



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

**PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMLERİ İLE SAPTANAN PROSTAT AĞIRLIĞININ CERRAHİ
OLARAK ÇIKARTILAN PROSTAT AĞIRLIĞI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Metin KILIÇ**

Ankara 2010

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

**PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMLERİ İLE SAPTANAN PROSTAT AĞIRLIĞININ CERRAHİ
OLARAK ÇIKARTILAN PROSTAT AĞIRLIĞI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Metin KILIÇ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Derya BALBAY**

Ankara 2010

ÖNSÖZ

Üroloji eğitimim süresince derin bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimim süresince üzerimde ciddi emekleri bulunan, çalışma ortamımızı ben ve diğer asistan arkadaşlarım için samimi bir aile meclisi haline getiren ve tez danışmanım çok saygıdeğer hocam klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. M. Derya BALBAY'a, hekimlik ahlakı ve insani değerler adına birçok hususda kendisinden değerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim meziyetler öğrendiğim, eğitimim süresince üzerimde ciddi emekleri bulunan ve hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen çok değerli uzman abilerim Sayın Op. Dr. Ziya AKBULUT'a, Op. Dr. Ali Fuat ATMACA'ya, Op. Dr. Ahmet Tunç ÖZDEMİR'e, Op. Dr. Serkan ALTINOVA'ya ve Op. Dr. Erdem CANDA'ya bereber sevinip beraber üzüldüğümüz, evimizden ailemizden ziyade hep birlikte olduğumuz yakın dost ve arkadaş olduğumuz birlikte çalışmaktan onur duyduğum fedakar ve çalışkan asistan kardeşlerim Dr. Alper ÇAĞLAYAN'a, Dr. Ege Can ŞEREFOĞLU'na, Dr. Alparslan DEMİRCİ'ye, Dr. Fuat ÖZCAN'a, Dr. Engin DURAN'a, Dr. Bayram DOĞAN'a, Dr. Erem ASİL'e, Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN'e, Dr. Egemen İŞGÖREN'e ve Dr. Bahri GÖK'e, asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerine, sağlık memurlarına, yardımcı sağlık personellerine ve sekreterlerimize en derin saygı, sevgi, hürmet ve teşekkürlerimi bildirmeyi bir borç bilirim.

Son olarak da beni sonsuz özveri ile büyüten haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme, anlayışlarından dolayı arkadaşlarıma ve dostlarıma, sevgisinden güç aldığım her zaman yanımda olan, anlayışını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Burcu KILIÇ'a ithaf ediyorum.

Dr. Metin KILIÇ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iii
ŞEKİLLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi	3
2.1.3. Fizyoloji	5
2.2. PROSTAT KANSERİ	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Etiyoloji	5
2.2.3. Tanı ve Evreleme	7
2.2.3.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)	8
2.2.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	9
2.2.3.3. Prostat kanserinde görüntüleme	10
2.2.4. Gleason Derecelendirme	13
2.2.5. Evreleme	15
2.2.6. Tedavi Seçenekleri	16
2.2.6.1. Dikkatli Gözlem	16
2.2.6.2. Aktif İzlem	17
2.2.6.3. Radikal Prostatektomi	17
2.2.6.4. Brakiterapi	18
2.2.6.5. External Radyoterapi	19
2.2.6.6. Kriyoterapi	20
2.2.6.7. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU)	21
2.2.6.8. Radyofrekans İntertisyel Tümör Ablasyonu (RITA)	22
3. MATERYAL VE METOT	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35

TABLÖLAR

Tablo 1. Prostat kanseri TNM sınıflaması	15
Tablo 2. Demografik ve klinik özellikler	24
Tablo 3. Patolojik sonuçlar	25
Tablo 4. Tüm olgular içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen ortalama prostat ağırlık düzeyleri	25
Tablo 5. Tüm olgular içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri arasındaki uyum düzeyini gösteren sınıfıçı korelasyon katsayısı ve (%95 güven aralığı)	26
Tablo 6. Yaş grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri	27
Tablo 7. Yaş grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri arasındaki uyum düzeyini gösteren sınıfıçı korelasyon katsayısı ve (%95 güven aralığı)	28
Tablo 8. Prostat ağırlığına göre gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri	28
Tablo 9. Prostat ağırlığı grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri arasındaki uyum düzeyini gösteren sınıfıçı korelasyon katsayısı ve (%95 güven aralığı)	29
Tablo 10. Tüm olgular içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki mutlak farkların karşılaştırılması	30
Tablo 11. . Prostat ağırlığı grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki mutlak farkların karşılaştırılması	30

ŞEKİLLER

Şekil 1. Gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri	26
Şekil 2. Yaş grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri	27
Şekil 3. Prostat ağırlığına göre gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri	29



SİMGELER ve KISALTMALAR

AMACR: Alfa-metil-CoA rasemaz

AUR: Akut üriner retansiyon

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı tomografi

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

HIFU: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason

ICC: Sınıf-içi korelasyon katsayısı

ml: Mililitre

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

ng: Nanogram

PRM: Parmakla rektal muayene

PSA: Prostat spesifik antijen

RİTA: Radyofrekans İntertisyel Tümör Ablasyonu

RP: Radikal prostatektom

TAUS: Transabdominal ultrasonografi

TRUS: Transrektal ultasonografi

%95 CI: %95 güven aralığı

ÖZET

Prostat Kanseri Tanısı ile Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri ile Saptanan Prostat Volümünün Cerrahi Olarak Çıkarılan Prostat Ağırlığı ile Karşılaştırılması

Amaç: Transabdominal ultrasonografi (TAUS), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile elde edilen prostat volümlerini gerçek prostat ağırlığı ile karşılaştırılmasını değerlendirildi.

Materyal ve Metot: Ocak 2005 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniğinde prostat kanseri tanısı ile radikal prostatektomi yapılan hastaların kayıtları incelendi. Preoperatif transabdominal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ve postoperatif gerçek prostat volüm ölçümleri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İstatiksel analizler tekrarlı ölçümlü varyans analizi ve Sınıf-içi korelasyon katsayısı (ICC) ile %95 güven aralığı (%95 CI) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Transabdominal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi Prostat volüm ölçümleri ve gerçek prostat ağırlıkları olan 163 hasta tanımlandı. Ortalama hasta yaşı 64.2 ± 6.4 (45 ile 76 aralığında) yıldı. Ortalama prostat ağırlığı 54.7 ± 27.9 gramdı. TAUS, TRUS ve BT ortalama prostat volümleri sırasıyla 50.2 ± 24.1 , 50.7 ± 24.6 ve 62.7 ± 28.2 ml olarak bulundu ($p < 0.001$). TAUS, TRUS ve BT ölçümleri ile gerçek prostat ağırlığı iyi korelasyon göstermekteydi (sırasıyla ICC 0.838, 95% CI 0.774 ile 0.883, ICC 0.898, 95% CI 0.835 ile 0.933 ve ICC 0.780, 95% CI 0.653 ile 0.855).

Sonuç: Yaş grupları dikkate alındığında görüntüleme yöntemleri ile gerçek prostat ağırlığı ile korelasyon bulunurken prostat ağırlık gruplarında korelasyon bulunmadı. Görüntüleme yöntemlerinin her birinde prostat volüm ölçümleri, gerçek prostat ağırlığı ile iyi korelasyon göstermekteydi. En iyi korelasyon TRUS ile yapılan ölçümlerde elde edildi. Ancak klinisyenler bu görüntüleme yöntemlerinde hataların ve sapmaların olabileceğini tedavi planlarken göz önünde bulundurmalıdır.

Anahtar kelimeler: prostat, prostatik neoplaziler, prostat volümü, ultrasonografi, transrektal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi.

SUMMARY

Comparison of radiologic detected and surgically removed prostate volumes in patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer

Aim: Prostate volumes measured on transabdominal ultrasound (TAUS), transrectal US (TRUS) and abdominal computed tomography (CT) were compared with surgically removed prostate volumes in patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) for localized prostate cancer (PCa).

Materials and Methods: Patients with localized PCa who underwent RRP between January 2005 and June 2009 at Ankara Atatürk Training and Research Hospital, 1st Urology Clinic were evaluated retrospectively. Patients with preoperative recorded prostate volumes measured with abdominal US, TRUS, abdominal CT and postoperative measured prostate weights were included in the study. Statistical analysis was made by using variant analysis and Intraclass Correlation Coefficient (ICC) with a 95% confidence interval (95% CI.).

Results: Overall, 163 patients with abdominal US, TRUS, abdominal BT and surgically resected prostate volumes were detected. Mean patient age was 64.2 ± 6.4 years (range, 45-76). Mean prostate volume was 54.7 ± 27.9 grams. Mean prostate volumes measured on abdominal US, TRUS and abdominal BT were 50.2 ± 24.1 , 50.7 ± 24.6 and 62.7 ± 28.2 ml, respectively ($p < 0.001$). Correlation was detected between abdominal US, TRUS, abdominal CT and surgically resected prostate volumes, respectively (ICC 0.838, 95% CI 0.774 and 0.883, ICC 0.898, 95% CI 0.835 and 0.933 and ICC 0.780, 95% CI 0.653 and 0.855).

Conclusion: When considered due to age groups, although correlation was detected between radiological imaging modalities and surgically resected prostate weights, no correlation was observed among the prostate weight groups. In each imaging group, correlation was detected between radiologically measured prostate volumes and surgically resected prostate weights. Most significant correlation was detected in the TRUS measured prostate volume group. Errors and deviations might occur during measuring prostate volumes by radiological imaging modalities and should be kept in mind in the treatment of these patients.

Key Words: prostate, prostatic neoplasms, prostate volume, ultrasonography, transrectal ultrasonography, computed tomography.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat volümü, hem benign hem de malign prostat hastalıkları tanı ve tedavisinde önemli bir parametredir¹. Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerde en sık görülen hastalıklardan biridir. Dünya genelinde yaşlanan popülasyonun artması ile birlikte, bu hastalık sağlık sistemleri ve kurumları için ana bir sorun haline gelecektir. Hastalığın doğal gidişatı üzerine yapılan yeni çalışmalarda, BPH'nin progresif bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır². Sıklıkla, hastalığın ilerleyeceği erkekleri önceden bilip bilemeyeceğimiz sorusu akla gelmektedir. Hastalığın progresyona uğrayacağı erkeklerin önceden tanımlanmasının, tedavi seçenekleri arasında bulunan, gözlem, cerrahi veya tıbbi müdahaleler arasında seçim yapılması üzerine anlamlı bir değişiklik yapacağı açıktır. Yaş, prostat spesifik antijen (PSA), prostat volümü ve semptomlar hastalığın ilerleme riskini değerlendirmek için kullanılmıştır. Fakat en derin incelenen iki risk faktörü, PSA ve prostat volümüdür³.

Çeşitli önemli makalelerde, prostat boyutunun BPH progresyonunda ve BPH ilgili yan etkilerde önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Olmsted Country halkı üzerinde yapılan bir çalışmada, akut üriner retansiyon riskinin (AUR) daha büyük prostatı olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir⁴.

Prostat kanseri, yeni vaka sayısı bakımından dünyada altıncı en yaygın kanser, erkeklerde en yaygın üçüncü kanser, Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde en yaygın kanserdir⁵. Amerikan erkeklerinde, yeni tanı konan kanser vakaları içinde %29 oranında, erkek kanser ölümleri içinde %11 oranında görülmekte ve kanser ölümleri içinde ikinci sırayı almaktadır⁶.

Ülkemizde tam insidansı bilinmemekle beraber, sıklığının arttığı öngörülmektedir. Prostat kanserinde erken teşhisle tedavi çok başarılıdır. Erken teşhis için rektal muayene ve prostat spesifik antijen kullanılır. Kanser tanısı transrektal ultrason eşliğinde biyopsi ile konulmaktadır ve organa sınırlı kanser yakalandığında kür sağlamak mümkündür.

Prostat kanserinin uzun seyirli bir hastalık olması ve hastaların büyük çoğunluğunun 65 yaşın üzerinde olması nedeniyle, sık tanı konulan bir hastalık olduğu halde, takibi ve tedavisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Uygulanacak agresif tedavilerin kendilerine özgü olumlu ve olumsuz yanları vardır ve hastaların nasıl tedavi edileceğine dair çok kesin kanıtlar yoktur. Karar verilirken hastaya ait faktörlerle, hastalığa ait faktörler göz önüne alınıp, her birey için ayrı karar verilmesi en doğru yol gibi görünmektedir^{7,8}.

Prostat ağırlığının prostat kanseri risk stratifikasyonunda, BPH tedavi ve takibinde önemli bir klinik yeri vardır. Bizim amacımız prostat kanseri tanısı alan ve hiçbir tedavi almayan hastalarda cerrahi olarak çıkartılan prostat dokusunun ağırlığı ile transrektal ultrasonografi, abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen prostat ağırlığının karşılaştırılması ve hangi yöntemin korelasyonun daha iyi olduğunun değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.PROSTAT

2.1.1. Embriyoloji

Prostatik üretra epitel, ürogenital sinüs endoderminden köken alır⁹. Prostat, embriyolojik hayatın 3. ayında dehidrotestosteronun etkisiyle ürogenital sinüsten gelişir. Dihidrotestosteron ürogenital sinüste bulunan 5 alfa redüktaz enzimi ile fetal testosteronun metabolik değişimi ile üretilir¹⁰.

Embriyonel gelişimin üçüncü ayında verumontanumun her iki yanında, ürogenital sinüsün posteriorunda oluşan küçük epitelyal tomurcuklar, prostatı oluşturmak üzere mezenşime penetre olur. Prostatın glandüler bez epitel bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, epitel hücreleriyle ilişkili mezenşimden ise organın stroması ve düz kasları meydana gelmektedir. Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezenkim dokusu, wolf kanalı (mezonefrik kanal) kökenlidir. Bu nedenle prostat çift embriyonik gelişimlidir. Doğumdan sonra puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Neonatal dönemde çapı 1 cm'den az olan prostat, puberteye kadar gelişerek 2 cm'den küçük çapa ulaşır. Puberteden sonra prostatın maturasyonu hızlanır, gland boyutları 6 ay gibi kısa bir zamanda iki misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır. Prostat yirmi yaşında erişkin halini alır⁹.

