival. *Urology*, 50(6), 906-12, 1997

79. Rosenkrantz AB, Deng FM, Kim S, Lim RP, Hindman N, Mussi TC. Prostate cancer: multiparametric MRI for index lesion localization: a multi-

reader study. *AJR Am J Roentgenol*, 199(4), 830-837, 2012

80. Rosenkrantz AB, Mendrinios S, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *J Urol*, 187(6), 2032, 2012

81. *Imaging of Urogenital Diseases: A colour Atlas Male Reproductive System: Normal Radiologic Anatomy*, s.246, 2009

82. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *European urology*, 55(4), 801–14, 2009

83. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer. combination of T2-weighted, dynamic contrast - enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int*, 107(9), 1411, 2011

84. Delongchamps NB, Beuvon F, Eiss D, Flam T, Muradyan N, Zerbib M, et al. Multiparametric MRI is helpful to predict tumor focality, stage, and size in patients diagnosed with unilateral low risk prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases.*, 14(3), 232–7, 2011

85. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR Imaging of Prostate Cancer. *RadioGraphics*, 27(1), 63–77, 2007

86. Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol*, 12(2), 109–114, 1990

87. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal pelvic phased-array coils. *Radiology*, 193(3),

703–709, 1994

88. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study. *Radiology*, 213(2), 473–480, 1999

89. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, Park SH, Ahn H, Kim CS, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging*, 22(5), 639–646, 2005

90. Delorme S, Knopp MV. Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity. *Eur Radiol* 8(4),517–527, 1998

91.Hricak H, Choyke P.L., Eberhardt S.C., Leibel S.A., Scardino P.T., Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective. *Radiology*, 243(1), 28-53, 2007

92. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR et al.Dynamic Turbo FLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology*, 203(3), 645–652, 1997

93.Le Bihan D. Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: From structure to function. *Radiology*, 177(2), 328–9, 1990

94. Shimofusa R, Fujimoto H, Akamata H, Motoori K, Yamamoto S, Ueda T, et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr*, 29(2), 149–153, 2005

95. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging*, 21(3), 258–262, 2005
96. Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: Incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging*. 29(2), 391–7, 2009
97. Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: Investigation of a standardized evaluation system. *Radiology*, 233(3), 701–8, 2004
98. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: Localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging—Clinicopathologic study. *Radiology*., 213(2), 473–80, 1999
99. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*, 234(3), 804–814, 2005
100. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach M 3rd, et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology*, 233(2), 441–448, 2004
101. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical

prostatectomy. J Urol,153, 993–999, 1995

102.Lin K, Szabo Z, Chin BB, Civelek AC. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. Clin Nucl Med, 24(8), 579–582, 1999

103.Imaging of Urogenital Diseases:A colour Atlas, Bölüm 4 Male Reproductive System:Normal Radiologic Anatomy: s.254, 2009

104.Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW.. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening.JAMA., 270(8), 948-54, 1993

105. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cut off of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. Urology., 60(3), 469-73, 2002

106.Oesterling JE, Age-specific reference ranges for serum PSA ,N Engl J Med, 335(5), 345-346, 1996

107. Kavoussi L. R., Novick A.C., Partin A.V., Peters C.A Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, Bölüm 16, s.2740, 2012

108. Sabbagh R, McCormack M, Péloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy.Can J Urol.,11(2), 2216-9, 2004

- 109.Obek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial.J Urol., 172(2), 502-5, 2004
- 110.Trucchi A, De Nunzio C, Mariani S, Palleschi G, Miano L, Tubaro A. Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy. A prospective randomized study.Urol Int., 74(3), 209-13, 2005
- 111.Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate.J Urol. 155(2), 607-9, 1996
112. Cam K, Sener M, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: a double-blind, placebo controlled, randomized trial.J Urol., 180(1),141-4; Tartışma 144-5., 2008
113. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate.J Urol.,142(1),66-70, 1989
- 114.Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.J Urol., 142(1), 71-4; Tartışma 74-5, 1989
- 115.Stamey TA Making the most out of six systematic sextant biopsies.Urology., 45(1), 2-12, 1995
- 116.Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Günay M, Ekici S, et al.. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer.Eur Urol., 45(4), 444-8; Tartışma 448-9, 2004

117. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol.*, 173(5), 1536-40, 2005
118. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol.*, 157(1), 204-6, 1997
119. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M., et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol.*, 166(5), 1679-83, 2001
120. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.*, 163(1), 158-62, 2000
121. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology.*, 71(2), 191-5, 2008
122. da Silva E, Pereiro Alvarez B, Garimaldi Pérez S, Sonzini C, et al. Peritonitis following transrectal biopsy of the prostate, *Arch Esp Urol.*, 52(2), 167-8., 1999
123. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.*, 164(1), 76-80, 2000

124. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*, 60(5), 826-30, 2002

125. Jadhav SA, Sukumar S, Kumar G, Bhat SH. Prospective analysis of psychological distress in men being investigated for prostate cancer. *Indian J Urol.*, 26(4), 490-3, 2010

126. Busetto GM, De Berardinis E, Sciarra A, Panebianco V, Giovannone R, Rosato S et al. Prostate Cancer Gene 3 and multiparametric magnetic resonance can reduce unnecessary biopsies: decision curve analysis to evaluate predictive models. *J.Urology*, 82(6),1355-1360, 2013

127. Chevli KK, Duff M, Walter P, Yu C, Capuder B, Elshafei A et al. Urinary PCA3 as a Predictor of Prostate Cancer in a Cohort of 3,073 Men Undergoing Initial Prostate Biopsy. *J Urol.*,191,1743-1748, 2014

128. Leyten GH, Wierenga EA, Sedelaar JP, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO et al. Value of PCA3 to predict biopsy outcome and its potential role in selecting patients for multiparametric MRI *Int. J. Mol. Sci.*,14(6), 11347-11355, 2013

129. Walsch PC. 2008 Whitmore lecture: Radical Prostatectomy-where we were and where we are going. *Urol Oncol*,27(3), 246-50, 2009

130. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of literature. *Eur Urol.*, 58, 851-864, 2010

131.Franiei T, Vargas HA, Mazaheri Y, Böhmer S, Hricak H, Akin O, Beyersdorff D. Role of endorectal prostate MRI in patients with initial suspicion of prostate cancer, *Rofo.*, 184(10), 967-74, 2013

132.Aydın H, Kızılgöz V, Tatar IG, Damar C, Ugan AR, Paker I, et al., Detection of Prostate Cancer With Magnetic Resonance Imaging: Optimization of T1-Weighted, T2-Weighted, Dynamic-Enhanced T1-Weighted, Diffusion-Weighted Imaging Apparent Diffusion Coefficient Mapping Sequences and MR Spectroscopy, Correlated With Biopsy and Histopathological Findings. *J Comput Assist Tomogr* 36(1),30-45, 2012