2.1.2. Anatomi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup, erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur¹¹. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilen prostat, erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler stroma içinde 30–50 adet tubüloalveolar bezlerin bulunduğu bir organdır¹². Bezler 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanallarla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır¹³. Yaklaşık 20 gr ağırlığındaki organ, ürogenital diyaframın üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfiz pubisin arkasında, rektumun önünde yerleşmiştir. Prostatın yukarıda bulunan tabanına bazis, aşağıda bulunan tepesine apeks adı verilir¹⁴.

Apeks, inferiorda ürogenital diafragmanın superior fasyası üzerinde uzanırken, posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve bu yapıdan kendi kapsülü ve Denonvillier fasyası ile ayrılır¹⁵. Prostatın fibromüsküler stroması periferde yoğunlaşarak

prostat kapsülünü oluşturur. Denonvillier fasyası prostat ve rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevini görür¹². Erişkin prostatının ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmaları sonucunda Mc Neal 1968'de glanduler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, non glanduler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki zona ayırmıştır¹⁶.

Periferal zon prostatın yaklaşık %70-75'ini oluşturur ve prostat kanserinin en sık geliştiği zondur. Transizyonel zon küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha karmaşık yapıli bezlerden oluşur ve benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı bölümdür. Transizyonel zonda prostat kanseri gelişmesi ise yaklaşık %10 oranındadır. Santral zon ejakülatuar kanalları prostat içindeki yolları boyunca sarar ve prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Prostat kanserinin %10'u da santral zondan kaynaklanmaktadır. Anterior fibromusküler stroma kalın bir bağ dokusu kılıfıdır ve genellikle glanduler elemanlar yoktur^{17,18,19}.

Prostatın kanlanması büyük bölümü genellikle inferior vezikal arter sağlamaktadır. A. Pudendalis interna ve A. rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir. Inferior vezikal arter, üretral ve kapsüler olmak üzere iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkenin posterolateralinden girerler ve üretraya dik olarak içe doğru seyreder. Mesane boynuna saat 1 ile 5 ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşırlar. Prostatik arterin ikinci ana dalı olan kapsüler arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı prostatın posterolateralinde kavernoöz sinirlerle beraber (nörovasküler demet) seyreder ve pelvik diyaframda sonlanır²⁰.

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür¹⁵.

Lenf drenajı obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur¹⁵.

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekretuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler²¹.

2.1.3. Fizyoloji

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka proteazlar içeren sütsü, alkali bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensdeki kasılmalar ile birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar oluşur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısı 3–3.5 ml'lik ejakulatın yaklaşık 0.5 ml'sini oluşturur^{22,23}.

Prostat kanseri için tümör markeri olan prostat spesifik antijen (PSA) de prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı yaklaşık 33 kilodaltondur. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın üreme fizyolojisindeki önemi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavisi ve izleminde yaygın olarak kullanılan çok önemli bir markerdir^{24,25}.

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji:

İleri yaş, siyah ırk ve pozitif aile öyküsü ile prostat kanseri gelişim riski arasında güçlü ilişki mevcuttur. Erkeklerde, prostat kanseri en sık görülen malignitedir ve solid organ kanserlerine bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Prostat kanseri 50 yaş altında nadiren gözükürken insidansı yaşamın 9. dekatında giderek artar. Bazı araştırmacılar bu artışın ileri ki dekatlarda prostat kanseri taramasındaki artışa bağlı olabileceği belirtmektedirler²⁶. Prostat kanseri görülme sıklığı yaşa son derece bağımlıdır. 50 yaş altında oldukça nadir görülürken (tüm vakaların %0.1'inden az), bu yaştan sonra görülme sıklığı hızla artar. Otopsi çalışmalarında, 50-59 yaşları arasında %29, 70-79 yaşları arasında %40, 80-89 yaşları arasında %67 oranında histolojik prostat kanseri tanısı konur.

Görülme sıklığı, ülkeler ve topluluklar arasında oldukça farklıdır. 100.000 kişi başına düşen prostat kanserli hasta sayısı, siyah Amerikalılarda 137, beyaz Amerikalılarda 101, Avrupa'da daha düşük ve uzak doğuda en düşük olarak tespit edilmiştir. Aynı ülke içinde yaşayan farklı etnik gruplarda da prostat kanseri insidansı değişmektedir. Mesela Amerika'da yaşayan Japon göçmenlerinde prostat kanseri görülme sıklığı 47/100.000 (Los Angeles) ve 64/100.000 (Havai) olarak bildirilmiştir ki bu rakamlar, her iki ülkede görülen oranlardan da farklıdır²⁷. Yaşam boyunca erkeklerin %10'unda klinik olarak prostat kanseri gelişmektedir⁵.

2.2.2. Etiyoloji

Günümüze kadar prostat kanseri hakkında birçok araştırma yapılmış, birçok öngöründe bulunulmuş olmasına rağmen, henüz net bir etiyolojik faktör ana sebep olarak

konulamamıştır. Prostat karsinomu gelişimindeki en önemli faktörlerin başında yaş, aile hikayesi ve ırksal durum gelmektedir.

Yaş:

Özellikle yaş ile prostat karsinomu arasında güçlü ilişki bulunmaktadır. Klinik olarak prostat karsinomlarının büyük kısmı 60 yaş ve üzerinde tespit edilmektedir²⁸. 1980'lerde ortalama tanı yaşı 72 iken, başta PSA olmak üzere geliştirilen tarama programları sayesinde günümüzde ortalama tanı yaşı 60'lı yaşlara kaymıştır²⁹. Tüm prostat karsinomlarının %18'i 50-59 yaşları arasında olup 50 yaş altında görülme oranı %1'dir.

Aile Hikayesi:

Prostat karsinomlarının yaklaşık % 25'inde aile hikayesi mevcuttur. Özellikle risk, bu hastalıktan etkilenen yakınlarının sayısına ve kanser başlangıç yaşına bağlıdır. Birinci dereceden akrabasında prostat karsinomu olan bir erkekte, bu hastalığın gelişme riski 3-4 kat artmaktadır. Eğer, birinci dereceden iki akrabasında prostat karsinomu mevcut ise risk 5-6 kat artmaktadır³⁰. Baba veya kardeşlerden birinde, 40 yaşında prostat karsinomu gelişmiş ise, o kişi için kanser gelişme riski 11 kat artmaktadır³¹.

Genetik alt yapı anlamında, ailevi yatkınlık ile örtüşen 1. kromozomda bulunan birkaç genomik alan, olası tümör baskılayıcı genlerin mevcudiyeti ile tanımlanmıştır³². Şu ana kadar 9 adet sorumlu olabilecek gen tarif edilmiştir, bunlar RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1 ve TLR-4 dür. Bunlardan en iyi karakterize olan HPC1 olarak karşımıza çıkmıştır. Bu yapı genetik geçiş gösteren prostat kanserli aile genomlarında yapılan taramalarda sorumlu tutulmuş ve son yıllarda elde edilen veriler sonucunda da prostat kanseri oluşumundaki rolü netleştirilmiştir³³.

İrk:

Prostat karsinomunun insidansı ve mortalitesi ırklar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Buna göre; Asya popülasyonunda en düşük olup İskandinav toplumunda en yüksek bulunmuştur³⁴.

Diyet:

Beslenme alışkanlıkları diğer suçlanan faktörlerden biridir. Özellikle batı tarzı yüksek kalorili ve yağlı beslenme, prostat karsinomu gelişme riskini arttırmaktadır. Yağlı diyet bir veya birkaç mekanizma ile prostat karsinomu gelişmesinde rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlileri seks hormon düzeyindeki değişiklikler ve lipid peroksidasyonunun neden olduğu DNA hasarıdır²⁹. Diyetle alınan meyve ve sebze oranının artması ise kanser riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle domateste bulunan Lycopene adlı antioksidan maddenin prostat karsinom riskini düşürdüğü belirtilmiştir³⁵. Prostat kanserinin düşük oranda

görüldüğü bölgelerde diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavinoidler) bulunması dikkati çekmektedir. Yüksek oranda fitoöstrojen içeren soyanında prostat kanseri riskini azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur^{5,36}.

Alfa-metil-CoA rasemaz (AMACR) geni, diyetle alınan dallanmış yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonunda görev alır. Peroksizomal oksidasyon hücrede oksidatif hasarın potansiyel kaynağıdır ve karsinojenik olan hidrojen peroksit birikimine neden olur. Sığır eti ve süt ürünleri diyetle alınan dallanmış yağ asitlerinin major kaynağı olduğundan; AMACR'nin artışı ve etkisinin güçlenmesi, süt ürünleri ve prostat kanser arasında ilişkiyi açıklayabilir. AMACR geni, normal prostat dokusunda bulunmaz⁵.

Steroid Hormonlar:

Testosteron ve dihidrotestosteron prostat kanserinin gelişiminde önemli etkiye sahip olup puberteden önce kastrasyona uğrayan erkeklerde nadiren prostat karsinomu gelişmektedir. Ancak serum androjen seviyeleri ile prostat kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Serumda total ve serbest testosteron seviyesi düşük olan erkeklerde de prostat karsinomu gelişebilmektedir. Bilinen bu faktörlere ek olarak Vitamin D'nin serumda yüksek seviyelerde bulunması ile az differansiye ve ileri evre prostat karsinomu gelişme riski arasında ters orantı olduğunu ileri süren yayınlar da mevcuttur. Güneşe ve dolayısıyla ultraviyole ışığa maruziyetin çok az olduğu kuzey ülkelerde prostat karsinomunun daha sık görülmesi bu görüşü destekleyebilir³⁷. Yine deneysel ortamda prostat karsinomu hücre kültürlerinde, vitamin D'nin tümör hücre büyümesini yavaşlatıcı etkisi olduğu görülmüştür²⁹.

Plazmada insulin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerindeki artış, sedanter yaşam tarzı ve kadmiyum bileşiklerinin prostat karsinomu gelişiminde potansiyel risk faktörleri olduğu düşünülmektedir³⁸.

2.2.3. Tanı ve Evreleme

Günümüzde lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken, lokal ileri evrede nüks oranları artmakta, metastatik hastalıkta ise şifa mümkün olmamaktadır. İlerlemiş prostat kanserinin tedavisi ile ilgili olarak ortaya konan tedavilerin etkinliği kısıtlıdır. Bu sonuçlar etkin bir tedavi için hastalığın erken tanısı gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Son yıllarda özellikle tarama çalışmalarının artmasıyla prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri de oldukça değişmiştir. Önceki yıllarda prostat kanserli hastalar, ileri evre hastalık nedeni ile kilo kaybı, kemik ağrıları, yorgunluk ve üriner retansiyon ile başvururlardı. Son zamanlarda asemptomatik olarak saptanan veya erken evrelerde yakalanan olgu sayısı artmaktadır. Prostat kanserinde semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve nonspesifiktir. Serum PSA

analizinin 1980'lerden sonra yaygın kullanımıyla prostat kanseri tanısında büyük artış belirlenmiş ve evre göçü yaşanmıştır. Rutin olarak yapılan prostat muayenesi ve PSA tetkiki asemptomatik olguları tanımakta ve prostat kanserine bağlı mortaliteyi büyük oranda azaltmaktadır³⁹.

Prostat kanseri çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan geç semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. Yine hastalığın periferik zondan ve multifokal küçük halinde odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı, erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir⁴⁰.

Prostat kanseri, genellikle prostatın periferik zonundan kaynaklanır ve bu zon üretraya uzak olduğu için erken evrede alt üriner sistem yakınmaları yoktur. Prostat kanserine bağlı semptomların varlığı, genellikle hastalığın lokal ileri evre ya da metastatik olduğunu düşündürür. Prostatın üretraya veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve irritatif semptomlara yol açar. Tümörün lokal progresyonu ve ejakülatuar kanalların obstrüksiyonu hematospermiye ve sperm volümünün azalmasına yol açar. Erektile disfonksiyon gelişen hastalarda tümörün kapsül dışına yayıldığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünülmelidir. Metastaz ile iskelet sisteminin tutulması kemik ağrısı, kemik iliğinin tutulması ile de anemi gelişebilmektedir. Pelvik lenf nodlarının invazyonu sonucu büyüyen lenf nodlarının iliak damarlara bası yapması sonucu alt ekstremitelerde ödem gözlemlenebilir. Daha az sıklıkla, kanser hücrelerinin periüretral lenfatikler boyunca yayılımı retroperitoneal fibrozise sebep olabilir. Ektopik hormon salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagülasyon tespit edilebilmektedir⁴¹.

2.2.3.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal muayene prostat kanseri tanısında en basit ve en güvenli araçtır. Erken tanı ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'de patoloji saptanan erkeklerde PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde serum PSA değeri, eşik değer olarak kabul edilen 4 ng/ml'nin altındadır⁴². PRM, prostat kanserinin lokal yayılımını değerlendirmek için rutin olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak PRM subjektif bir yöntem olduğundan, bu yolla yapılan evreleme çok sağlıklı olmamaktadır. Radikal prostatektomi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, PRM ile organa sınırlı olduğu düşünülen vakalarda ciddi oranda ekstrakapsüler yayılım olduğu görülmüştür⁴³.

Endurasyon veya asimetrik sertlik palpe edilmesi, prostat kanseri varlığının bulgusu olabilir ama bunlar özellikle granulatöz prostatit gibi inflamatuvar hastalıklarda da olabilir. PRM tek başına kullanıldığında, PSA yüksekliği veya anormal transrektal ultrasonografi nedeni ile yapılan biyopsilere göre %23-45 prostat kanseri saptanamayabilir⁴⁴.

2.2.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, prostat kanseri tanı, evreleme ve takibi için üroloji pratiğindeki en yararlı tümör belirleyicisidir. PSA nötral proteaz olup, kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanan, 33 kilodalton ağırlığında %7 karbonhidrat içeren bir glikoproteindir. Prostat epitel hücrelerinin hemen tümünde bulunur. En yüksek konsantrasyonda olduğu yerler prostat asinilerinin ve duktuslarının lümenidir. Burada sistemik dolaşıma göre milyon kez daha fazla bulunur. PSA kimotripsin benzeri ve tripsin benzeri aktivite sayesinde, fizyolojik olarak bir serin proteaz ve bir arginin esteraz olarak çalışır. PSA'nın olası biyolojik rollerinden biri ejakulatu likefiye etmektir⁴⁵.

PSA prostatik epitelin kolumnar luminal hücrelerinde üretilir. Luminal hücreler normalde prostat bazal hücreler ile çevrilidir. Bazal hücre tabakasını prostat bazal membranı çevreler. Bunun etrafında ise düz kas ve fibroblastlardan oluşan prostatik stroma vardır. Prostatik stromada gömülü olan prostatik damarsal oluşumlar ise kapiller bazal membran ve endotelial hücreler ile çevrilidir. PSA sistemik dolaşıma geçmek için tüm bu bariyerleri aşmak zorundadır. Bu bariyerlerin başta prostat kanseri olmak üzere çeşitli patolojilerce bozulması serum PSA seviyesini yükselten en önemli faktördür⁴⁶. PSA prostat dışında çok az oranda endometriumda, meme dokusunda, anne sütünde, adrenal tümörlerde ve renal hücreli karsinomda bulunur⁴⁷.

PSA serumda iki farklı şekilde bulunmaktadır. Bir tanesi serbest PSA diğeri ise bağlı PSA'dır. PSA'nın en az seviyede olan kısmı serbest PSA'dır. Ejakülattaki PSA'nın tümü serbest PSA'dır. Bu muhtemelen aktif formu olup ejakulatu likefaksiyonunu sağlar. Bağlı PSA esas olarak alfa 1 antikimotripsine ve alfa 2 makroglobuline bağlı olarak bulunan PSA'dır. Bunun dışında ihmal edilebilir düzeylerde alfa 1-antitripsine ve interalfa tripsin inhibitörüne bağlı olarak da bulunabilmektedir. Bunlar kompleks PSA olarak da tanımlanır ve serbest PSA ile birlikte ölçülebilen kompleks PSA'lar birlikte total PSA'yı oluşturur. Alfa-2 makroglobuline bağlı PSA'nın yapısı antikor bağlanmasına uygun olmadığı için günümüzde hiçbir ticari ölçüm metodu ile serumda tesbit edilememektedir. Alfa-1 antitripsine ve interalfa tripsin inhibitörüne bağlı form ise serumda çok az düzeyde bulunur. En büyük kısım ise Alfa-1 antikimotripsine bağlı olandır. Bugün için ticari olarak immünolojik testlerle ölçülebilen

proteolitik olarak aktif olan serbest PSA, alfa 1 antikomiotripsine bağı PSA ve total PSA'dır. Alfa-1 Antikomiotripsine bağı PSA, kompleks PSA olarak da tanımlanır. Bunların yarılanma ömrü sırası ile serbest PSA da 1.5 saat, kompleks PSA'da 3 gün ve total PSA'da 2.6 gündür. Bağı PSA serumdan karaciğer yoluyla metabolize edilir, serbest PSA ise daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilir^{46,48,49}.

Kanda PSA ölçümü yararlı bir test olmasına rağmen mükemmel bir test değildir. Cut-off değeri olarak 4 ng/ml alındığında benign prostat hiperplazisi ve diğer prostat ile ilgili hastalığı olan bireyler ile prostat kanseri olan bireyler arasında örtüşme görülebilir. 65 yaşın altındaki erkeklerde total PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olması normal kabul edilmesi bildirenler olduğu gibi 60 yaşın altında PSA cut-off değerinin 3 ng/ml'nin altında olması gerektiğini bildirenlerde vardır. Total PSA (tPSA) düzeyi 4-10 ng/ml arasındaysa % 27 oranında prostat kanseri, 2.6-4 ng/ml arasındaysa % 20,2 oranında PCa tespit edilmektedir. Serbest PSA yüzdesi % 10 nun altındaysa tPSA 4-10 ng/ml aralığında % 37 oranında, tPSA 2.6-4 ng/ml aralığında % 22.9 oranında prostat kanseri vardır. Serbest PSA yüzdesi % 10-15 arasındaysa tPSA 4-10 ng/ml aralığında % 32 oranında, tPSA 2.6-4 ng/ml aralığında % 22 oranında prostat kanseri vardır⁵⁰.

PSA duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili problemler nedeni ile tek başına evrelemede kullanılamaz. Ancak PSA seviyesine göre çok iyi bildiğimiz bazı gerçekleri burada tekrar vurgulamak gerekir.

PSA ≤ 4ng/ml: Radikal prostatektomi yapılan %80 hastada organa sınırlı kanser vardır.

PSA ≤ 10ng/ml: Metastaz oranı çok düşük olduğundan bu seviyede kemik sintigrafisi ve pelvik BT gereksizdir.

PSA > 10ng/ml: Ekstrakapsüler yayılım oranı %60'ın üzerindedir.

PSA ≥ 50 ng/ml: Çok büyük olasılıkla metastaz vardır⁴⁷.

2.2.3.3. Prostat Kanseri Görüntüleme

Transrektal Ultrasonografi (TRUS):

Ultrasonografi askeri bir cihaz olarak geliştirilmiştir ve ürolojide ilk olarak böbrek taşlarının saptanması amacıyla kullanılmıştır⁵¹. US ile prostatın değerlendirilmesi ise ilk olarak Watanabe ve arkadaşları tarafından (1968) bildirilmiştir⁵². 1980'li yılların başında US teknolojisindeki gelişmeler, Hodge ve arkadaşlarının TRUS eşliğinde sistemik sekstant biyopsiyi tanımlamaları bu yöntemin rutin klinik kullanıma girmesinde rol oynamıştır⁵³.

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi, kanser şüphesi olan hastalara tanı koymada altın standarttır. TRUS lokalize erken prostat kanserini saptamada doğru bir

metot olmadığı için, tarama yöntemi olarak birinci sırada önerilmemektedir. Prostat kanseri tanısında TRUS un primer rolü, prostat dokusunda kanser bulundurma riski yüksek olanları saptamak ve biyopsiye yardımcı olmaktır. Rektal muayene ile saptanabilen nodüllerin yaklaşık %70'i ve palpe edilemeyen kanserlerin %50 sinden fazlası hipoekoiktir. Bu hipoekojenite spesifik olmayıp, inflamasyon, atrofi, hiperplazi ve hatta normal prostat dokusunda da görülebilir. Tranzisyonel zon malignitelerinin en az %80'i periferik zon tümörlerinin %30-50 izoekoiktir⁵⁴.

Prostat volümü artıkça prostat kanseri yakalanma ihtimali azalmaktadır. Prostat hacminin 30 cc'nin altında, 30-50 cc ve 50 cc'nin üzerinde olduğu olgularda tekrarlayan biyopsilerde prostat kanseri yakalama oranları sırasıyla % 43, %27, % 24 olarak bulunmuştur. Küçük prostatlarda tekrarlayan biyopsilerde prostat kanseri yakalama ihtimali 2 kat fazladır⁵⁵.

Prostat kanserinin TRUS ile değerlendirilmesinde; prostat bezinin şekli ve hacmi değerlendirilmeli, boyut ve şeklinde asimetri olup olmadığı, kapsülün sınırlarında distorsiyon, kabarıklık, asimetri araştırılmalıdır. Glandın internal yapısı değerlendirilmelidir. Prostatın içerisindeki lezyon tespit edildiği zaman sayısı, ekojenitesi, lokalizasyonu, sınırlarının düzenli ya da düzensiz oluşu, kapsülde distorsiyona neden olup olmadığı, prostatik üretranın durumu, periprostatik alanlar değerlendirilmelidir. Seminal veziküllerin boyut, şekil ve simetrisi, seminal vezikül ile prostat açısının simetrisi, çentiğin varlığı ve simetrisi araştırılmalıdır. Mesane tabanının görünümü, lezyonun mesane tabanında bozulma yapıp yapmadığı incelenmelidir⁵⁶. Periprostatik yağlı planlarda silinme ve lenfadenopati araştırılmalıdır.

Kanser dokusu büyüklüğü ve üzerinde geliştiği prostat dokusunun özelliklerine göre ultrasonografik özellikler vermektedir. Periferik zonda BPH nedeniyle belirgin eko farklılıkları izlenmemektedir. Bu nedenle BPH gelişse de nispeten homojen kalan periferik zondaki özellikle 1 cm'den küçük kanser dokusu sıklıkla bir lezyon olarak saptanabilmektedir. Oysa tümör büyüdükçe tümöral dokuyla kıyaslanabilecek normal ekoda periferik zon dokusu azaldığından tanı zorlaşmaktadır. Buna ek olarak tümöral dokunun kendi ekojenitesi de farklılaşmaktadır⁵⁷.

Prostat kanserinin kitle etkisi nedeniyle gland konturlarında asimetri ve kapsülde dışa itilme gözlemlenebilmektedir. TRUS'da ekojenitesi nedeniyle saptanmasında güçlük çekilen olgularda kanserin bu tür sekonder belirtileri dikkatle aranmalıdır. Periferik zonda yerleşmiş bir tümör öncelikle sagittal aksta büyümekte ve ancak ileri dönemde iç glanda uzanmaktadır. Bunu prostat içinde yer alan kanser penetrasyonuna dayanıklı dokularla açıklamak mümkündür. Transizyonel zonu çepeçevre saran fibröz kapsül kanser penetrasyonuna karşı

dirençlidir. Halbuki periferik zon ve santral zon ayrımı çok ince bir konnektif dokuyla olduğundan kanser sagittal aksta rahatlıkla büyüyebilmektedir. Prostatı çepeçevre saran ince fibröz kapsülde penetrasyona karşı doğal bir bariyer oluşturmaktadır. Böylece kanser bir süre için intraprostatik dokuya sınırlı kalmaktadır. Periprostatik kapsülün zayıf olduğu ya da hiç olmadığı yerlerde ekstraprostatik alana yayılım daha kolay olmaktadır. Tümörün prostat apeksine komşu trapezoid alana ve duktus ejakulatoriuslarla bazis komşuluğuna yayılımı kolaylıkla olabilmektedir. Bundan başka nörovasküler yapıların kapsülü geçtiği posterolateral bölümlerden de ekstraprostatik penetrasyon daha kolay olmaktadır⁵⁷.

Kapsüler invazyon oluştuğunda ekstraprostatik yağlı dokuya ait düzgün hiperekojen sınır bozulmaktadır. Bu vakalarda ekstraprostatik alanda nonhomojen hipoekojeniteler izlenmektedir. Ekstraprostatik yağlı dokuda bulunan dilate vasküler yapılarda benzer görünüm vererek bazen yanıltıcı olabilmektedir. Duktus ejakulatoriusları saran ince fibröz kapsül de tümöral yayıma yatkındır. Buradan tümör kranial yönde ilerleyerek seminal veziküllere ve çevre dokuya invaze olabilmektedir. Rektal tuşede zorlukla değerlendirilebilen seminal veziküller TRUS'da kolaylıkla incelenilebilmektedir. Özellikle kısmen dolu bir mesanenin oluşturduğu akustik pencere ile değerlendirme daha kolay olmaktadır. Periferik zonda yerleştiğinde oldukça karakteristik görünüm veren prostat kanseri transiyonel zonda yerleştiğinde tanı güçlüklerine neden olmaktadır. BPH nodüllerinin ve kalsifikasyonlarının arasında kansere ait hipoekojen görünümünün seçilebilmesi güç olmaktadır. Nodüllerin yarattığı asimetri ve kapsüler itilmeler bazen kanserin sekonder belirtilerinin de seçilmesini engelleyebilmektedir. Saptanan hipoekojen odaklar ise büyük bir sıklıkla BPH nodüllerine ait yanıltıcı görünüm olmaktadır⁵⁷.

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT ile bezin sadece şekil ve boyutu gösterilebilmektedir, fakat prostatın iç anatomisi (zonal anatomi) gösterilememektedir. Ayrıca BT'de normal prostat dokusu ile karsinomu arasında bir kontrast farklılığı da görülmez. Yani prostat kanseri doğrudan izlenemez. Bolus kontrast madde uygulaması ile erken dönemde alınan kesitle normal prostat dokusunun zonal anatomisi ayırt edilebilir. Bu görünümün kaybolması nonspesifik olarak prostat hastalığını ifade eder. Prostattaki intrensek hastalığı saptayamaması yanı sıra BT, kapsül değerlendirmesini ve periprostatik uzanımı da hassas olarak yapamaz. Bu nedenle BT daha çok uzak metastaz araştırılmasında kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde nüks ve metastaz araştırması için BT takibi yapılabilir. Lokalize prostat kanserlerinin evrelemesinde de BT ve BT eşliğinde lenf nodu biyopsisi önerilmektedir⁵⁸.

Prostat Hacminin Hesaplanması:

Prostat hacminin hesaplanmasında iki yöntem tanımlanmıştır. Birinci yöntem TRUS kullanılarak prostatın bir elipsoid, küre veya prostatın sferoid olduğu kabul edilerek matematiksel bir formül ile prostat hacmi hesaplanır⁵⁹. Elipsoid formüle göre ;

Prostat hacmi= En (W) x Boy (H) x Uzunluk (L) x $\pi/6$ olarak hesaplanır⁶⁰.

Prostatın küre olduğu kabul edilirse $R^3 \cdot \pi/6$ formülü kullanılır. (R: Büyük çap veya prostatın ölçülen en büyük uzun kenarı, r: Küçük çap veya prostatın ölçülen kısa kenarı) Terris ve Stamey bu formülün TRUS'da 80 gr üstündeki prostatlar için daha güvenilir olduğunu söyleyerek 80 gr altındaki prostatlar için, sferoid formülü olan, $R^2 \cdot r \cdot \pi/6$ formülünü kullanmışlardır. Planimetrik metot ise prostattan alınan 2-5 mm'lik kesitlerin yüzey alanlarının hesaplanması ve bu alanlardan hacim tayinine gitme esasına dayanır. Bu işlem yavaş ve zahmetli olmakla birlikte diğer yöntemlere kıyasla gerçeğe daha yakın bir sonuç verir^{59,60}.

2.2.4. Gleason Derecelendirme

Donald F. Gleason tarafından 1966 yılında tümörün yapısal paterni temel alarak yapılan ve günümüze kadar bazı modifikasyonlara uğrayan Gleason derecelendirme sistemi, halen en yaygın kullanılan derecelendirme sistemidir. Başlangıçta Gleason tarafından 4 farklı pattern tanımlanmış olup daha sonra şeffaf hücrelerden oluşan farklı bir tümör paterninde eklenmesi ile 5'li patern oluşturulmuştur. Buna göre grade 1 en iyi differansiye tümörü, grade 5 ise en kötü differansiye tümörü yansıtmaktadır. Tümör içinde en yaygın (tümörün %50 sinden fazlası) görülen patern primer paterni ve ikinci en yaygın patern (en az %5) ise sekonder paterni oluşturmakta ve bunların toplamı ise Gleason skorunu vermektedir. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan ve devamında 2005 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından yapılan konferanslar sonucu su anki modifiye Gleason derecelendirme sistemi oluşturulmuştur^{61,62,63}.

Grade 1: Oldukça düzgün sınırlı, nodüler görünümde, yuvarlak-oval şekilli ve orta büyüklükte (patern 3'de izlenen glandlardan daha büyük) glandlardan oluşur. Arada çok az stromal doku izlenmektedir. Gleason skor 1+1=2 olan vakaların çoğu günümüzde atipik adenomatöz hiperplazi olarak tanı almaktadır.

Grade 2: Grade 1'de izlenen paternden farkı, tümör nodülünde, periferde minimal infiltrasyon alanlarının varlığı ve glandlardaki uniform görünümde azalma olmasıdır.

Glandlar birbirinden grade 1'e göre daha uzak yerleşimli olup aradaki stromal alan belirginleşmiştir. Genel yaklaşım özellikle iğne biyopsilerinde Gleason skor 2+2=4 tanısının verilmemesidir. Bunun başlıca nedeni, nodüler tümöral lezyonun tamamen incelenmesine olanak olmaması, klinisyen ve hastaya tümörün düşük gradeli olduğu fikrinin verilmesi ve hemen hemen her zaman yüksek gradeli tümörün radikal prostatektomi materyalinde görülmesidir.

Grade 3: Gleason grade 1 ve 2'de tanımlanan glandlardan daha küçük boyutta, belirgin şekil ve boyut farklılığı gösteren ve arada normal prostat asinusların izlenebildiği infiltrasyon alanları ile karakterlidir. Burada esas problem kribriform yapıdaki glandların sınıflandırılmasıdır. Orjinal Gleason derecelendirmesinde grade 3'de yer alan kribriform glandlar, 2005 modifiye Gleason sisteminde bazı yapısal özelliklerine göre grade 3 ve grade 4 arasında paylaştırılmıştır. Buna göre normal benign prostat gland büyüklüğünde, yuvarlak, düzgün sınırlı, glandın içindeki lümenlerin ve köprülerin kalınlıklarının uniform olduğu kribriform glandlar grade 3 olarak kabul edilmektedir. Daha büyük, düzensiz şekilli ve düzensiz sınırlı, lümenlerin ve köprülerin kalınlıklarının uniform olmadığı glandlar ise grade 4 olarak değerlendirilmiştir.

Grade 4: Geniş, düzensiz şekilli ve düzensiz sınırlı, kribriform glandların yanı sıra birbirleri ile birlesen, dallanan lümenleri zor seçilebilen glandların oluşturduğu paterndir. Orjinal Gleason derecelendirmesinde de olan ve renal hücreli karsinoma benzeyen hipernefromatoid paternde bu tanımlamaya dahil edilmiştir.

Grade 5: Glandüler differansiyasyonun izlenmediği, solid tabakalar, şeritler ve tek tek hücrelerin oluşturduğu paterndir. Komedo tipte santral nekrozun izlendiği papiller, kribriform veya solid paternde tümör adaları da grade 5 olarak değerlendirilmiştir⁶⁴.

Gleason skoru 4'ün altındakiler iyi diferansiye, 5 ile 6 orta diferansiye, 7 olanlar orta-kötü diferansiye, Gleason skoru 8 ve üzerinde olan kanser hücreleri kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar⁶⁵. Gleason 7 ise farklı değerlendirilir. Gleason 4, 3'den daha kötü prognoza sahiptir bu yüzden Gleason 4+3, 3+4'den daha kötüdür⁶⁶. Gleason derecelendirme sistemi hastaların yaşam oranları ile kıyaslandığında, iki farklı tümör paterni içeren tümörlerde tespit edilen ölüm oranı, primer ile sekonder paternden beklenen ölüm oranları arasındaki bir noktaya isabet etmektedir. Çünkü hem primer hem de sekonder tahmin edilen prognozu etkilemektedir ki, bu primer ve sekonder gradelerin toplanması ile elde edilen Gleason skoru ortaya çıkmıştır⁶⁵.

2.2.5. Evreleme

Prostat kanseri hastalarında patolojik evre, tedavi kararını ve sonucunu ciddi derecede etkilemektedir. Bu nedenle histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konduktan sonra, PRM, serum tümör belirleyicileri, histolojik grade, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve pelvik lenfadenektomi vb. kullanılarak evreleme yapılır⁴³. Prostat kanseri evrelendirmesi American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenen TNM sınıflandırması ile yapılmakta olup son olarak 2002 yılında 6. versiyon olarak şekillendirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Prostat kanseri TNM sınıflaması

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok
T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor; görüntülenemiyor veya palpe edilemiyor
T1a	Rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak mevcut
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat iğne biyopsisinde tümör saptanması
T2	Tümör palpabl ve prostata sınırlı
T2a	Tümör tek bir lobu yarısında veya daha azında sınırlı
T2b	Tümör tek bir lobun yarısından daha fazlasını kaplıyor
T2c	Tümör her iki lobu da kaplıyor
T3	Prostatı kapsülünü aşan tümör
T3a	Tek veya iki taraflı ekstrakapsüler tutulum
T3b	Seminal vezikül invazyonu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki dokuları invaze ediyor (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvis duvarı)
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
Mx	Uzak metastaz değerlendirilmemiş)
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz
M1b	Kemiklerde metastaz var
M1c	Başka bölgelerde metastaz (kemik tutulumu olsun veya olmasın)

2.2.6. Tedavi Seçenekleri

Prostat kanserli hastalar için tedavi seçenekleri tartışılırken öncelikle hastaların hangi risk grubunda olduklarının belirlenmesi gerekir. Bunun için de hastalığın 3 özelliği dikkate alınır: Klinik evreleme, biyopsi Gleason skoru ve serum PSA düzeyi. cT1a-T2a, Gleason skoru ≤ 6 ve PSA < 10 olan hastalar düşük risk grubunu, cT2b-T2c, Gleason skoru 7 ve PSA 10-20 olan hastalar orta risk grubunu, cT3a-cT3b, Gleason 8-10 ve PSA >20 olan hastalar ise yüksek risk grubunu oluşturur⁶⁷.

Hastalığa ait faktörler arasında en belirleyici olan prostat kanserinin klinik önemde olması ve yaygınlığının belirlenmesidir. Klinik önemsiz kanserler PSA dansitesi <0.1 , biyopside Gleason 4 ve 5 paternlerinin olmaması, en az 6 doku örneği alınarak yapılan biyopside 3 örnekten az doku parçasında kanser görülmesi ancak bunların hiçbirinde kanserli alanın doku uzunluğunun %50'sinden fazla olmaması olarak tanımlanabildiği gibi PSA dansitesinin <0.15 , biyopside Gleason 4 ve 5 paternlerinin olmaması ve en az 6 doku örneği alınarak yapılan biyopside doku örneklerinden sadece birisinde en fazla 3 mm uzunluğunda kanser görülmesi olarak da tanımlanabilir⁶⁸. Benzer bir çalışmada da PSA veya PSAD etkisi olmadan, sadece bir biyopsi örneğinde en fazla 3mm uzunluğunda olması ve hiç Gleason 4 veya 5 paterni bulunmayan kanser görülmesi durumunda hacminin 0.5 cc'den daha az olacağına işaret ettiği bildirilmiştir⁶⁹. Bu özelliklerdeki tümörü olan hastaların hayat beklentileri kısa ise RP'ye gerek yoktur. Ancak 60 yaşından genç hastalarda klinik önemsiz prostat kanseri tanısı konmamalıdır⁷⁰.

Tedavi seçiminde, bu sınıflama dışında hastaların belirtilen tedavi yöntemlerine erişimi ve takiplerdeki uyumu da dikkate alınmalıdır. Radikal prostatektomi, dikkatli gözlem, eksternal radyoterapi, brakiterapi, hormonal tedaviler, kriyoterapi, HIFU gibi yöntemler tek başlarına veya kombine edilerek organa sınırlı ve lokal ileri evre prostat kanserinin tedavisinde uygulanmaktadır.

2.2.6.1. Dikkatli Gözlem

Ertelenmiş tedavi veya bekle gör olarak da bilinir. Tanım olarak uygun hastalarda küratif amaçlı lokal tedavi seçeneklerini uygulamayarak, klinik semptom gelişmesi veya progresyon olana kadar tedaviyi ertelemektir. Düşük volümlü, düşük gradeli mükemmel prognoza sahip olması beklenen hastalarda kansere bağlı semptomların hiç gelişmeyebileceği veya çoğunun prostat kanserinden başka bir nedenle ölebileceği mantığına dayanır. Bu tedavinin riski tedavinin geciktirilmesi sonraki tedavilerin daha zor yapılır hale gelmesine ve tedavinin yan

etkilerinin artmasına sebep olabileceği gibi hastanın kür şansını kaçırmaya da sebep olabilir^{71,72}.

2.2.6.2. Aktif İzlem

Aktif gözetim olarak da bilinir. İyi seçilmiş olgularda ve düşük risk grubundaki hastalarda hastaya aktif tedaviyi hemen başlamaksızın, önceden tanımlanmış progresyon bulguları ortaya çıktığında veya klinik semptom ortaya çıktığında küratif tedavi şansını kaybetmemesi için yapılan izlemdir⁷³. Bu yaklaşımın temeli hastalığın doğal seyrini öngörmeye dayanır. Dikkatli gözlemden veya bekle gör tedavisinden farklı olarak dikkatli gözlemden semptom progresyonunda palyatif tedaviler uygulanırken aktif izlemden küratif tedavi şansının kaçırılmaması esastır. Hasta ve ailesine yapılacak olan izlem yönteminin doğal süreci, yöntemin yarar ve zararları dikkatli şekilde açıklanmalıdır. Bu yöntemin tedavide ihmal değil, gereksiz tedavilerin getirebileceği yan etkilerden korunarak hastanın yaşamını sürdürebileceği inancı verilmelidir^{71,74,75}.

2.2.6.3. Radikal Prostatektomi

Tüm prostat dokusunun seminal veziküllerle beraber çıkarılmasıdır. Operasyonun birincil hedefi prostat kanseri için kür sağlamak, metastatik hastalık ve ölümü engellemektir^{75,76}. Radikal prostatektomi ilk defa 20. yüzyıl başlarında Young tarafından perineal yolla uygulanmıştır⁷⁷. Mammelaar ve Millin ilk defa retropubik radikal prostatektomi yaptı⁷⁸. Walsh ve arkadaşlarının 1980'lerin başlarında dorsal venöz kompleks ve nörovasküler bundle anatomisini tanımlamasından sonra operasyon daha az kan kaybı, daha yüksek kontinans ve potens oranları ile uygulanmaya başlandı⁷⁹. Radikal retropubik prostatektomi lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standarttır, fakat laparoskopik ve robotik prostatektomi dünya çapında birçok merkezde standart tedavi haline gelmektedir^{76,80}.

Radikal perineal prostatektomide kullanılan insizyon gizli bir bölgededir ve daha iyi bir kozmetik görünüm sağlar. Hastanın, postoperatif dönemdeki ağrının daha az ve iyileşme süresinin de kısa olması nedeniyle, erken taburcu edilme şansı vardır^{81,82}. Perineal yaklaşım, prostatın posterior, lateral ve apikal bölgelerinde çok iyi görüntü sağlayarak cerrahi sınır pozitifliğini azaltabilir^{83,84}. Operasyon sırasında kan kaybı daha düşüktür çünkü diseksiyon Santorini venöz pleksusun altında yapılır. Fakat bu diseksiyon tarzı, anterior alanda pozitif cerrahi sınır olasılığını artırabileceği için aynı zamanda bir dezavantaja dönüştürülebilir⁸³.

Retropubik prostatektomi de anatomi ürologlar için daha aşındır, daha az rektal yaralanma oluşmaktadır. Pelvik lenf adenektomi önemli bir avantajdır ve geniş bir ekspozur avantajı söz konusudur. Geniş operasyon sahası sayesinde nörovasküler demetler daha rahat korunabilmekte ve daha düşük cerrahi marjin görülmektedir^{67,76}.

Laparoskopik radikal prostatektomi asendan yöntem ile ilk olarak 1991 yılında, Schuessler ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. 1997 yılında 9 hastalık ilk serilerini yayınlamışlar, uzun ameliyat süresi ve birçok teknik zorluklar nedeni ile ameliyatın uygulanmasını mümkün olmadığını bildirmişlerdir^{85,86}. 1999 yılında Rassweiler ve arkadaşları Heilbronn'da "Heilbronn tekniğini" geliştirmişlerdir. Teknik; üretranın erken kesilmesi ve prostatın posterolateral diseksiyonu içeren bir asendan bölüm ile bunu takip eden mesane boynunun kesilmesi, vaz deferensler ve seminal veziküllerin kranial diseksiyonunu içeren bir desandan bölümden oluşmaktadır^{87,88}. Laparoskopik radikal prostatektomi teknolojinin gelişimi ve deneyimin artması ile günümüzde onkolojik ve fonksiyonel sonuçları ile etkin bir ameliyat yöntemi olarak kendini kanıtlamış, açık cerrahiye bir alternatif haline gelmiştir^{89,90,91}. Laparoskopik radikal prostatektomi ile bu avantajlara ilaveten daha az kan kaybı ve daha hızlı iyileşme sağlanabilmektedir^{92,93}.

Robotik RP üç boyutlu görüntü, daha yüksek oranda büyütme, el titremesinin engellenmesi, dijital kayıt, iyileştirilmiş sağ el kullanımı gibi özellikleri kapsayan pek çok yarar sağlar. Bu robotik özellikler tümör rezeksiyonu, hemostaz ve sinir korumayı en yüksek orana çıkarma açısından yararlıdır⁹⁴. Robotik radikal prostatektomi, laparoskopiyeye göre öğrenme eğrisi kısa iken, kullanılan ekipman laparoskopiyeye kıyasla çok pahalı bir yöntemdir.

2.2.6.4. Brakiterapi:

Transüretral olarak radyum yerleştirme ilk olarak 1910'da Pasteau ve Delgrais tarafından uygulanmıştır. Periferik dokuların yeterli dozu almadığını gözleyen Hugh Hampton Young rektal muayene bulgularına göre tümör haritasını çizdikten sonra, ucunda radyum bulunan aplikatörlerle transrektal, transvezikal, transüretral seanslar halinde tedavi uygulamasına başlamıştır⁹⁵. İlk kez transrektal ultrasonografi eşliğinde transperineal radyoizotop yerleştirilmesi 1981 de Holm ve Gamelgaard tarafından tanımlanmıştır. 1980'lerin ikinci yarısından itibaren Ragde, Blasko ve diğer otörler yaygın olarak bu tedaviyi uygulamaya başlamışlardır⁹⁶. Zaman içerisinde biplanar ultrason problemleri devreye girmiş, implantasyon iğneleri geliştirilmiş, stepper devreye sokulmuş, en önemlisi bilgisayar yardımı ile dozimetri yapılmaya başlanmıştır.

Amerikan Brakiterapi Derneği tarafından 1999'da İyot 125 ve Palladium 103 için tedavi standartları belirlenmiştir⁹⁷. Monoterapi için uygun hastalar, kombine tedavi alacak hasta kriterlerinin belirlenmesi, uygulanacak dozların standardizasyonu, toksisiteyi azaltmaya yönelik öneriler ortaya konmuştur. Tedavinin başarısında kullanılacak PSA düzeyi ile ilgili henüz tam bir standardizasyon oluşmasa da, post implant dozimetri gerekliliği ortaya konmuştur. Temel olarak transrektal ultrasonografi ile bir şablon üzerinden yollanan iğneler vasıtasıyla tümörün içine veya yanına pirinç tanesi büyüklüğünde radyoaktif içeren çekirdeklerin yerleştirilmesi ile yapılır⁹⁸.

Cerrahi tedavi gibi brakiterapinin başarısı da hastalığın prostatta sınırlı olmasına bağlıdır. Düşük riskli hastalarda radikal prostatektomiye alternatif olabilir fakat orta ve yüksek risk grubunda bir üstünlüğü yoktur. Hasta seçiminde PSA düzeyi, erektil disfonksiyonu, prostat büyüklüğü ve prostatizm yakınmalarının derecesi çok önemlidir. Büyük prostatlı ve yüksek IPSS skorlu hastalar ile yüksek risk grubunda tercih edilmemelidir. Tedavi maliyetleri açısından ülkemizde brakiterapi radikal prostatektomiden daha pahalı bir yöntemdir. Gelişmiş ülkelerde ise maliyetler çoğu zaman birbirine yakındır⁹⁸.

2.2.6.5. Eksternal Radyoterapi:

1950'den beri kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Birçok retrospektif ve prospektif çalışmada lokalize prostat kanserinde radyoterapinin etkinliği gösterilmiştir. 1970'lerden başlayarak 1990'lara kadar prostat kanseri tedavisinde kullanılan modern lineer akseleratör cihazlarıyla, lokalize prostat kanseri tedavisinde oldukça önemli bilgi birikimi sağlanmıştır⁹⁹. Bu gelişmeler sonucunda, artık prostatektomi ile radyoterapinin etkinliği eşit düzeyde kabul edilmektedir¹⁰⁰. Ancak prostat radyoterapisi sırasında rektum ve mesane komplikasyonları gelişebilmektedir. Rektum ve mesanenin bir kısmı prostat ve seminal veziküller kadar yüksek radyasyon almakta ve bu da komplikasyonlara neden olmaktadır. Daha sonraki yıllarda bilgisayarlı tomografinin tedavi planlamalarında kullanımı hem hedefte hem de çevre kritik organlarda radyasyon doz dağılımını anlamamızı, daha iyi doz dağılımı için daha küçük radyasyon alanı seçmemize ve konformal tedaviye olanak sağlamıştır¹⁰⁰.

Görüntüleme sistemlerindeki gelişmeler ve bu modalitelerin radyoterapi planlamalarında kullanımı, tümör ve çevre kritik organların 3 boyutlu görüntülenmesi, prostat kanserinin doğal sürecinin daha iyi anlaşılması radyoterapiyi prostat kanseri tedavisinde daha etkin ve güvenli bir tedavi seçimi haline getirmiştir. Son yıllarda önemli teknolojik ilerlemeler sayesinde doz artımına rağmen morbiditede düşüş sağlanabilmektedir. Günümüzde bu yöntem yerini 3 boyutlu konformal radyoterapiye bırakmıştır. Bilgisayarlı tomografi ile tedavi

pozisyonundaki hasta görüntüsü, bilgisayar ortamına aktarılarak tedavi planlaması ve bir emniyet marjı oluşturacak şekilde etraftaki dokuları korumak amacıyla kullanılır. Son yıllarda doz artımı ve odaklanmış radyoterapi ile daha iyi kanser kontrolü sağlandığı gösterilmiştir¹⁰⁰.

Radyoterapi sırasında androjen blokajının kullanımının amacı; radyoterapi öncesi kullanımında klonojen tümör hücre sayısını ve bunun sonucunda radyoterapi ile öldürülecek hücre sayısını azaltmak, prostat dokusu üzerindeki involüsyon etkisi ile daha küçük bir volümün ısınlaması, radyoterapi ve androjen ablasyonun birbirleri üzerine sinerjik etkisinin ve androjen blokajının sistemik etkisinin olmasıdır¹⁰⁰.

2.2.6.6. Kriyoterapi:

Kriyoterapi, lokalize prostat kanserinde minimal invaziv tedaviler içerisinde en fazla kullanılan ve FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış bir yöntemdir. -40°C gibi çok düşük ısıların düzenekler sayesinde prostat bezine aktarılmasıdır. Hızlı soğutma ile hücrede dehidratasyon, protein ve lipoprotein hasarı, membran hasarı, hücre hasarı, iskemi ile sonuçlanacak mikrosirkülasyonun durmasını sağlayan vasküler staz ve mikrotrombüs oluşumu ve apoptozis mekanizmaları ile hücre ölümüne yol açar⁷¹.

Günümüzde kullanımda olan 3 kriyoterapi sistemi mevcuttur. CMS AccuProbe Sistemi sıkıştırılmış ve - 206 °C'ye soğutulmuş sıvı nitrojen kullanmaktadır. Cryocare Sistemi sıvı argonu dondurma kaynağı olarak kullanarak aynı anda 2,4 mm çapında 8 probun soğutmasına olanak verir. Her 2 sistemde de oluşan buz topunun çapı yaklaşık 4 cm, uzunluğu ise 4-5 cm olmaktadır. En son geliştirilen sıvı argon kullanan Galil Sistemi ise 30 adete kadar 17-Gauge iğnelerin kullanımına olanak verir. Diğer sistemlere göre daha konformal dondurma paterni sağlar ve oluşan buz topunun çapı yaklaşık 2 cm'dir.^{102,103}.

Kriyoterapi sistemlerinde sıvı nitrojen ya da argon, probun ortasından geçen bir lümen ile probun ucuna taşınır. Kısmen buharlaşmış gaz probun hemen yüzeyinin altında bulunan dış bölümden geçerek geri döner. Dolaşımda olan bu gaz dokudaki ısıyı kendine doğru çeker.

Buna genleşen gazların Joule-Johnson prensibi denir. Kriyoterapi sırasında üretrayı korumak amacıyla poliüretenden yapılmış çift lümenli bir katater kullanılır. Bir pompa aracılığıyla 37-42 °C'ye kadar ısıtılmış serum fizyolojik sürekli sistem içinde dolaştırılır. Etkili bir ısıtma sonucunda doku hasarı, darlık oluşması, idrar inkontinansı gibi komplikasyonlar en aza indirilir^{101,103,104}.

Kriyoterapi genellikle hastalar hospitalize edilmeden günlük yatış şeklinde uygulanır. Doku dökülmesi ve buna bağlı idrar retansiyonu gelişiminin önlenmesi amacıyla hastalara 3 hafta kadar üretral veya suprapubik katater takılır. Uygulamayı takiben hücresel nekroza bağlı

hücre içerisindeki PSA kan dolaşımına geçerek çok yüksek seviyelere ulaşır. PSA'nın en düşük seviyesine genellikle işlemden sonraki 3. ayda ulaşılır¹⁰³. Kriyoterapi lokalize prostat kanseri tedavisinde hem primer olarak, hem de başarısız radyoterapi tedavilerinden sonra kurtarma amacıyla hastalarda uygulanabilmektedir.

2.2.6.7 Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU):

HIFU lokal tümör tedavisinin amaçlandığı yeni geliştirilen bir teknolojidir. Ultrason dalga yayılımı transduser titreşimi temelindedir. Transduserin her iki tarafındaki pozitif ve negatif elektrik voltaj değişimi transduserde dilatasyon ve kontraksiyona neden olarak akustikal bir basınç oluşturur. Bu akustikal basınç dokuda dilatasyon ve kontraksiyon hareketi oluşturur. Bu hareketin genliği direkt basınç seviyesi ile ilişkilidir. Basınç artışına doku cevabı elastik olmadığından enerji kaybı olmakta ve ısıya dönüşmektedir. Bu ısı eğer transduser odaklanmaz ise ultrason yönüne doğru homojen olarak yayılır. Sferik (küresel) şekilli bir transduser kullanılırsa ultrason dalgası transduserin odaklandığı nokta üzerinde maksimum bir basınç oluşturacak şekilde toplanır. Doku ısınması direk olarak maksimum basınç ile ilişkilidir. Transduserin odaklandığı bölgede birkaç saniye içerisinde sıcaklık aniden 85-100 0C'ye yükselerek protein denatürasyonu ve sonunda koagülasyon nekrozuna neden olur. Bu alanda 1-2 mm çapında 1-1.5 cm uzunluğunda silindirik yapıda küçük bir lezyon oluşur. Bilgisayar kontrol sistemi önceden programlanmış plana göre kademe kademe hareket ederek tedaviyi gerçekleştirir. Halen klinik olarak kullanılmakta olan 2 HIFU sistemi (Ablatherm ve Sonablate) mevcuttur. Her iki sistemde de hem görüntüleme hem de tedavi transduseri olan transrektal prob mevcuttur. Tedavi transduseri probdan yaklaşık 2-3 cm'lik uzaklıkta bir alanı odaklayan tek bir geniş piezoelektrik kristaldir^{101,102,105,106,107}.

Prostat bezi yerleşim olarak rektum duvarı anterioruna komşuluğundan dolayı HIFU tedavisi için ideal adaydır. Ayrıca Prostat bezinin ultrasonik yapısı ve komşu yapılarla ilişkisi kapsamlı olarak tanımlanmıştır¹⁰⁶.

HIFU hastalara spinal veya genel anestezi altında uygulanır. Hasta kullanılan sisteme göre litotomi veya sağ lateral dekübitis pozisyonundadır. Bir suprapubik katater ve transrektal yolla sıvı bağlantılı balon şeklinde lateks soğutucu aygıt içerisinde ultrason probu yerleştirilir. Rektum duvarı sıcaklık değişikliğine duyarlıdır. Bu nedenle HIFU sistemi rektal duvarı korumak için güvenlik özelliği içerir. Tedavi sırasında rektum duvarı aktif olarak soğutulur, ısı işlem süresince 37 0C'nin altında tutulmaya çalışılır. Rektal duvar ve rektum duvarı-prostat arası mesafe ısısı sürekli olarak monitorize edilir¹⁰⁵.

Hastalarda prostat volümü 50 ml'nin üzerinde ise bu HIFU için bir dezavantajdır. Böyle durumlarda neoadjuvan hormonoterapi ile prostat boyutunun küçültülerek uygulama için gerekli prostat boyutuna ulaşılması sağlanmalıdır. Ayrıca intraprostatik büyük kalsifikasyonların veya taşların varlığı ve rektum duvar kalınlığının 6 mm'nin üzerinde olması HIFU için uygun olmayan diğer durumlardır^{105,106}.

2.2.6.8. Radyofrekans intertisyel tümör ablasyonu (RITA):

RITA sistemi hepatoma, osteoid osteoma, renal hücreli kanser gibi çeşitli tümörlerin tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir^{101,102}, Radyofrekans tedavi yöntemi prostatta ilk olarak BPH tedavisinde kullanılmıştır^{101,108}. RITA sistemi küçük bir iğne ve dokuya yerleştirildiğinde iğnenin ucundan çıkan sirküler elektrotlardan oluşur. Düşük kuvvetli (490 Hz) radyo dalga enerjisi elektrotların çevresindeki dokuyu 100 °C'ye ısıtır. Yüksek ısı dokuda 2 cm çapında, küre şeklinde, koagülasyon nekrozuyla sonuçlanan termal hasara neden olur. Çok sayıda iğne dokuya yerleştirildiğinde geniş nekroz alanları oluşur¹⁰². Lezyonun çapı dokuya uygulanan toplam enerji ile bağlantılıdır. Gereğinden çok enerji uygulanması hızlı doku kurumasıyla sonuçlanarak iğne ile doku arasında bir direnç gelişimine neden olabilir. Bu nedenle en iyi sonucu almak için enerji seviyesi uygun bir şekilde dengelenmelidir^{101,105}.

Bu tedavinin majör avantajı kullanılan iğnenin 15 gauge çapında olmasıdır ki bu kriyo probundan önemli ölçüde küçüktür ve prostata daha az travmatiktir. RITA sisteminde doku ablasyonu, kriyoterapi veya HIFU ile karşılaştırıldığında oldukça çabuk gerçekleşmektedir. Uygulama lokal anestezi altında ve ofis şartlarında yapılabilir. Az sayıda hastada yapılan çalışmalarda ciddi komplikasyon görülmemiştir ve hastalar işlemi iyi tolere etmişlerdir. Sistemin dezavantajı ise doku ablasyonunun ultrason ile monitörize edilememesi ve ısı absorpsiyonu ve doku empedans değişimine bağlı ablasyon alanının önceden tahmin edilememesidir^{101,102}.

3. MATERYAL VE METOT

Ocak 2005 ile haziran 2009 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniğinde prostat adenokarsinom tanısı ile dört cerrah tarafından radikal prostatektomi yapılan hastaların hastanemiz elektronik bilgi işlem merkezindeki bilgileri ve hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Daha önce transüretral prostatektomi, andojen deprivasyon veya radyoterapi tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Transrektal ultrasonografi, abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve gerçek prostat ağırlıkları verileri tam olan 163 hastanın sonuçları değerlendirildi. Görüntüleme yöntemlerinde boyutları verilen prostat bezleri elipsoid formül kullanılarak volümleri hesaplandı. Prostat bezinin özgül ağırlığı 1.050 olduğundan TRUS, abdominal ultrasonografi ve BT ile elde edilen volümler çıkartılan prostat spesimen ağırlığı ile direkt olarak karşılaştırıldı¹⁰⁹.

Preoperatif dönemde yapılmış abdominal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen prostat volümleri ile cerrahi eksizyonu takiben ilk 5 dakika içinde formol ile fiske edilmeden hemen önce tartılan seminal vezikülleri ve vaz deferens güdüğünü de içeren prostat ağırlıkları ile karşılaştırıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gerçek prostat ağırlığı, TAUS, TRUS ve BT'ye göre tahmin edilen prostat ağırlığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ile değerlendirildi. Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi sonucunda anlamlı farkın görülmesi halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Aynı zamanda gerçek prostat ağırlığına göre TAUS, TRUS ve BT'ye göre tahmin edilen prostat ağırlıklarının mutlak değer farkları alınarak yöntemler arasındaki farklılıkların önemliliği de incelendi.

Gerçek prostat ağırlığı, TAUS, TRUS ve BT'ye göre tahmin edilen prostat ağırlığı ölçümlerinin uyumlu olup olmadığı ise Sınıfiçi Korelasyon Katsayısı ve (%95 Güven Aralığı) hesaplanarak incelendi.

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Prostat adenokarsinomu tanısı ile radikal prostatektomi uygulanan hastaların cerrahi esnasındaki ortalama hasta yaşı 64.2 ± 6.4 (45-76 aralığında) yılıdır. Cerrahiden önceki bir ay içerisindeki son PSA seviyesi 10.6 ± 7.7 ng/ml aralığındaydı. Gleason skorları 82 (%50.3), 40 (%24.5), 14 (%8.6) ve 21 (%12.9) hasta da sırasıyla ≤ 6 , 3+4, 4+3, ≥ 8 olarak raporlandı. 6 hastanın patolojik spesimeninde prostat adenokarsinomuna ait bulgu saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	n=163
Yaş	64.2 ± 6.4 (45-76)
Total PSA	10.6 ± 7.7 (0.89-50.6)
Free PSA	1.4 ± 1.0 (0.15-7.55)
Gleason skoru	
≤ 6	82 (%50.3)
3+4	40 (%24.5)
4+3	14 (%8.6)
≥ 8	21 (%12.9)
Tümör yok	6 (%3.7)

Kapsül invazyonu, perinöral invazyon ve seminal vezikül invazyonu sırasıyla 102 (%62.6), 113 (%69.3) ve 9 (%5.5) olarak bulundu. Pelvik lenf nodlarının frozen patoloji incelemesi tümör negatif olarak raporlanan 4 (%2.5) hastanın nihai patoloji incelemesinde metastatik lenf nodları olarak geldi. Pelvik lenf nodları 4 hastada perineal ve 13 hastada robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi yapıldığı için toplam 17 (%10.4) hastada çıkartılmadı. Cerrahi sınır pozitifliği 24 (%14.7) hastada saptandı Hastaların patolojik sonuçları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Ortalama gerçek prostat ağırlığı 54.7 ± 27.9 gr olarak ölçüldü. Transabdominal ultrasonografi (TAUS), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen ortalama prostat volümleri sırasıyla 50.2 ± 24.1 , 50.7 ± 24.6 ve 62.7 ± 28.2 ml olarak bulundu (Şekil 1). TAUS ve TRUS ile elde edilen ölçümler gerçek ağırlık ile karşılaştırıldığında daha az hesaplanırken (%8.2 ve %7.3) BT’de daha yüksek saptandı (%14.6). Gerçek prostat ağırlığı ile TAUS, TRUS ve BT ile ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4).

Tablo 3. Patolojik sonuçlar

Değişkenler	n=163
Kapsül invazyonu	
Var	102 (%62.6)
Yok	61(%37.4)
Perinöral invazyon	
Var	113 (%69.3)
Yok	50(%30.7)
Cerrahi sınır	
Pozitif	24 (%14.7)
Negatif	139(%85.3)
Lenf nodu metastazı	
Var	4 (%2.5)
Yok	142(%87.1)
Çıkarılmayan	17 (%10.4)
Seminal vezikül invazyonu	
Var	9 (%5.5)
Yok	154(%94.5)

Tablo 4. Tüm olgular içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen ortalama prostat ağırlık düzeyleri

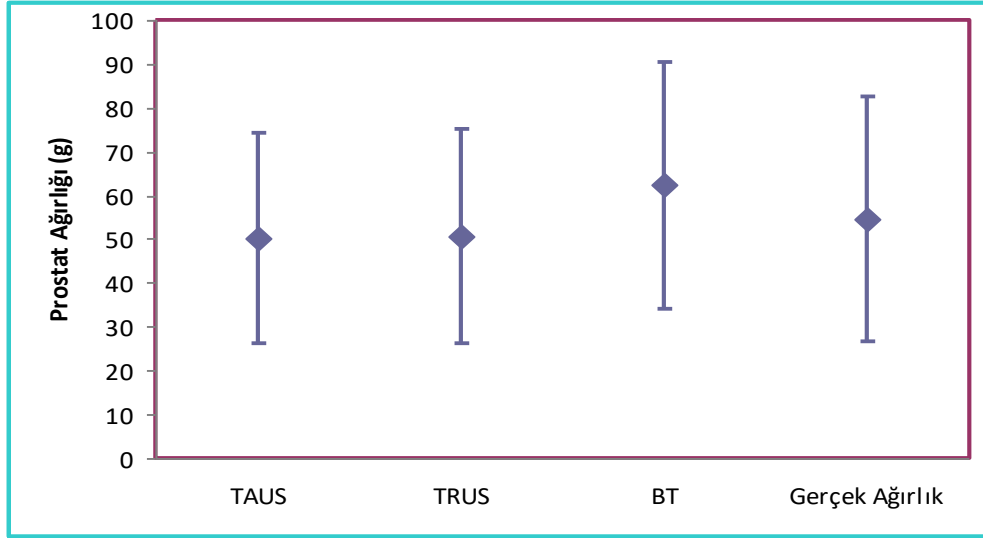
Değişkenler	Ortalama Ağırlık	Ortalama Ağırlık Farkı	Ortalama Ağırlık Fark Yüzdesi %
TAUS	50.2±24.1	-4.5	-%8.2
TRUS	50.7±24.6	-4	-%7.3
BT	62.7±28.2	+8.0	+%14.6
Gerçek ağırlık	54.7±27.9		
p	<0.001		

Gerçek prostat ağırlığı ile TAUS, TRUS ve BT ile ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki uyum düzeyi TAUS için 0.838, TRUS için 0.898 ve BT için 0.780 olarak bulundu. En yüksek uyum düzeyi TRUS ile yapılan ölçümlerde bulundu (Tablo 5).

Hastalar 60 yaş ve altı (n=46) ile 60 yaş üstü (n=117) olarak 2 grup oluşturulduğunda ortalama gerçek ağırlık ≤ 60 (45-60 aralığı) yaş ve >61 (61-76) yaş grubunda sırasıyla 48.1±24.1 ve 57.2±28.9 gr olarak bulundu. TAUS, TRUS ve BT ile elde edilen ortalama ağırlıklar 60 yaş ve altında sırasıyla 44.8±19.5, 44.8±23.2 ve 52.2±20.6 bulunurken 60 yaş üstünde sırasıyla 52.2±25.5, 52.7±24.9 ve 66.5±29.8 olarak bulundu. Yaş grupları arasında

gerçek ağırlık görüntüleme yöntemleri ile prostat ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.002$ ve $p<0.001$) (Tablo 6).

Şekil 1. Gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri



Tablo 5. Tüm olgular içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri arasındaki uyum düzeyini gösteren sınıfıçi korelasyon katsayısı ve (%95 güven aralığı)

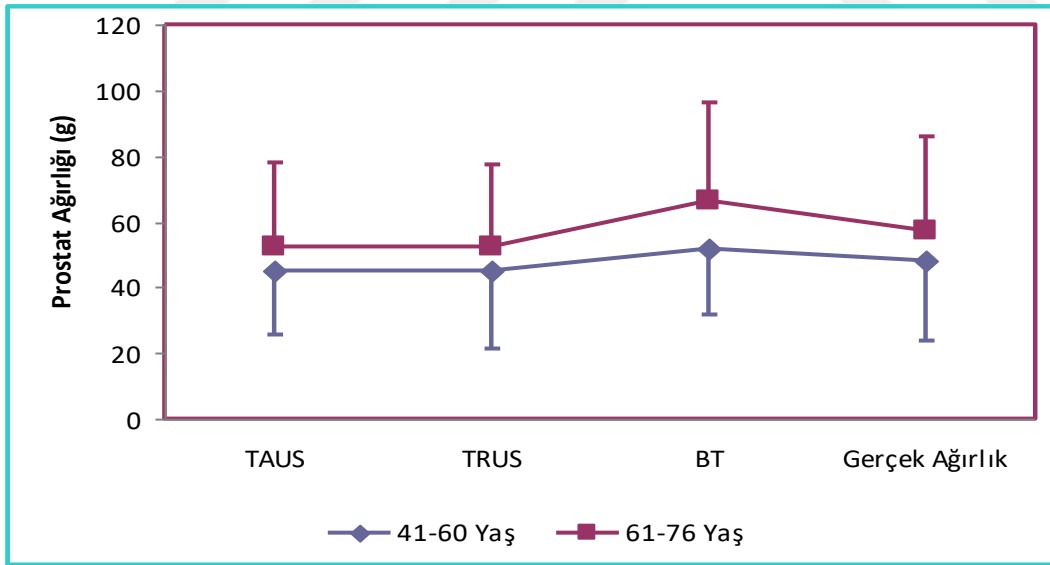
Değişkenler	n=163
TAUS	0.838 (0.774-0.883)
TRUS	0.898 (0.835-0.933)
BT	0.780 (0.653-0.855)

Hasta yaşı 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstünde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki uyum düzeyine bakıldı (Şekil 2). Yaş grupları içinde aynı görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum düzeyleri benzerdi. Her iki yaş grubunda transrektal ultrasonografi ile elde edilen sonuçlarda uyum düzeyleri yüksek (sırasıyla 0.910 ve 0.892) iken BT ile elde edilen sonuçlar diğer iki radyolojik yöntemle karşılaştırıldığında uyum düzeyi daha düşük saptandı (sırasıyla 0.757 ve 0.777) (Tablo 7).

Tablo 6. Yaş grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri

Değişkenler	≤60 Yaş (n=46)			>61 Yaş (n=117)		
	Ortalama	Ort.	Ort.	Ortalama	Ort.	Ort.
	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık
		Farkı	Fark %		Farkı	Fark %
TAUS	44.8±19.5	-3.3	-6.9	52.2±25.5	-5	-8.7
TRUS	44.8±23.2	-3.3	-6.9	52.7±24.9	-4.5	-7.9
BT	52.2±20.6	+4.1	+8.5	66.5±29.8	-9.3	+16.3
Gerçek Ağırlık	48.1±24.1			57.2±28.9		
p	0.002			<0.001		

Şekil 2. Yaş grupları arasında gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri



Prostat ağırlıkları 40 gram ve az, 41 ile 60 gram, 61 ile 80 gram ve 80 gram üstü olarak dört gruba bölündü (Şekil 3). Hasta sayısı sırasıyla 52, 61, 27 ve 23 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8).

Tablo 7. Yaş grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri arasındaki uyum düzeyini gösteren sınıfıçi korelasyon katsayısı ve (%95 güven aralığı)

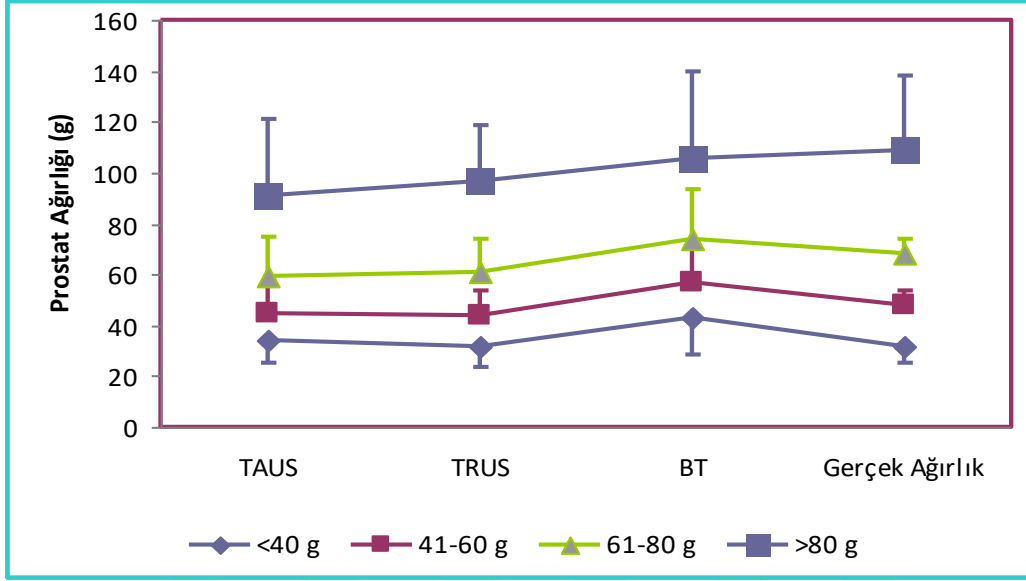
Değişkenler	≤60 Yaş (n=46)	>61 Yaş (n=117)
TAUS	0.823 (0.701-0.898)	0.838 (0.763-0.889)
TRUS	0.910 (0.836-0.951)	0.892 (0.815-0.933)
BT	0.757 (0.600-0.858)	0.777 (0.607-0.866)

Uyum düzeyine bakıldığında sadece 80 gramın üstündeki grupta kabul edilebilir olup diğer gruplarda uyum düzeyi düşük bulundu. Bu düşüklük gruptaki hasta sayısının düşüklüğüne veya spesifik gruplarda çalışmaya bağlı olduğu düşünüldü (Tablo 9). Prostat ağırlığı arttıkça özellikle 80 gramın üzerindeki prostatlarda, bilgisayarlı tomografi ile elde edilen ölçümler transabdominal ve transrektal ultrasonografi ile karşılaştırıldığında ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi daha az (-2.8ml, -%2.6) bulundu. Prostat ağırlığı azaldıkça özellikle 40 gramın altındaki prostatlarda, transrektal ultrasonografi ile elde edilen ölçümler transabdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi daha az (-0.2ml, -%0.6) bulundu.

Tablo 8. Prostat ağırlığına göre gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri

	≤40 gr (n=52)			41-60 gr (n=61)			61-80 gr (n=27)			>80 gr (n=23)		
Değişkenler	Ortalama	Ort.	Ort.	Ortalama	Ort.	Ort.	Ortalama	Ort.	Ort.	Ortalama	Ort.	Ort.
	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık	Ağırlık
	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı	Farkı
			%			%			%			%
TAUS	34.3±9.0	+2.6	+8.2	44.9±11.8	-3.0	-6.3	59.4±15.3	-8.9	-13.0	91.1±30.3	-17.3	-15.9
TRUS	31.5±8.0	-0.2	-0.6	43.6±9.6	-4.3	-8.9	60.9±13.3	-7.4	-10.8	96.8±21.9	-11.6	-10.7
BT	43.4±15.1	+11.7	+36.9	57.0±15.4	+9.1	+19.9	74.3±18.9	+6	+8.8	105.6±34.5	-2.8	-2.6
Gerçek Ağırlık	31.7±6.3			47.9±5.5			68.3±5.3			108.4±29.9		
p	<0.001			<0.001			<0.001			0.002		

Şekil 3. Prostat ağırlığına göre gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri



Tablo 9. Prostat ağırlığı grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlık düzeyleri arasındaki uyum düzeyini gösteren sınıfıçi korelasyon katsayısı ve (%95 güven aralığı)

Değişkenler	≤40 gr (n=52)	41-60 gr (n=61)	61-80 gr (n=27)	>80 gr (n=23)
TAUS	0.401 (0.154-0.603)	0.129 (0-0.361)	0.138 (0-0.445)	0.681 (0.140-0.878)
TRUS	0.545 (0.321-0.712)	0.184 (0-0.401)	0.265 (0-0.562)	0.744 (0.333-0.898)
BT	0.198 (0-0.438)	0.196 (0-0.413)	0.243 (0-0.555)	0.655 (0.339-0.838)

Mutlak farklar açısından incelendiğinde gerçek ağırlığa en yakın ölçümler transrektal ultrasonografi ile elde edildi (8.4 ± 8.5). Bilgisayarlı tomografi ile bu ölçüm daha yüksek saptandı (14.9 ± 11). Transabdominal ultrason ile ölçümde değerler transrektal ultrasonografi ile bilgisayarlı tomografi arasındaydı ve 11.4 ± 9.6 bulundu. ($p < 0.001$) (Tablo 10).

TRUS ile yapılan ölçümler mutlak farklar açısından yaş grupları arasında 60 yaş ve altında ile 60 yaş üstünde $8,0 \pm 6,1$ ve $8,6 \pm 9,3$ olarak bulundu. BT ile yapılan ölçümler mutlak farklar açısından yaş grupları arasında 60 yaş ve altında $12,1 \pm 10,1$ iken 60 yaş üstünde $16,0 \pm 12,1$ olarak bulundu. TAUS ile yapılan ölçümler mutlak farklar açısından yaş grupları arasında 60 yaş ve altında $10,1 \pm 8,4$ iken 60 yaş üstünde $12,0 \pm 10,1$ olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm olgular içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki mutlak farkların karşılaştırılması

Değişkenler	n=163	41-60 Yaş (n=46)	61-76 Yaş (n=117)
TAUS	11.4±9.6	10.1±8.4	12.0±10.1
TRUS	8.4±8.5	8.0±6.1	8.6±9.3
BT	14.9±11.7	12.1±10.1	16.0±12.1
p	<0.001	0.099	<0.001

Mutlak farklar açısından gerçek ağırlık görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında 60 gramın üstünde istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken 60 gramın altında mutlak farklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Prostat ağırlığı grupları içerisinde gerçek ağırlık ile görüntüleme yöntemlerine göre ölçülen prostat ağırlıkları arasındaki mutlak farkların karşılaştırılması

Değişkenler	≤40 gr (n=52)	41-60 gr (n=61)	61-80 gr (n=27)	>80 gr (n=23)
TAUS	7.1±5.0	10.1±7.2	14.4±9.2	21.2±15.0
TRUS	5.5±4.2	7.9±7.3	9.9±9.6	14.7±13.3
BT	13.6±11.8	13.7±9.5	14.7±9.8	21.2±16.5
p	<0.001	<0.001	0.086	0.113

Ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi açılarından incelendiğinde her üç yöntem arasında gerçek ağırlığa en yakın ölçümler transrektal ultrasonografi ile elde edilenlerdi (sırasıyla -4 ve -%7.3). Bilgisayarlı tomografi ile bu ölçümler daha yüksek saptandı (sırasıyla +8 ve +%14.6). Transabdominal ultrason ile ölçümde değerler transrektal ultrasonografi ile bilgisayarlı tomografi ile elde edilen değerlerin arasındaydı ve ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi -4.5 ve -%8.2 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Prostat volümü, hem benign hem de malign prostat hastalıkları tanı ve tedavisinde önemli bir parametredir¹. Prostatın volümünün doğru hesaplanması radikal veya açık prostatektomi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, brakiterapi, kriyoterapi ve benign prostat hiperplazisinin minimal invaziv tedavisinin planlanmasında faydalıdır. PSA dansitesinin hesaplanmasında ve 5 alfa redüktazlara cevabı öngörmeye yardımcıdır. Bu yüzden prostat volümünün doğru hesaplanması önemlidir. Biz bu çalışmada kendi kliğimizin verilerini kullanarak radikal prostatektomi uygulanan hastalarda transrektal ultrasonografi, transabdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen prostat volümlerini gerçek ağırlık ile karşılaştırdık. Prostat bezinin özgül ağırlığı 1.050 olduğundan TRUS, abdominal ultrasonografi ve BT ile elde edilen volümler çıkartılan prostat spesimen ağırlığı ile direkt olarak karşılaştırıldığında¹⁰⁹, transabdominal ultrasonografi ve transrektal ultrasonografi gerçek prostat ağırlığı ile iyi korele olduğu (0.898 ve 0.838) ancak daha düşük (%8.2 ve %7.3) hesapladığı görüldü. Benzer şekilde bilgisayarlı tomografi ile gerçek ağırlığın iyi korele olduğu (0.780) ancak yaklaşık %15 kadar daha fazla ölçüldüğü görüldü.

Sajadi ve arkadaşları radikal prostatektomi yapılan 497 hastanın transrektal ultrasonografi ve çıkartılan spesimenin ağırlığını karşılaştırmışlardır. TRUS önemli hatalara rağmen mükemmel olmayan bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir. Büyük prostatlarda (40 gr üstü) daha doğru sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir¹¹⁰. Bizim çalışmamızda TRUS'un 80 gramın üzerindeki prostatlarda uyum oran 0.744'dür ve daha doğru sonuç verdiği görülmüştür.

Sajadi ve arkadaşları TRUS'daki volüm tahminindeki hata oranlarını ölçüme bağlamışlardır. Bunun dışında radikal prostatektomi esnasında oluşan kan kaybı nedeni ile fiksasyon öncesi prostat ağırlığının azalabileceğini, seminal veziküllerin ve vazal uçların bir ağırlığının olduğunu ve görüntüleme yöntemleri ile bunların ölçülmediğini bildirmişlerdir¹¹⁰.

Bunlara bağlı olarak büyük prostatların küçük prostatlara göre daha fazla ağırlığının etkileneceğini rapor etmişlerdir. Prostat dansitesi, normal prostat dokusu, BPH (stromal ve glanduler hiperplazi) ve adenokarsinomun rölatif katkısına bağlı olarak değişir. İdeal ölçüm seminal vezikül ile vaz uçlarının çıkartılması ve hızlı bir şekilde spesimenin ameliyathanede yer değiştiren veya taşan sıvı miktarına göre değerlendirilmesini bildirmişlerdir¹¹⁰.

Hoffelt ve arkadaşları radyoterapi planlanan tedavi almamış prostat kanserli 36 hastada bilgisayarlı tomografi ve transrektal ultrasonografi ile ölçülmüş prostat volümlerini

karşılaştırdılar. BT ve TRUS ile ölçülen prostat volümleri arasında güçlü bir korelasyon bulmalarına karşın BT yaklaşık %50 oranında fazla saptadığını bulmuşlardır¹. Bizim çalışmamızda bilgisayarlı tomografi ile transrektal ultrasonografi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ve BT yaklaşık %15 oranında fazla ölçtüğü saptandı.

Terris ve arkadaşları 50 hastada transrektal ultrasonografi ile saptanan prostat bulgularını transperineal ultrasonografi ile karşılaştırmışlardır. Transperineal ultrason volümlerinin transrektal ultrasonografi ile iyi korele olduğunu ancak transperineal ultrasonografi ile şüpheli lezyonları tespit etmede yetersiz bulmuşlardır¹¹¹.

Gerçek prostat ağırlığı radikal prostatektomi ile prostatın çıkartılmasını takiben ilk 5 dakika içinde formol ile fikse edilmeden hemen önce tartılan prostat bezi, seminal veziküller ve vaz deferens güdüklerini içermekteydi. Seminal vezikül ağırlıkları çıkartılmadı. Rodriguez ve arkadaşları seminal veziküllerin ortalama ağırlığa 3.8 gr (2.2 ile 4.6) katkıda bulunduğunu ve hastalar arasında seminal veziküllerin değişkenlikler gösterdiğinden dolayı hatalara ve sapmalara neden olabileceğini bildirmişlerdir¹¹².

Kalkner ve arkadaşları lokalize prostat kanseri nedeni ile konformal radyoterapi ve brakiterapi kombinasyonu planlanan hastaların BT ve TRUS prostat volümlerini karşılaştırmışlar. BT sonuçları TRUS elips formülü ile hesaplanan prostat volümlerinden ortalama %48 oranında fazla olduğu tespit etmişlerdir. Kesit açısının prostat boyutlarını etkilediğini bildirmişlerdir. TAUS ve BT hastalar sırtüstü TRUS ise sol lateral dekübit pozisyonunda, dizler iyice karnına çekilerek pozisyon verilerek ölçümlemimizi yaptık. Daha horizontal kesitlerde kranio-kaudal boyut azalırken antero-posterior boyut artar. Kalkner ve arkadaşları Ancak boyut farklılığını bu kesit açısının tek başına tamamen açıklayamayacağını bildirmişlerdir¹¹³.

Hatalı ölçümlerin bir diğer sebebi ise abdominal veya transrektal ultrasonografi yapan doktorun deneyimi ve kullandığı cihaz olabilir. Kim ve arkadaşları TRUS de farklı deneyimdeki (acemi, eğitimli ve uzman) 3 radyolog tarafından 94 hastada transrektal ultrason ile abdominal ultrasonu, 54 hastada transrektal ultrason ile 3 boyutlu ultrasonu kullanılarak prostat volümleri hesaplandı. USG ile prostat volümü hesaplamasında TAUS ile korelasyonunda TRUS'daki deneyimin önemli olduğunu ayrıca ölçüm sırasındaki mesane hacminin bir önemi olmadığını bildirdiler¹¹⁴.

Huang Foen Chung arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 hastanın olduğu 2 grupta ölçümler yaptılar. İlk grupta TAUS ile TRUS, ikinci grupta transabdominal ölçümler iki cihaz kullanılarak yapıldı. Transrektal 3 araştırmacı ve transabdominal yaklaşım 1 araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Transrektal ile transabdominal arasında, iki farklı model

transabdominal cihaz veya farklı araştırmacılar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıřtır¹¹⁵.

Prostat büyüklüğünü üriner kontinans açısından da önemlidir. Konety ve arkadaşları CAPSURE veritabanı kullanılarak radikal prostatektomi yapılan 4984 hasta arasından TRUS volümleri ile preoperatif ve postoperatif üriner fonksiyon sonuçları bilinen 2097 hastanın dataları incelenmiş. 50 cc den büyük prostatı olan hastalarda daha düşük kontinans oranlarına sahip olduklarını bildirdiler. Ancak bütün hastaların 2 yıl sonunda benzer oranlarda kontinans seviyesine ulaştığını rapor etmiřlerdir¹¹⁶.

Prostatın volümü bir diğerk görüntüleme yöntemi olan manyetik rezonansla da ölçülebilir. Pettus ve arkadaşları 2295 hastanın cerrahi olarak çıkartılan prostat ağırlığını Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile bulunan prostat volümü ile karşılaştırmışlar. Konkordans 0.61 ve Spearman korelasyon katsayısı 0.78 olarak bulunmuş. Ancak MR'ın prostat volümünü spesimen ağırlığı ile karşılaştırıldığında daha düşük ölçme eğilimi olduğu bildirilmiřtir¹¹⁷.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Transabdominal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemleri ile elde edilen volümler ile gerçek prostat ağırlıkları arasında iyi bir uyum olduğu görülmekle beraber en iyi uyum transrektal ultrasonografi ile elde edildi. Sınıf- içi korelasyon katsayıları transabdominal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile elde edilen ölçümlerde sırasıyla 0.838, 0.898 ve 0.780 olarak bulundu. Ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi incelendiğinde her üç yöntem arasında gerçek ağırlığa en yakın ölçümler transrektal ultrasonografi ile elde edildi (sırasıyla -4 ml ve -%7.3). Bilgisayarlı tomografi ile elde edilen sonuçlarda ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi daha yüksek saptandı (sırasıyla +8 ml ve +%14.6). Transabdominal ultrason ile ölçümde değerler transrektal ultrasonografi ile bilgisayarlı tomografi ile elde edilen değerlerin arasındaydı (sırasıyla -4.5 ml ve -%8.2).

60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü yaş grupları dikkate alındığında görüntüleme yöntemleri ile gerçek prostat ağırlığı arasında iyi korelasyon bulundu. Prostat ağırlığı grupları arasında 80 gr üzerindeki grupta daha iyi korelasyon bulunurken diğer gruplarda kötü korelasyon bulundu. Prostat ağırlığı arttıkça özellikle 80 gramın üzerindeki prostatlarda bilgisayarlı tomografi ile elde edilen ölçümler transabdominal ve transrektal ultrasonografi ile karşılaştırıldığında ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi daha az (-2.8ml ve -%2.6) bulundu. Prostat ağırlığı azaldıkça özellikle 40 gramın altındaki prostatlarda transrektal ultrasonografi ile elde edilen ölçümler transabdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında ortalama ağırlık farkı ve ortalama ağırlık farkı yüzdesi daha az (-0.2ml ve -%0.6) bulundu. Klinisyenler görüntüleme yöntemlerinde hatalar ve sapmaların olabileceğinin farkında olmalı ve hastalara tedavi planlarken bunları göz önünde tutmalıdırlar.

7. KAYNAKLAR

1. Hoffelt SC, Marshall LM, Garzotto M, Hung A, Holland J, Beer TM. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Sep 1;57(1):29-32.
2. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2005;15:35–38.
3. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long term efficacy and safety study. *J Urol* 2000;163:13–20.
4. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158:481–487.
5. Gronberg H.: Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003. Mar 8;361(9360):859-64.
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*, 50(1):7-33, 2000.
7. Balbay D. Prostat kanserine genel bakış. In: Karaman MI. Prostat kanserinde güncel bilgiler ve brakiterapi. İstanbul: 2004; 15-29,
8. Bhatnagar V, Kaplan RM.: Treatment options for prostate cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*. 2005;71(10):1871-2.
9. Basaklar C. Ürogenital sistem. Langman's Medikal Embriyoloji. Ankara, Palme Yayıncılık; 2004; 246-282.
10. Wein: Campbell-Walsh Urology, 9th ed Section XVI – Prostate chapter 85
11. Şakul U, Bilecenoğlu B. Prostat bezi anatomisi. In: Balbay D (Ed). Prostat'da. Ankara Öncü Basımevi, 2008, 35-44.
12. Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): *Campbell's Urology*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2002, vol 1, pp 41-81.
13. Partin AV, Coffey DS: The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co, vol 2, pp 1381-1428.
14. Kuran O: Sistematik Anatomi 3.baskı, İstanbul: Filiz kitabevi; 1993; 521-523.
15. Hinman F Jr: *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1993.

16. McNeal, Z.E.: Zonal Anatomy of the Prostate. *Prostate*, 2:35, 1969
17. McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphologic study. *J Urol* 1972; 107:1008-1016.
18. Myers RP: Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 473-490.
19. Junqueira LC, Corneiro J, Kelly RO: *Basic Histology*, 9th Ed. Appleton & Lange 1998.
20. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ et al. *Campbell's Urology*. Philadelphia, Saunders, 2007; 38-77.
21. Baydınç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; *Temel Üroloji*. Güneş kitabevi, Ankara 1998: 3-27
22. Turner TT: The epididymis and accessory sex organs; in Lipshultz LI, Howards SS (eds): *Infertility In The Male*, ed 3, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1997.
23. Guyton AC: *Textbook Of Medical Physiology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1986.
24. Onder AU: Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijenin (PSA) önemi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 1998; 2:76–79.
25. Montie JE, Meyers SE: Defining the ideal marker for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1997; 24:247–252.
26. Feig, Barry W.; Berger, David H.; Fuhrman, George M. Title: *MD Anderson Surgical Oncology Handbook*, The, 4th Edition: 496-7, 2006.
27. Boyle P, Severi G, Giles GG.: The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 30(2):209-17, 2003.
28. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991: Tables and Graphs*. NIH publication 94-2789. Bethesda: National Cancer Institute; 11, 1994.
29. Pienta K.J.: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma of the Prostate, in *Campbell's Urology*. eds. Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 3, Chapter 80, pp. 2489-2495; 1998
30. Stamey T.A., Mc Neal J.E.: Adenocarcinoma of the Prostate. In: *Campbell's Urology*. Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D. (Eds.). 6th Ed. WB Saunders Co. 1159-1221. 1992.

31. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993; 150(3): 797-802.
32. Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, et al: Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosomal instability in human prostate cancer, *Cancer Res.* 1994; 54: 3824-3830.
33. Klein EA; Identification of a novel retrovirus in prostate cancer. *American Urological Association news*: 2006; vol:11 issue:5,15
34. Eble J N, Sauter G, Epstein J I et al, 2004 *Pathology and Genetics: Tumors of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumors IARC Press, Lyon*, 160-215.
35. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med* 227:852-859, 2002.
36. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed.*, Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders 2002;3003-3024.
37. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70:2861-2869, 1992
38. Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor-I, insulinlike growth factor binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 1910-1917.
39. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.*1989;142(3): 763-768.
40. Koşar A. Prostat kanserinde semptomatoloji ve bulgular. In: Dinçel Ç (ed) *Üroonkoloji*. İzmir: Meta yayınları; 2007; 27-29.
41. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. *Campbell's Urology*, 6th ed.W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992: 40-65.
42. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA et al Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography, and needle biopsy on serum psa levels. *J Urol*, 147:810-814, 1992.
43. Carter HB, Partin AW.: *Diagnosis and Staging of Prostate Cancer*. In Walsh PC. *Campbell's Urology*, 8th edn. Vol. 4, 3055-3079 Saunders, Philadelphia, 2002.

44. Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, Sasaki T, Takahashi N, Oka T, Shizukuishi K, Endou H, Kubota Y, Inoue T. Prostate cancer: a comparative study of ¹¹C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jul;32(7):742-8.
45. Alan W. Partin, Ronald Rodriguez. Prostat ve vezikula seminalisin moleküler biyolojisi, endokrinolojisi ve fizyolojisi. *Campbell Üroloji*, Cilt 2, Bölüm 37, 1237-1296 , 2005.
46. Brawer MK, Kirby R, Roehrborn CG: Prostate Specific Antigen: Health Press. P7, 1999.
47. Resnick MI, Gospodarowicz M, Boccon-Gibboud L, Bono A et al: Markers and Prognostic Factors; In: Prostat Cancer Editörler Denis L, Bartsch G, Khoury S , et al Health Publications ,51-9,2003.
48. Sözen S , Gürocak S , Acar C : Prostat Kanseri Tanısında PSA Alt Tipleri: *Üroonkoloji Bülteni* 4: 2004: 13-18.
49. Özdedeli K, Çal Ç, Yurtseven O: Prostat Spesifik Antijen: editörler Çal Ç, Cüreklibatür İ. Prostat Kanserinde Tedavi, *Yelken Matbaa* ,19-37,2003.
50. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J et al. The effect of percentage free prostate specific antigen(PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int*. 2005. 96(7):995-998.
51. Schlegel JU, Diggdon P, Cuellar J. The use of ultrasound for localizing renal calculi. *J Urol*. 1961; 86:367-9.
52. Watanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M. Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. *Jpn J Urol* 1968; 59:273-279.
53. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71-75.
54. Terris M. Ultrasonography and biopsy of the prostate. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Ed). *Campbell's Urology* 8 th. Ed WB Saunders,, 2002; vol 4 pp 3038-3054.
55. Lewine MA, Itmann M, Melamed J et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer *J Urol* 1998 159:471-476.
56. Rifkin, M.D. *Ultrasound of the Prostate*. Raven Press. New York. 101-190, 1988.
57. Erten K. Transrektal ultrasound eşliğinde yapılan çoklu kadran prostat biyopsilerinin kanser saptama duyarlılıklarının değerlendirilmesi (tez). *Ankara GATA*, 2007.

58. Harris RD, Schned A, Heaney J, Staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: Lesions from a learning curve. *Radiographics* 1995; 15: 813-829.
59. Littrup PJ, Kane RA, Williams CR et al. : Determination of prostate volume with TRUS for cancer screening: Part 1: Comparison with PSA assay. *Radiology* 1991; 178: 537-542.
60. Terris MK ve Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 1991 May;145(5):984-7.
61. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42. Review.
62. Zareba P, Zhang J, Yilmaz A, Trpkov K. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. *Histopathology*. 2009 Oct;55(4):384-91.
63. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992 Mar;23(3):273-9.
64. Bağlan T. Prostat karsinomlarında e-cadherin ve betacatenin ekspresyonunun gleason grade ve diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılması (Tez). Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
65. Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, et al: Gleason grading of prostate cancer: A predictor of survival. *Urology* 1985; 25:223-227.
66. Kong DE, Fitzsimas MJ, Presti JC JR, Kane CJ, Terris MK, Anonson WJ, Amling CL, Freedland SJ. Risk stratification of men with gleason score 7 to 10 by primary and secondary gleason score: results from search database: *Urology* 2007;70 (2):277-82.
67. Scardino PT, Abbas F, Adolfson J, et al. Management of localized and regional diseases; In: Denis L, Bartsch G, Khoury S, Murai M, Partin A (eds) *Prostate cancer 3rd international consultation*, Paris, 219-248, 2003.
68. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol* 1994;152:1721-1729.
69. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol*, 166:104-110, 2001.

70. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, et al. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. JAMA, 275:288-294, 1996.
71. Balbay D. Türk üroloji derneği tıpta uzmanlık öğrencileri sınava hazırlık kursu ders notları kitabı. Ankara: 2009; 291-295.
72. Caşkurlu T, Gürbüz C. Erken evre prostat kanseri tedavisi; İzlem. In: Dinçel Ç (ed). Üroonkoloji. İzmir: Meta yayınları; 2007; 95-102.
73. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. Eur Urol. 2001 Nov;40(5):488-94.
74. George N. Therapeutic dilemmas in prostate cancer: justification for watchful waiting. Eur Urol. 1998;34 Suppl 3:33-6.
75. Lepor H. Practical considerations in radical retropubic prostatectomy. Urol Clin North Am. 2003 May;30(2):363-8. Review.
76. Balbay D. Radikal retropubik prostatektomi, In: Balbay D (ed). Prostat. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008; 257-288.
77. Young, H. H. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Bull. Johns Hopkins Hosp. 16: 315-321, 1905.
78. Memmelaar J. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. J Urol. 1949 Sep;62(3):340-8
79. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982 Sep;128(3):492-7.
80. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Su LM. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach. Surg Oncol. 2009 Sep;18(3):233-41.
81. Sullivan LD, Weir MJ, Kinahan JF, Taylor DL. A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy. BJU Int. 2000 Jan;85(1):95-100.
82. Albayrak S, Horuz R. Radikal perineal prostatektomi. In: Balbay D. Prostat'da. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008; 289-300.
83. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. J Urol. 1995 May;153(5):1565-9.
84. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, Link PC, Freiha FS. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. J Urol. 1990 Jun;143(6):1166-72.
85. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology. 1997 Dec;50(6):854-7

86. Apaydın E, Demirydoğan S. Laparoskopik Radikal Prostatektomi. In: Balbay D. (ed) Prostat. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008; 301-309.
87. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. J Urol. 2001 Dec;166(6):2101-8.
88. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al. Laparoskopische radikale Prostatektomie—Technik und erste Erfahrungen. Akt Urol. 2000;31:237–245.
89. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, Seemann O, Frede T. Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes. Curr Opin Urol. 2004 Mar;14(2):75-82.
90. Trabulsi EJ, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy. J Urol. 2005 Apr;173(4):1072-9.
91. Steinberg AP, Gill IS. Laparoscopic prostatectomy: a promising option in the treatment of prostate cancer. Cleve Clin J Med. 2004 Feb;71(2):113-4, 117-21.
92. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. Prostate. 1999 Apr 1;39(1):71-5.
93. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. J Urol. 2000 Feb;163(2):418-22.
94. Berryhill R Jr, Jhaveri J, Yadav R, Leung R, Rao S, El-Hakim A, Tewari A. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. Urology. 2008 Jul;72(1):15-23.
95. Öztürk M: Prostat kanseri brakiterapisinin tarihsel gelişimi ve teknik farklar. Karaman İ, Erol A, Taşçı Aİ: Prostat kanserinde güncel bilgiler ve brakiterapi, 1. baskı, İstanbul: Çalış Ofset; 2004; 57-67.
96. Blasko JC, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD: Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? Urol Clin North Am, 23: 633-650, 1996.
97. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R: American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44:789, 1999.
98. Erol A. Prostat Kanserinde Brakiterapi. In: Balbay D. (ed) Prostat. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008; 329-362.

99. Speight JL, Roach III M. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: Evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J Clin Oncol* 2005;23:8176-8185.
100. Cengiz M. Prostat Kanseri tedavisinde Eksternal Radyoterapi. In: Balbay D. (ed) *Prostat*. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008; 309-328.
101. Soylu A, Baydiç YC. Prostat Kanserinde minimal invaziv Tedaviler. In: Balbay D. (ed) *Prostat*. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008; 245-256.
102. Shinohara K. Thermal ablation of prostate diseases: advantages and limitations. *Int J Hyperthermia*. 20(7):679-697, 2004.
103. Shinohara K, Carroll PR. Cryotherapy for prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, Vol 4. Saunders: Philadelphia, pp 3171–3181, 2002.
104. Horger DC, Clarke HS. Current status of cryosurgery in the treatment of prostate cancer. *AUA Update Series* 2004; 23:145-152. 2004
105. Ahmed S, Lindsey B, Davies J. Emerging minimally invasive techniques for treating localized prostate cancer. *BJU International*, 96:1230-1234, 2005.
106. Colombel M, Poissonnoer L, Gelet A. High intensity focused ultrasound for localised prostate cancer. *Eur Urol* 44 (Suppl): 21–24, 2004.
107. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, et al: Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2 N0M0 localised prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 159: 394–399, 2002.
108. Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. *Urology*; 45: 28–33, 1995.
109. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K and Saito M: Measurements of size and weight of the prostate by means of transrectal ultrasonotomography. *Tohoku J Exp Med* 1974; 114: 277-285.
110. Kamran P. Sajadi, Martha K. Terris, Robert J. Hamilton et al. Body Mass Index, Prostate Weight and Transrectal Ultrasound Prostate Volume Accuracy. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):990-5. Epub 2007.
111. Terris MK, Hammerer PG, Nickas ME. Comparison of ultrasound imaging in patients undergoing transperineal and transrectal prostate ultrasound. *Urology*. 1998 Dec;52(6):1070-2.

112. Rodriguez E Jr, Skarecky D, Narula N, Ahlering TE. Prostate volume estimation using the ellipsoid formula consistently underestimates actual gland size. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):501-3.
113. Kälkner KM, Kubicek G, Nilsson J, Lundell M, Levitt S, Nilsson S. Prostate volume determination: differential volume measurements comparing CT and TRUS. *Radiother Oncol*. 2006 Nov;81(2):179-83. Epub 2006.
114. Kim SH, Kim SH. Correlations between the various methods of estimating prostate volume: transabdominal, transrectal, and three-dimensional US. *Korean J Radiol*. 2008 Mar-Apr;9(2):134-9.
115. Huang F, de Vries SH, Raaijmakers R, Postma R, Bosch JL, van Mastrigt R. Prostate volume ultrasonography: the influence of transabdominal versus transrectal approach, device type and operator. *Eur Urol*. 2004 Sep;46(3):352-6.
116. Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR; CaPSURE Investigators. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume analysis of data from the CaPSURE Database. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1423-6.
117. Pettus JA, Masterson T, Sokol A, Cronin AM, Savage C, Sandhu JS, Mulhall JP, Scardino PT, Rabbani F. Prostate size is associated with surgical difficulty but not functional outcome at 1 year after radical prostatectomy. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):949-55.